

Prevalência e principais manifestações do long Covid: um desafio para a medicina atual

Prevalence and main manifestations of long Covid: a challenge for today's medicine

DOI:10.34119/bjhrv6n2-032

Recebimento dos originais: 01/02/2023

Aceitação para publicação: 03/03/2023

Nicole Daniela Ledesma Villacis

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidad Católica de Cuenca

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: nicoleledesma92@gmail.com

Carlos Enrique Flores Montesinos

Especialista em Infectologia

Instituição: Universidad Católica de Cuenca

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: cflores@ucacue.edu.ec

Andrés Felipe Mercado González

Especialista em Ginecologia e Obstetricia

Instituição: Universidad Católica de Cuenca

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: drandresmercado@gmail.com

Marcela Doménica Moncayo Garzón

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidad Católica de Cuenca

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: marce_moncayo@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A COVID-19 produz sintomas persistentes e complicações após a infecção. A Síndrome Pós-COVID-19 é o conjunto de manifestações clínicas, geradas durante ou após a infecção pelo COVID 19, esta síndrome requer uma abordagem multidisciplinar que permita o acompanhamento dos pacientes envolvidos e a aplicação de medidas preventivas. O termo “Long COVID” é preferido para sintomas persistentes com duração superior a quatro semanas. **Objetivo:** Determinar a prevalência, principais manifestações, fisiopatologia e fatores de risco do Long COVID. **Metodologia:** Uma revisão sistemática foi realizada usando o método PRISMA. **Resultados:** 450 artigos foram recuperados na busca realizada nas bases de dados PubMed e Scopus, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, obteve-se um total de 29 publicações. **Conclusões:** A prevalência de Long COVID variou entre 48,9% e 100%, os potenciais fatores de risco foi sexo feminino, faixa etária de 49 a >55 anos, maior número de sintomas diferentes na primeira semana de infecção, presença de comorbidades, internação na Unidade de Terapia Intensiva; e sua fisiopatologia se deve a diferentes mecanismos de resposta do sistema imunológico contra a infecção e seus efeitos a longo prazo.

Palavras-chave: complicações, Covid-19, fatores de risco, fisiopatologia, prevalência.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 produces persistent symptoms and complications after infection. The Post-COVID-19 Syndrome is the set of clinical manifestations that are generated during or after infection by COVID 19, this syndrome requires a multidisciplinary approach that allows monitoring of the patients involved and the application of preventive measures. The term “Long COVID” is preferred for persistent symptoms lasting more than four weeks. **Objective:** To determine the prevalence, main manifestations, pathophysiology and risk factors of Long COVID. **Methodology:** A systematic review was carried out using the PRISMA method. **Results:** 450 articles were retrieved in the search carried out in the Pubmed and Scopus databases, after applying the eligibility criteria, a total of 29 publications were obtained. **Conclusions:** The prevalence of Long COVID ranged between 48.9% and 100%, the potential risk factors were female sex, age range from 49 to >55 years, greater number of different symptoms in the first week of infection, presence of comorbidities, hospital stay, Intensive Care Unit; and its pathophysiology is due to different response mechanisms of the immune system against infection and its long-term effects.

Keywords: complications, Covid-19, risk factors, pathophysiology, prevalence.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi responsável por causar uma pandemia que até 18 de julho de 2021 teve 4.100.087 mortes segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (Rehman et al., 2021), ao longo do tempo as pessoas acometidas por essa doença manifestaram sintomas e complicações persistentes, recebendo o nome de portadores prolongados de COVID-19 ou transportadores de longa distância (Ramakrishnan et al., 2021).

O National Institute for Excellence in Health and Care (NICE) define a Síndrome Pós-COVID-19 (SPC) como o conjunto de manifestações clínicas geradas durante ou após a infecção por COVID-19, apresentando uma duração maior em 12 semanas e não pode ser explicada por outro diagnóstico, esses sintomas afetam qualquer sistema e ocorrem sobrepostos ou com flutuações ao longo do tempo; COVID prolongado refere-se a sintomas que persistem ou se desenvolvem após um surto agudo de COVID-19, portanto, esse termo inclui COVID-19 sintomático em andamento e SPC (NICE, 2022). Apesar de o NICE recomendar o uso do termo "síndrome pós-covid" referindo-se a 12 semanas após a infecção, não há evidências de que qualquer alteração fisiológica ocorra após a 12ª semana, portanto, o termo é preferido. “Long COVID” (LC) para aqueles sintomas que duram mais de quatro semanas (Sivan & Taylor, 2020).

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) relataram que um em cada cinco pacientes com idades entre 18 e 34 anos com teste ambulatorial positivo não se recuperou 2 a 3 semanas após o teste (SN., 2020), o Escritório Nacional de Estatísticas do Reino Unido (ONS) estimou que, em média, 1 em cada 5 pessoas apresenta sintomas por mais de 5 semanas, enquanto 1 em cada 10 apresenta sintomas que persistem por 12 semanas (Michelen et al., 2021).

Na LC, os sintomas do período agudo podem persistir, recorrer, piorar e até desenvolver novos sintomas (Esendağlı et al., 2021); estes incluem fadiga, dor torácica, dispneia, ansiedade, depressão e artralgia; O CL pode afetar vários sistemas, causando manifestações respiratórias, hematológicas, dermatológicas, neurológicas, hepáticas, renais, cardiovasculares e gastrointestinais (Lagadinou et al., 2021).

Esta doença ainda não é totalmente compreendida, afeta pessoas que tiveram COVID-19 independentemente do nível de gravidade no início da infecção, idade e internação (Yong, 2021a), por os sintomas serem tão diversos que é difícil atribuem-lhe um termo apropriado (Mannan & Mannan Baig, 2021).

A variabilidade no tempo de recuperação clínica e a ausência de testes confirmatórios para COVID-19 limitam a definição do tempo de corte no diagnóstico (Raveendran et al., 2021). A Lei dos Americanos com Deficiência (ADA) em julho de 2021 afirmou que a LC pode ser considerada uma deficiência se "limitar substancialmente uma ou mais atividades importantes da vida" (ADA, 2021).

