

Síndrome Pós-COVID. Impacto e desafios tardios.

Revisão Integrativa da Literatura.

Post-COVID-19 Syndrome: Impact and later challenges.
An integrative literature review.

Ticiania Palhares Sampaio¹; Luna Rocha Goifman¹; Eduarda Dos Santos Lopes Franco¹, Bettina de Almeida e Souza Bichara², Gabriela Lyons³ e Eleny Guimarães-Teixeira^{4,5,6}

ORCID 1º autor 0009-0005-9308-6652 (<https://orcid.org/0009-0005-9308-6652>)

Resumo: Desde o primeiro relato da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada pelo SARS-CoV-2, em fevereiro de 2020, até 6 de setembro de 2023, foram notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS), 770.437.327 casos de COVID-19 e 6.956.900 óbitos. A síndrome pós-COVID-19 aguda (SPC), refere-se a um conjunto de sintomas duradouros após a fase aguda da doença que podem persistir por semanas a meses, acometendo diferentes sistemas e com repercussões ainda não plenamente dimensionadas. O impacto duradouro da COVID-19 pela ocorrência da SPC tornou-se alvo de inúmeras análises e publicações que buscam identificar a prevalência e os fatores a ela associados. Fadiga, dispneia, artralgia, mialgia, déficit cognitivo, dificuldade de concentração, perda de memória, distúrbios do sono, ansiedade e depressão são descritos como os mais prevalentes. Acredita-se que a resposta imunológica, a gravidade da infecção inicial, comorbidades prévias além de outros fatores de risco possam desempenhar papel determinante para a ocorrência desta síndrome. O presente estudo realizou uma re-

1 Graduada do 5º ano de Medicina da EMSM.

2 Graduada do 4º ano de Medicina da EMSM.

3 Graduada do 3º ano de Medicina da EMSM.

4 Profa. da disciplina de Clínica médica e orientadora do projeto de iniciação científica.

5 Núcleo de Estudos e Pesquisas em Recursos Humanos em Saúde (NERHUS), Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Rio de Janeiro, RJ. Brasil.

6 *Idomed/UNESA. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