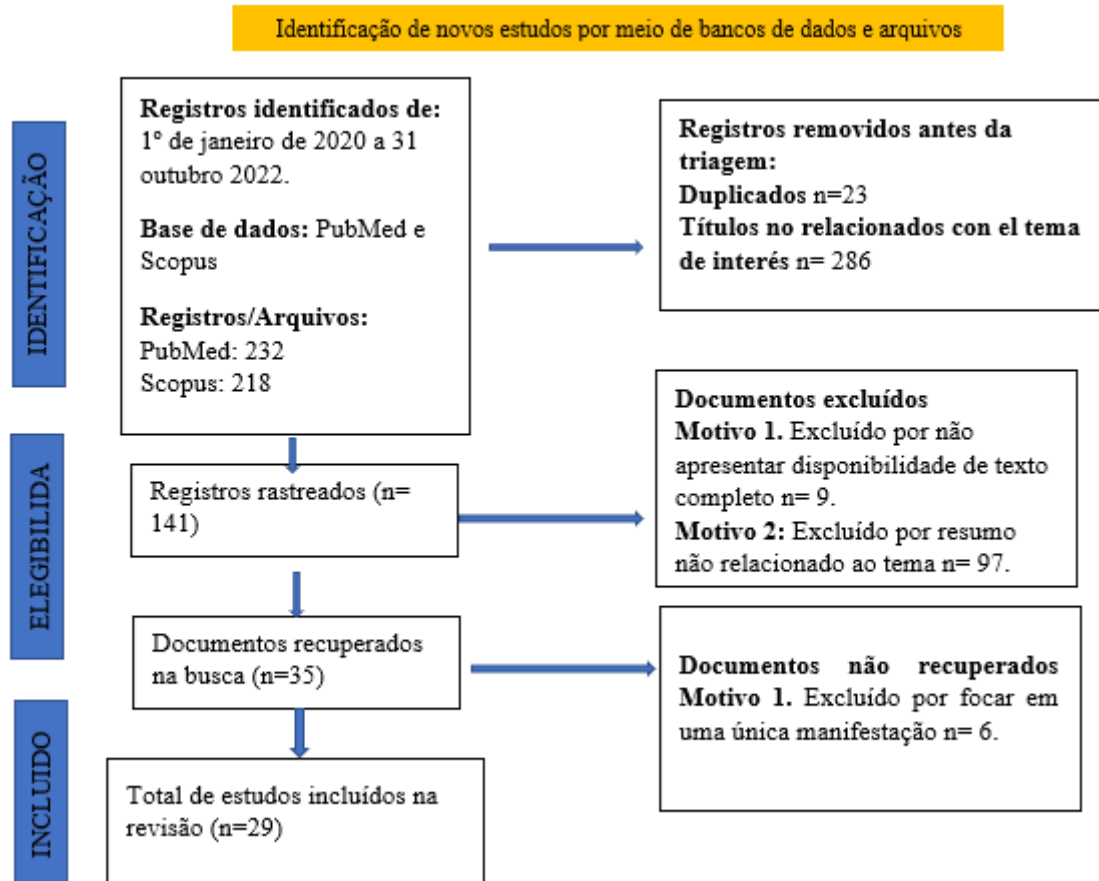
A LC está redefinindo a pandemia e se tornará uma alta demanda de cuidados de saúde; por isso, é importante determinar sua prevalência e principais manifestações.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática sobre CL nos buscadores científicos PubMed e Scopus, aplicando-se o método PRISMA para os critérios de elegibilidade dos artigos, incluindo artigos de revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos realizados em humanos, publicados em inglês e espanhol de 1º de janeiro de 2020 a 31 outubro 2022. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave descritas no DeCS/MESH nos buscadores científicos citados: "COVID-19", "Long Covid" "prevalência", "sinais e sintomas" "fatores de risco", "fisiopatologia" e os operadores booleanos OR, AND e NOT foram aplicados, obtendo-se a expressão: (Long Covid) AND (prevalência OR sinais e sintomas, OR fisiopatologia, OR fator de risco). Para o processo de coleta e extração de dados, foi realizada uma revisão exaustiva dos artigos a fim de obter informações relevantes sobre o assunto e a metodologia foi

analisada para verificar sua veracidade. Foram recuperados 450 artigos na busca, após eliminar os artigos duplicados (n=23) e os que não apresentavam relevância do título (n=286), obteve-se um total de 141 registros triados, foram excluídos estudos por não apresentarem disponibilização de texto completo (n=9) e resumo não relacionado ao tema (n=97), recuperando um total de 35 documentos, dos quais 6 foram excluídos por apresentarem foco em uma única manifestação, totalizando 29 publicações para esta revisão. **(Figura 1)**

Figura 1: Relatórios preferidos em revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA)



Os registros identificados foram de 1º de janeiro de 2020 a 31 outubro 2022.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

3 RESULTADOS

Os artigos encontrados sobre a prevalência da CL e suas principais manifestações clínicas foram 11, revisados com base em variáveis como; autor, título, ano de publicação, tipo de estudo, participantes, prevalência e principais manifestações clínicas. **(Tabela 1)**

Tabela 1. Prevalência e principais manifestações do Long COVID.

Autor	Título	Ano	Tipo de Estudo	Participantes	Prevalência (%)	Principais Manifestações
(Lopez-Leon et al., 2021)	Mais de 50 efeitos a longo prazo da COVID-19.	2021	Revisão sistemática e metanálise	100	80	Fadiga, cefaleia, distúrbio de atenção, alopecia e dispneia.
(Cabrera Martimbianco et al., 2021)	Frequência, sinais e sintomas e critérios adotados para casos prolongados de COVID-19.	2021	Revisão sistemática	5440	4,7 - 80	Dor no peito, fadiga, dispneia, tosse e produção de escarro.
(Abdel-Gawad et al., 2022)	Manifestações clínicas da síndrome pós-COVID-19.	2021	Revisão sistemática	4664	35 - 90,5	Fadiga, ansiedade e dores nas articulações.
(Lopez-Leon et al., 2022)	Long-COVID em crianças e adolescentes	2022	Revisão sistemática e metanálise	80 071	54,43	Distúrbios do humor, distúrbios do sono, fadiga, dor de cabeça e sintomas respiratórios.
(Alkodaymi et al., 2022)	Prevalência de sintomas pós-agudos da síndrome de COVID-19 em diferentes períodos de acompanhamento.	2022	Revisão sistemática e metanálise	257 348	100	Fadiga, dispneia, distúrbios do sono e dificuldade de concentração.
(Michelen et al., 2021)	Caracterização do longo COVID.	2021	Revisão sistemática viva	10951	100	Fraqueza, mal-estar, fadiga, dificuldade de concentração e dispneia.
(Fernández-de-las-Peñas et al., 2021)	Prevalência de sintomas pós-COVID-19 em sobreviventes de COVID-19 hospitalizados e não hospitalizados.	2021	Revisão sistemática e metanálise	24255	60	Fadiga, dispneia, tosse, anosmia, ageusia, dor nas articulações.
(Yang et al., 2022)	Sequelas de COVID-19 em pacientes previamente hospitalizados até 1 ano após a alta.	2022	Revisão sistemática e metanálise	88 769	100	Fadiga, distúrbios do sono, ansiedade, dispneia, TEPT, hipomnésia, artralgia, alopecia.
(Pinzon et al., 2022)	Manifestações neurológicas persistentes na síndrome longa da COVID-19.	2022	Revisão sistemática e metanálise	9944	48,9	Fadiga, parestesia, distúrbios do sono, dor musculoesquelética, tontura, dor de cabeça, distúrbios do olfato, disgeusia,

						distúrbios do movimento.
(Healey et al., 2022)	Sintomas e sinais de COVID prolongado.	2022	Revisão rápida e uma meta-análise	10 643	100	Fadiga, dispneia, disfunção olfativa, tosse, disfunção do paladar.
(Premraj et al., 2022)	Manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas a médio e longo prazo da síndrome pós-COVID-19.	2022	Metanálise	10.530	100	Fadiga, confusão mental, problemas de memória, distúrbio de atenção, mialgia, anosmia, disgeusia, cefaleia, distúrbios do sono, ansiedade, depressão.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

Os artigos encontrados sobre a fisiopatologia do foram 6, revisados com base em variáveis como; autor, ano de publicação e fisiopatologia proposta. (Mesa 2)

Tabela 2. Fisiopatologia do Longo COVID

Autor	Ano	Fisiopatologia
(Batiha et al., 2022).	2022	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica: o desenvolvimento de uma resposta imune exagerada e uma alta resposta pró-inflamatória podem levar à disfunção de órgãos e danos aos tecidos.
		Imunossupressão: Um estado de imunossupressão pode ser gerado para manter a homeostase imunológica, no entanto, a imunossupressão prolongada pode causar síndrome disseminada de catabolismo e o desenvolvimento de CL.
		Fator de crescimento transformador β (TGF-β): citocina anti-inflamatória e imunossupressora que aumenta durante e após a infecção por COVID-19 para amortecer uma resposta pró-inflamatória exagerada, está associada ao desenvolvimento de fibrose intersticial pulmonar responsável pelos sintomas em LC. Infecção persistente: Promove imunidade de longo prazo que estimula o desenvolvimento de CL.
		Outros mecanismos: Desregulação das respostas imunes adaptativas, estimulação da imunidade das células T, produção de autoanticorpos antifosfolípidos e ativação de células B, linfopenia relacionada à infecção persistente e mimetismo autoimune.
(Yong, 2021).	2021	Insuficiência pulmonar: Os sintomas pulmonares, como dispneia e tosse na LC, podem ser decorrentes de danos a longo prazo no tecido pulmonar, nos quais se desenvolve fibrose pulmonar e função prejudicada, conforme evidenciado por anormalidades radiológicas em pacientes que apresentaram COVID-19.
		Distúrbios cardiovasculares: Os sintomas cardíacos presentes na CL, como dor no peito, palpitações cardíacas e taquicardia, devem-se à formação de anormalidades cardíacas e inflamação miocárdica.
		Alterações neurológicas (fadiga, perda de memória, anosmia, ageusia, etc.): Há evidências de anormalidades metabólicas e estruturais cerebrais, que geram sintomas neurológicos persistentes como fadiga, perda de memória e anosmia; além disso, disfunções do tronco encefálico podem causar sequelas cardiorrespiratórias e neurológicas que podem ser responsáveis pelo Long Covid, uma vez que expressam altos níveis da enzima conversora de angiotensina 2.
		Distúrbios gastrointestinais: A persistência do SARS-CoV-2 no sistema gastrointestinal causa náuseas, perda de apetite, vômitos e diarreia. Outros Mecanismos: - Inflamação patológica: a persistência do SARS-CoV-2 gera um nível de ativação imune persistente.

		<ul style="list-style-type: none"> - Disfunção das células T: promovem uma fisiopatologia prolongada da COVID semelhante às doenças autoimunes. - Disfunção das células B: poderiam ser responsáveis por uma autoimunidade prolongada, evidenciada na presença de autoanticorpos em pacientes que apresentaram a infecção. - Linfopenia e alta contagem de neutrófilos pró-inflamatórios: as células T participam da resolução da inflamação após a infecção, então a linfopenia gera um estado de hiperinflamação não resolvida que pode contribuir para o Long Covid. - Síndrome inflamatória multissistêmica: níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios sistêmicos, como interleucina-6, ferritina, PCR e dímero D.
(Crook et al., 2021).	2021	<p>Distúrbios pulmonares: o vírus causa dano endotelial e intensa reação inflamatória e imune nas vias aéreas e nos pulmões, resultando em distúrbios pulmonares de longo prazo, como fibrose pulmonar causada por citocinas como a interleucina-6, no entanto, nem todos apresentam sinais de danos pulmonares permanentes.</p>
		<p>Alteração cardiovascular: Lesão cardíaca, miocardite, dor torácica e síndrome da taquicardia ortostática postural (POTS), devem-se ao fato de o coração apresentar receptores ACE2 para SARS-CoV-2, que produz fragmentação e interrupção do sarcômero, enucleação, alterações transcricionais e intensa resposta imune local que pode gerar dano endotelial e micro-trombose, com risco de coagulopatia. A combinação de infecção, uma resposta pró-inflamatória induzida pelo sistema nervoso autônomo e um nível de autoimunidade pode levar à disfunção autonômica e POTS.</p>
		<p>Distúrbios neurológicos (fadiga, perda de memória, anosmia, ageusia, etc.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - As alterações neurológicas podem ser decorrentes de fatores periféricos, centrais e psicológicos. A inflamação sistêmica e a ativação imune causam hipometabolismo cerebelar e do lobo frontal, o que pode causar fadiga; em fatores periféricos, a infecção direta por SARS-CoV-2 do músculo esquelético pode causar danos, fraqueza e inflamação das fibras musculares e junções neuromusculares, o que pode ser a causa da fadiga. - A tempestade de citocinas e a ativação das células gliais causadas por altos níveis de inflamação sistêmica aumentam a probabilidade de manifestações neurológicas, acidente vascular cerebral, encefalite e risco de desenvolver doença de Guillain-Barré e Alzheimer. - Os mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 afeta o sistema nervoso central podem ser a afetação da permeabilidade da barreira hematoencefálica e por vias neuro invasivas retrógradas hematogênicas ou neuronais, que permitiriam a entrada de citocinas periféricas e outras substâncias derivadas do sangue SNC e conduzem ainda mais a neuroinflamação. - "Brain fog" pode se desenvolver a partir de PTSD ou descondicionamento após doença crítica e tratamento invasivo. - SARS-CoV-2 tem uma via direta de entrada no tecido oral, pode causar lesão e disfunção celular, pode se ligar a receptores de ácido siálico e causar aumento do limiar gustativo e degradação das partículas gustativas antes que possam ser detectadas. - Infecção local das células olfativas, causando uma resposta inflamatória que reduz a função dos neurônios sensoriais olfativos
		<p>Outros mecanismos: O desenvolvimento de inflamação sistêmica crônica após a eliminação da Covid-19 produz complicações a longo prazo em múltiplos órgãos em pessoas com Covid prolongada. Comprometimento de múltiplos órgãos, como fígado, trato gastrointestinal, músculos, rins, pâncreas e vasos sanguíneos, pois expressam o receptor ACE2 e são suscetíveis a danos diretos do SARS-CoV-2 e danos indiretos por inflamação sistêmica elevada.</p>
(Desai et al., 2022)	2022	<p>Alteração Pulmonar: O vírus gera dano viral direto nas células epiteliais alveolares tipo II, o que leva à morte celular e aumento de citocinas pró-inflamatórias. Também já foi descrito desencadeando a produção de linfócitos, macrófagos e neutrófilos, que recrutam fibroblastos causando fibrose pulmonar, danos à vasculatura pulmonar.</p>
		<p>Alteração cardiovascular: Os miócitos são suscetíveis à lesão viral direta porque expressam receptores ACE2, além disso, pode haver dano cardíaco devido ao aumento da expressão de citocinas cardíacas levando à disfunção endotelial, instabilidade da placa,</p>

		<p>infarto do miocárdio e dano miocárdico. , a resposta celular mediada pelos linfócitos T CD8+ também produzem lesão miocárdica. Esses mecanismos produzem sintomas cardíacos como palpitações, POTS, dor torácica e miocardite CL.</p> <p>Outros mecanismos: desregulação do sistema imunológico, dano tecidual viral direto, hipercoagulabilidade e lesão endotelial. No caso de uma infecção viral persistente, ela pode gerar uma maior amplitude e magnitude de uma resposta de células T CD8 específicas para SARS-CoV-2, o que poderia explicar os sintomas de longo prazo da LC.</p>
(Andrade et al., 2021)	2021	<p>Distúrbio pulmonar: Hiperinflamação, mediadores inflamatórios e células imunes ativadas causam dano endotelial alveolar, pois o SARS-CoV-2 infecta células alveolares tipo II e macrófagos alveolares que expressam hACE2-R, ativa a secreção de citocinas e recruta células do sistema imunológico que produzem mediadores tóxicos, causando lesões endoteliais e epiteliais que levam à morte dos alvéolos, deposição de fibrina e formação de membrana hialina.</p> <p>Alteração cardiovascular: A ação de citocinas, mediadores da resposta tóxica, como IL-6, TNF-α, óxido nítrico e modulação da atividade dos canais de cálcio, pode gerar depressão miocárdica em estados hiperinflamatórios sistêmicos, incluindo sepse responsável por sintomas cardiovasculares.</p> <p>Distúrbios neurológicos (fadiga, perda de memória, anosmia, ageusia, etc.): As manifestações neurológicas devem-se à capacidade neuroinvasiva e neurotrófica do SARS-CoV-2, quando a proteína Spike (S1) se liga ao hACE2-R, as células humanas o reconhecem e captam e o cérebro tem uma ampla expressão desses receptores. Possivelmente suscetível à infecção, levando à alteração de importantes regiões desse órgão.</p> <p>Alterações gastrointestinais: Os sintomas gastrointestinais são devidos à alteração da flora intestinal e à ativação do sistema imunológico, também estão relacionados a comorbidades existentes, como idade avançada, obesidade, diabetes, dieta e desnutrição, que estão entre os fatores que podem contribuir à disfunção de metabólitos intestinais e inflamação sistêmica.</p> <p>Distúrbios musculoesqueléticos: A produção de citocinas (miocinas) pelos músculos estimula a superexpressão humana de hACE2-R e cria um ciclo de renovação infecciosa, que está associado à invasão viral no sistema nervoso periférico e no músculo esquelético. Sintomas importantes incluem fadiga, fraqueza generalizada, atrofia das fibras musculares, disfunção muscular e mialgia extensa.</p> <p>Outros Mecanismos: A secreção de interleucinas 2 e 7, a produção de interferon e a estimulação da ativação de granulócitos e a produção de fator de necrose tumoral (TNF), causando hiperinflamação intravascular com alterações na angiogênese e na coagulação. A coagulação sanguínea é diretamente afetada pela liberação de citocinas pró-coagulantes e pró-inflamatórias que ativam a coagulação intravascular disseminada e a formação de estados tromboembólicos que podem afetar agressivamente vários tecidos.</p>
(Carod-Artal, 2021).	2021	<p>Alteração cardiovascular: A resposta inflamatória na fase aguda gera lesão e morte de cardiomiócitos, mas na fase crônica pode produzir cardiomiopatia e fibrose miocárdica que favorece o aparecimento de arritmias.</p> <p>Alterações neurológicas (fadiga, perda de memória, anosmia, ageusia, etc.): Os mecanismos patológicos neurogênicos na fase crônica envolvem inflamação sistêmica grave, dano direto do vírus, neurodegeneração, neuroinflamação e trombose microvascular. Isso tem sido evidenciado em estudos que indicam alterações no parênquima cerebral e seus vasos.</p> <p>Outros mecanismos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta imune defeituosa, que favorece a replicação viral por mais tempo. - Resposta inflamatória excessiva ou alterações do sistema imune (tempestade de citocinas) que produzam danos sistêmicos. - A presença de sequelas físicas ou mentais/psicossociais. - A resposta inflamatória nos vasos causando endotelite, no miocárdio causando miocardite e no sistema nervoso central causando neuroinflamação. - Comorbidades e capacidade de imunocompetência.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

Os artigos encontrados sobre fatores de risco para LC foram 15, os quais foram revisados com base em variáveis como; autor, ano de publicação, participantes, Odds Ratio (OR), significância (P) e prevalência. **(Tabela 3)**

Tabela 3. Características clínico-sociodemográficas e fatores de risco de pacientes com Long COVID.

Autor	Ano	Participantes	Características Clínico-Sociodemográficas e Fatores de Risco	OR	P	Prevalência (%)
(Lopez-Leon et al., 2021)	2021	100	Anormalidades na tomografia computadorizada	-	-	34
			Diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono	-	-	10
			Níveis elevados de D-dímero	-	-	20
			Níveis elevados de PCR	-	-	8
			Níveis elevados de procalcitonina	-	-	4
			Níveis elevados de interleucina-6	-	-	3
			Níveis elevados de pró-hormônio BNP N-terminal (NT)	-	-	11
(Tenforde et al., 2020)	2020	274	Idade ≥ 50 anos	2,29	-	-
			Sexo feminino	-	-	52
			Três ou mais condições médicas crônicas versus nenhuma	2,29	-	-
			Obesidade (IMC ≥ 30 kg por m ²)	2,31	-	-
			Condição psiquiátrica	2,32	-	-
			Hipertensão	1,30	0,018	-
			Imunossupressão	2,33	0,047	-
(Lee et al., 2020)	2022	6770	Idade 56 anos	-	-	-
			Sexo masculino	-	-	56,1
			COVID-19 grave	-	-	67
			COVID-19 crítico	-	-	33
			Capacidade de difusão pulmonar alterada	-	-	35
			Opacidades persistentes em vidro fosco e fibrose pulmonar	-	-	34

(Zhao et al., 2020)	2020	55	Idade 47,74	-	-	-
			Sexo feminino	-	-	41,82
			Comorbidades (HT, DM, DCV)	-	-	16,36
			Anormalidades radiológicas	-	-	70,91
(Sudre et al., 2021)	2021	4 182	Idade 45,97	-	-	-
			Sexo feminino	-	-	57
			Mais de cinco sintomas diferentes na primeira semana da doença	4,60	-	-
(Fernández-de-las-Peñas, Pellicer-Valero, et al., 2022)	2022	1.969	Idade 61 anos	-	-	-
			Sexo feminino	1,82	-	46,5
			Comorbidades	1,182	-	-
			Número de sintomas na admissão hospitalar	1,309	-	-
			Dias de internação	1,01	-	-
(Healey et al., 2022)	2022	10 643	Idade: 35 a 64 anos	-	-	-
			Sexo feminino	-	-	47
			Hospitalizado	-	-	42
			Não hospitalizado	-	-	21
(Munblit et al., 2021)	2021	1247	Idade 56 anos	-	-	-
			Sexo feminino	1,83	-	51,1
			Covid leve	-	-	63,4
			Exigência de oxigênio	-	-	34
			Suporte ventilatório	-	-	2,6
(Fernández-de-las-Peñas et al., 2021)	2021	24255	Sexo feminino	-	-	52,26
			Idade Média: 47,8	-	-	-
			Hospitalizado Unidade de Terapia Intensiva	-	-	62,848
			Não hospitalizado	-	-	37,15
(Asadi-Pooya et al., 2021)	2021	4681	Sexo feminino	1,268	0,0001	-
			Problemas respiratórios no início da doença	1,425	0,0001	-
			Curta permanência hospitalar	0,953	0,0001	-

(Kim et al., 2021)	2022	5252	Idade 37 anos	-	-	-
			Sexo feminino	-	-	68
			Covid assintomático	-	-	11
			Covid Leve	-	-	80,5
			Covid Moderado	-	-	12,4
			Covid grave	-	-	2,5
(Fernández-de-las-Peñas, Ryan-Murua, et al., 2022)	2022	412	Idade 62 anos	-	-	-
			Sexo feminino	-	-	46,1
			Maior número de sintomas na admissão hospitalar	-	< 0,01	-
			Maior número de comorbidades	-	< 0,01	-
(Peghin et al., 2021)	2021	599	Sexo feminino	1,55	0.004	53,4
			Idade média 53 anos	-	-	-
			Presença de anticorpos IgG	2,56	0,001	-
			Aumento proporcional no número de sintomas no início da COVID-19	1,81	<0,001	-
			Admissão em UTI contra pacientes ambulatoriais.	3,10	0.021	-
			Quarto vs. Paciente externo	1,87	0.007	-
(Carvalho-Schneider et al., 2021)	2021	150	Hospitalização durante infecção aguda	2,9	0.011	-
			Idade entre 40-49 anos	15,3	0.026	-
(Jacobson et al., 2021)	2021	118	Idade >55	4,15	0,012	-
			Hospitalização	3,29	0,035	-
			Sintomas o início da doença: Tosse, Dispneia, Dor de garganta, Fadiga	2,58 3,45 2,10 6,03	0,033 0,001 0,049 0,045	-

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

4 DISCUSSÃO

A definição precisa de Long COVID (LC) ou sequelas pós-agudas de COVID-19 ainda não é totalmente precisa e clara devido à heterogeneidade das manifestações e ao fato de os mecanismos fisiopatológicos não terem sido totalmente identificados (Pretorius et al., 2022).

O termo Long Covid foi criado por pacientes quando manifestavam sintomas por meses após a infecção, para os quais criavam campanhas para tornar a condição visível. Elisa Perego, em 20 de maio de 2020, usou pela primeira vez o termo #LongCovid no Twitter, como contração de longo prazo da doença de Covid, onde se referia à doença como cíclica, progressiva e multifásica, em junho o autor Yong publicou um artigo intitulado “COVID-19 pode durar vários meses” que teve ampla circulação, observando que alguns chamavam eles próprios “long-haulers” ou “Long-haulers” um termo que surgiu de Amy Watson, uma coordenadora de pacientes para “Long haul Covid fighters”, que o criou a partir de um boné de caminhoneiro que ela usava quando foi feito. a COVID-19 teste (Callard & Perego, 2021).

O NICE define a Síndrome Pós-COVID-19 como “sinais e sintomas que se desenvolvem durante ou após uma infecção compatível com COVID-19, continuam por mais de 12 semanas e não são explicados por um diagnóstico alternativo, os sintomas podem flutuar, mudar com o tempo e afetam qualquer sistema do corpo” e LC como “sinais e sintomas que continuam ou se desenvolvem após um surto agudo de COVID-19, inclui tanto o COVID-19 sintomático contínuo (4 a 12 semanas) quanto a síndrome pós-COVID-19 (12 semanas ou mais)” (NICE, 2022). Os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) usam a definição do CDC de Covid prolongada, onde a definem como sequelas que persistem por mais de quatro semanas após a infecção inicial (Crook et al., 2021).

O termo condição pós-COVID-19 foi estabelecido pela OMS em setembro de 2020 com o código de diagnóstico U09 da CID-10 e RA02 da CID-11 e um estudo realizado com uma metodologia sólida baseada em protocolos de consenso Delphi. Post definido -COVID-19 como aquele que “ocorre em pessoas com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19 com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados com uma alternativa diagnóstico; sintomas comuns incluem fadiga, falta de ar e disfunção e geralmente afetam o funcionamento diário, podem recorrer após à recuperação inicial de um episódio agudo de COVID-19 ou persistir da doença inicial e podem flutuar ou recidivar com o tempo” (Soriano et al., 2022).

A prevalência de CL nesta revisão com mínimo de 100 participantes e máximo de 257.348 foi de 48,9% a 100%, pacientes com CL podem desenvolver vários sintomas tanto físicos quanto psicológicos, sintomas encontrados em um tempo de 2 a 52 semanas após serem

expostos ao vírus SARS-CoV-2 foram fadiga, distúrbios de atenção, dor de cabeça, alopecia, tosse, dispneia, dor no peito, produção de escarro, ansiedade, artralgia, distúrbios do humor, distúrbios do sono, fraqueza, mal-estar, anosmia, ageusia, TEPT, parestesia, mialgia, confusão mental, tontura, ansiedade e depressão. (Tabela 1).

Esses dados são semelhantes aos sintomas mais prevalentes registrados em um estudo de CL, que foram fadiga, dispneia, mialgia, artralgia, dor de cabeça, tosse, dor no peito, distúrbios do olfato e do paladar, além de diarreia, perda de memória, comprometimento cognitivo, ansiedade e distúrbios do sono, entre os menos comuns rouquidão, corrimento nasal, espirros, dor de ouvido, perda auditiva e tremores como sintomas menos frequentes (Aiyegbusi et al., 2021). Em outro estudo descrevem os cinco sintomas mais comuns à fadiga (58%), cefaleia (44%), distúrbio de atenção (27%), alopecia (25%) e dispneia (24%), acrescentando sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal e dermatológica, como erupções cutâneas (Desai et al., 2022).

Vários autores concordam que a causa para a qual a CL se desenvolve é a síndrome da resposta inflamatória sistêmica conhecida como tempestade de citocinas, na qual é produzida uma resposta imune exagerada que pode causar disfunção de órgãos e dano tecidual, evidenciada em níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios sistêmicos como a interleucina -6, ferritina, PCR e D-dímero na infecção por SARS-CoV-2 (Andrade et al., 2021; Batiha et al., 2022; Carod-Artal, 2021; Crook et al., 2021; Desai et al., 2022b; Yong, 2021). Na população pediátrica, esse vírus pode evoluir para uma Síndrome Inflamatória Multissistêmica que tem sido relacionada à doença de Kawasaki ou à Síndrome do Choque Tóxico que se apresenta com manifestações como exantema, febre, conjuntivite não purulenta ou choque secundário à pericardite, disfunção miocárdica ou valvulite (Remígio et al., 2022).

Outra teoria apresentada é a existência de uma infecção persistente que promove imunidade de longo prazo que ataca constantemente os órgãos (Batiha et al., 2022), denominada inflamação patológica ou inflamação sistêmica crônica (Crook et al., 2021; Yong, 2021).

Durante a infecção, um estado de imunossupressão pode ser gerado para tentar manter a homeostase imunológica, no entanto, a imunossupressão prolongada pode ser a causa do desenvolvimento de CL (Batiha et al., 2022), o papel da imunossupressão na CL deve ser um defeito resposta imune do hospedeiro que favorece a replicação viral por mais tempo (Carod-Artal, 2021).

Outro mecanismo encontrado é a disfunção de células T que promovem uma fisiopatologia prolongada de COVID semelhante a doenças autoimunes, a disfunção de células B poderia ser responsável por uma autoimunidade prolongada, evidenciada na presença de

autoanticorpos, linfopenia e contagens elevadas de neutrófilos pró-inflamatórios. Gerar um estado não resolvido de hiperinflamação que pode contribuir para CL (Yong, 2021b).

O comprometimento de múltiplos órgãos no fígado, trato gastrointestinal, músculos, rins, pâncreas e vasos sanguíneos pode ser devido à expressão elevada do receptor ACE2, tornando-os suscetíveis a danos diretos do SARS-CoV-2 (Crook et al., 2021).

Outros mecanismos incluem hipercoagulabilidade e lesão (Desai et al., 2022a), devido à secreção de interleucinas 2 e 7, produção de interferon e estimulação da ativação de granulócitos e fator de necrose tumoral (TNF) que causam hiperinflamação intravascular com alterações na angiogênese e coagulação diretamente afetada pela liberação de citocinas pró-coagulantes e pró-inflamatórias que ativam a coagulação intravascular disseminada e a formação de estados tromboembólicos que podem afetar agressivamente vários tecidos (Andrade et al., 2021).

O desenvolvimento de sintomas respiratórios se deve à ação do fator transformador de crescimento β (TGF- β), uma citocina anti-inflamatória e imunossupressora que gera o desenvolvimento de fibrose intersticial pulmonar que causaria sintomas na CL (Batiha et al., 2022), outros autores sustentam essa teoria e afirmam que a dispneia e a tosse na CL podem ser devidas a danos teciduais pulmonares de longa duração, onde o vírus causa dano endotelial e intensa reação inflamatória nos pulmões, resultando em fibrose pulmonar e alteração da função pulmonar. (Crook et al., 2021; Yong, 2021b); outros autores acrescentam a essa teoria que o vírus gera dano viral direto em pneumócitos tipo II e macrófagos alveolares que expressam hACE2-R, ativam a secreção de citocinas e recrutam células imunes que produzem mediadores tóxicos, causando lesões endoteliais e epiteliais que levam à morte dos alvéolos e recrutamento de fibroblastos causando fibrose pulmonar e dano à vasculatura pulmonar (Andrade et al., 2021; Desai et al., 2022a).

O distúrbio cardiovascular é devido à formação de anormalidades cardíacas e inflamação miocárdica que produzem os sintomas cardíacos presentes na CL, como dor no peito, palpitações cardíacas e síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) (Yong, 2021b), as anormalidades cardíacas são devidas ao coração apresenta receptores ACE2 para SARS-CoV-2, levando à fragmentação e ruptura do sarcômero, enucleação, alterações transcricionais e intensa resposta imune local que pode levar a dano endotelial e microtrombose, com risco de coagulopatia (Crook et al., 2021) Além disso, a ação de citocinas e mediadores da resposta tóxica, como IL-6, TNF- α , óxido nítrico e modulação da atividade dos canais de cálcio, podem causar depressão miocárdica em estados hiperinflamatórios sistêmicos, incluindo sepse (Desai et al. al., 2022a). A resposta inflamatória na fase aguda pode causar dano e morte de

cardiomiócitos, enquanto na fase crônica pode produzir cardiomiopatias com arritmias e fibrose miocárdica (Carod-Artal, 2021). Um mecanismo adicional ao estado hiperinflamatório é o estado pró-trombótico que pode desencadear tromboembolismo, seja arterial ou venoso. Essas sequelas trombóticas podem causar infartos em pacientes pós-COVID19 (Pereira et al., 2020).

As alterações neurológicas podem ser decorrentes de anormalidades metabólicas e estruturais cerebrais, que geram sintomas neurológicos persistentes como fadiga, perda de memória e anosmia; além disso, a disfunção do tronco encefálico pode causar sequelas cardiorrespiratórias e neurológicas que podem ser responsáveis pelo CL, uma vez que expressam altos níveis de ACE2 (Yong, 2021b); acrescentam-se ainda mecanismos patológicos neurogênicos como dano direto do vírus, inflamação sistêmica grave, neurodegeneração e trombose microvascular, o que foi evidenciado em estudos que relatam alterações no parênquima e vasos cerebrais e comprometimento da barreira hematoencefálica (Andrade et al., 2021).

As alterações neurológicas segundo Crook et al. (Crook et al., 2021) podem ser decorrentes de fatores periféricos, centrais e psicológicos, nos fatores periféricos a infecção direta do músculo esquelético pode gerar fraqueza e inflamação das fibras musculares e articulações, que pode ser a causa do cansaço; os processos centrais são devidos à permeabilidade da barreira hematoencefálica prejudicada e, por meio de vias neuroinvasivas retrógradas hematogênicas ou neuronais, permitem que as citocinas periféricas entrem no SNC e conduzam ainda mais a neuroinflamação; O SARS-CoV-2 tem uma via direta de entrada no tecido oral, pode causar lesão e disfunção celular ao se ligar aos receptores de ácido siálico, causando aumento do limiar gustativo e degradação das partículas gustativas antes que possam ser detectadas; infecção local das células olfativas, causam uma resposta inflamatória que reduz a função dos neurônios sensoriais olfativos.

A CL produz alterações gastrointestinais que podem ser devidas à persistência do SARS-CoV-2 no sistema gastrointestinal, causando náuseas, anorexia, vômitos e diarreia (Yong, 2021b), a alteração da flora intestinal e a ativação do sistema imunitário podem ser As causas dos sintomas também estão relacionadas às comorbidades existentes, como idade avançada, obesidade, diabetes, dieta e desnutrição, que estão entre os fatores que podem contribuir para a disfunção dos metabólitos intestinais e inflamação sistêmica (Andrade et al., 2021).

As anormalidades musculoesqueléticas são devidas à produção de citocinas pelos músculos que estimulam a superexpressão humana de hACE2-R e criam um ciclo de renovação infecciosa, que está relacionado à invasão viral no sistema nervoso periférico e no músculo

esquelético, sintomas importantes que incluem fadiga, fraqueza generalizada, fraqueza muscular atrofia das fibras, disfunção muscular e mialgia extensa (Andrade et al., 2021).

Dentro das características clínicas e sociodemográficas dos pacientes com CP neste estudo, foi identificada uma faixa etária entre 35 a 64 anos, sendo mais prevalente em pessoas com mais de 50 anos e predominantemente do sexo feminino, clinicamente apresentavam alterações em exames de tomografia computadorizada como opacidades persistentes. Em vidro fosco e fibrose pulmonar, anormalidades radiológicas, alteração na difusão de monóxido de carbono, níveis elevados de D-dímero, PCR, procalcitonina, interleucina-6 e pró-hormônio BNP N-terminal (NT), COVID desde assintomático, leve, moderado grave e crítico, tanto internado quanto não internado e na UTI. **(Tabela 3)**

Esses dados concordam com os do ONS que relataram que a prevalência de LC é maior em mulheres do que em homens com 23,6% em comparação com 20,7%, mas a faixa etária mais afetada é de 35 a 49 anos, com 26,8%, seguida de 50 a 69 anos com 26,1% e o grupo dos ≥ 70 anos com 18% (Crook et al., 2021). Entre os fatores de risco ($OR > 1$; $p < 0,05$) encontrados no estudo estão a idade em uma faixa de 49 a > 55 anos (Jacobson et al., 2021; Tenforde et al., 2020; Zhao et al., 2020), o sexo feminino (Asadi-Pooya et al., 2021; Fernández-de-las-Peñas, Pellicer-Valero, et al., 2022; Peghin et al., 2021); ter mais sintomas diferentes na primeira semana de doença (Fernández-de-las-Peñas, Pellicer-Valero, et al., 2022; Fernández-de-las-Peñas, Ryan-Murua, et al., 2022; Peghin et al., 2021; sudre et al., 2021) principalmente tosse, dispneia, dor de garganta e fadiga (Jacobson et al., 2021); a presença de condições médicas crônicas ou comorbidades, como obesidade, condição psiquiátrica, hipertensão, imunossupressão, asma e doença pulmonar crônica (Asadi-Pooya et al., 2021; Carvalho-Schneider et al., 2021; Zhao et al., 2020); a hospitalização durante a infecção foi associada ao desenvolvimento de LC (Carvalho-Schneider et al., 2021; Fernández-de-las-Peñas, Pellicer-Valero, et al., 2022; Jacobson et al., 2021), enquanto em outro estudo descobriu que uma curta permanência hospitalar é um fator de proteção significativo para isso ($OR < 1$; $p < 0,05$) (Asadi-Pooya et al., 2021); uma maior contagem de linfócitos, níveis mais baixos de glicose e CK na admissão hospitalar (Fernández-de-las-Peñas, Ryan-Murua, et al., 2022), bem como a presença de anticorpos IgG e, finalmente, admissão na Unidade de Terapia Intensiva vs. Pacientes ambulatoriais são como pacientes de enfermaria vs. pacientes ambulatoriais (Peghin et al., 2021). **(Tabela 3)**

5 CONCLUSÕES

A prevalência de LC encontrada variou de 48,9% a 100%, as manifestações mais comuns foram fadiga, dispneia, distúrbios do sono e da atenção seguidos de artralgia, tosse, alteração do paladar e olfato e ansiedade, entre os sintomas menos frequentes estão mialgias, comprometimento da memória, alopecia, parestesia, PTSD, depressão, dor no peito, fraqueza, distúrbios do movimento e confusão mental. As teorias sobre a fisiopatologia da CL incluem a síndrome da resposta inflamatória sistêmica conhecida como tempestade de citocinas, infecção persistente por SARS-CoV-2, imunossupressão, desregulação das respostas imunes adaptativas, linfopenia e contagens elevadas de neutrófilos. Drogas pró-inflamatórias, dano direto do SARS-CoV-2 devido à expressão elevada do receptor ACE2, hipercoagulabilidade e lesão endotelial. O LC não faz distinção entre sexo, idade, gravidade da COVID, internação hospitalar ou ambulatorial; no entanto, foram encontrados potenciais fatores de risco como sexo feminino, idade entre 49 a >55 anos, maior número de sintomas diferentes na primeira semana, presença de condições médicas crônicas ou comorbidades, permanência hospitalar, internação em UTI, maior contagem de linfócitos, níveis mais baixos de glicose e CK na admissão hospitalar e presença de anticorpos.

REFERÊNCIAS

- Abdel-Gawad, M., Zaghloul, M. S., Abd-elsalam, S., Hashem, M., Lashen, S. A., Mahros, A. M., Mohammed, A. Q., Hassan, A. M., Bekhit, A. N., Mohammed, W., & Alboraie, M. (2022). Post-COVID-19 Syndrome Clinical Manifestations: A Systematic Review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 21(2), 146–151. <https://doi.org/10.2174/1871523021666220328115818>
- Alkodaymi, M. S., Omrani, O. A., Fawzy, N. A., Shaar, B. A., Almamlouk, R., Riaz, M., Obeidat, M., Obeidat, Y., Gerberi, D., Taha, R. M., Kashour, Z., Kashour, T., Berbari, E. F., Alkattan, K., & Tleyjeh, I. M. (2022). Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(5), 657. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2022.01.014>
- Andrade, B. S., Siqueira, S., de Assis Soares, W. R., de Souza Rangel, F., Santos, N. O., Dos Santos Freitas, A., Ribeiro da Silveira, P., Tiwari, S., Alzahrani, K. J., Góes-Neto, A., Azevedo, V., Ghosh, P., & Barh, D. (2021). Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*, 13(4), 700. <https://doi.org/10.3390/V13040700>
- Asadi-Pooya, A. A., Akbari, A., Emami, A., Lotfi, M., Rostamihosseinkhani, M., Nemati, H., Barzegar, Z., Kabiri, M., Zeraatpisheh, Z., Farjoud-Kouhanjani, M., Jafari, A., Sasannia, F., Ashrafi, S., Nazeri, M., Nasiri, S., & Shahisavandi, M. (2021). Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 46(6), 428–436. <https://doi.org/10.30476/IJMS.2021.92080.2326>
- Batiha, G. E. S., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., & Welson, N. N. (2022). Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology Journal* 2022 19:1, 19(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/S12985-022-01891-2>
- Cabrera Martimbianco, A. L., Pacheco, R. L., Bagattini, Â. M., & Riera, R. (2021). Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice*, 75(10), 14357. <https://doi.org/10.1111/IJCP.14357>
- Carod-Artal, F. J. (2021). Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Revista de Neurologia*, 72(11), 384–396. <https://doi.org/10.33588/RN.7211.2021230>
- Carvalho-Schneider, C., Laurent, E., Lemaigen, A., Beaufils, E., Bourbao-Tournois, C., Laribi, S., Flament, T., Ferreira-Maldent, N., Bruyère, F., Stefic, K., Gaudy-Graffin, C., Grammatico-Guillon, L., & Bernard, L. (2021). Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 258. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2020.09.052>
- Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*, 374. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N1648>
- Desai, A. D., Lavelle, M., Boursiquot, B. C., & Wan, E. Y. (2022). Long-term complications of COVID-19. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 322(1), C1. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00375.2021>
- Fernández-de-las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L. L.,

Cuadrado, M. L., Plaza-Manzano, G., & Navarro-Santana, M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*, *92*, 55. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2021.06.009>

Fernández-de-las-Peñas, C., Pellicer-Valero, O. J., Navarro-Pardo, E., Palacios-Ceña, D., Florencio, L. L., Guijarro, C., & Martín-Guerrero, J. D. (2022). Symptoms Experienced at the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection as Risk Factor of Long-term Post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *International Journal of Infectious Diseases*, *116*, 241–244. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2022.01.007>

Fernández-de-las-Peñas, C., Ryan-Murua, P., de-la-Llave-Rincón, A. I., Gómez-Mayordomo, V., Arendt-Nielsen, L., & Torres-Macho, J. (2022). Serological biomarkers of COVID-19 severity at hospital admission are not related to long-term post-COVID pain symptoms in hospitalized COVID-19 survivors. *Pain*, *163*(11), 2112. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000002608>

Healey, Q., Sheikh, A., Daines, L., & Vasileiou, E. (2022). Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, *12*, 05014. <https://doi.org/10.7189/JOGH.12.05014>

Jacobson, K. B., Rao, M., Bonilla, H., Subramanian, A., Hack, I., Madrigal, M., Singh, U., Jagannathan, P., & Grant, P. (2021). Patients with uncomplicated COVID-19 have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe COVID-19: a cautionary tale during a global pandemic. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *73*(3), E826–E829. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAB103>

Kim, Y., Kim, S.-W., Chang, H.-H., Tae Kwon, K., Bae, S., & Hwang, S. (2021). COVID-19 viral load not associated with disease severity: findings from a retrospective cohort study. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07062-6>

Lee, J. H., Yim, J.-J., & Park, J. (2020). Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02163-x>

Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Ayuzo del Valle, N. C., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2022). Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Scientific Reports*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-022-13495-5>

Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *11*(1), 16144. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-95565-8>

Michelen, M., Manoharan, L., Elkheir, N., Cheng, V., Dagens, A., Hastie, C., O'Hara, M., Suett, J., Dahmash, D., Bugaeva, P., Rigby, I., Munblit, D., Harriss, E., Burls, A., Foote, C., Scott, J., Carson, G., Olliaro, P., Sigfrid, L., & Stavropoulou, C. (2021). Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health*, *6*(9), 5427. <https://doi.org/10.1136/BMJGH-2021-005427>

Munblit, D., Bobkova, P., Spiridonova, E., Shikhaleva, A., Gamirova, A., Blyuss, O., Nekliudov, N., Bugaeva, P., Andreeva, M., DunnGalvin, A., Comberiat, P., Apfelbacher, C., Genuneit, J., Avdeev, S., Kapustina, V., Guekht, A., Fomin, V., Svistunov, A. A., Timashev, P., ... Zezyulina, A. (2021). Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clinical and Experimental Allergy*, 51(9), 1107–1120. <https://doi.org/10.1111/CEA.13997>

Peghin, M., Palese, A., Venturini, M., De Martino, M., Gerussi, V., Graziano, E., Bontempo, G., Marrella, F., Tommasini, A., Fabris, M., Curcio, F., Isola, M., & Tascini, C. (2021). Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(10), 1507. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2021.05.033>

Pereira, L., Gomes, Y., Neves, M., Gomes, L., Citeli, A., Alves, I., Gonçalves, J., & Nunes, P. (2020). *View of COVID 19 e sua correlação com eventos trombóticos no sistema nervoso central / COVID 19 and its correlation with thrombotic events in the central nervous system*. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/21910/17485>

Pinzon, R. T., Wijaya, V. O., Jody, A. Al, Nunsio, P. N., & Buana, R. B. (2022). Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*, 15(8), 856. <https://doi.org/10.1016/J.JIPH.2022.06.013>

Premraj, L., Kannapadi, N. V., Briggs, J., Seal, S. M., Battaglini, D., Fanning, J., Suen, J., Robba, C., Fraser, J., & Cho, S. M. (2022). Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 120162. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2022.120162>

Remígio, M., Sampaio, I., Henrique, D., & Ruela, A. (2022). *View of Achados clínicos e laboratoriais da síndrome multissistêmica pós-covid em crianças: uma revisão sistemática / Clinical and laboratory findings of post-covid multisystemic syndrome in children: a systematic review*. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/47520/pdf>

Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C., Pujol, J. C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L. S., Molteni, E., Modat, M., Jorge Cardoso, M., May, A., Ganesh, S., Davies, R., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Astley, C. M., ... Steves, C. J. (2021). Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*, 27(4), 626. <https://doi.org/10.1038/S41591-021-01292-Y>

Tenforde, M. W., Kim, S. S., Lindsell, C. J., Rose, E. B., Shapiro, N. I., Files, D. C., Gibbs, K. W., Erickson, H. L., Steingrub, J. S., Smithline, H. A., Gong, M. N., Aboodi, M. S., Exline, M. C., Henning, D. J., Wilson, J. G., Khan, A., Qadir, N., Brown, S. M., Peltan, I. D., ... Wu, M. J. (2020). 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*, 69(30), 993. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6930E1>

Yang, T., Yan, M. Z., Li, X., & Lau, E. H. Y. (2022). Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. *Infection*, 50(5), 1067. <https://doi.org/10.1007/S15010-022-01862-3>

Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases (London, England)*, 53(10), 1. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

Zhao, Y. miao, Shang, Y. min, Song, W. bin, Li, Q. quan, Xie, H., Xu, Q. fu, Jia, J. li, Li, L. ming, Mao, H. li, Zhou, X. man, Luo, H., Gao, Y. feng, & Xu, A. guo. (2020). Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*, 25. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2020.100463>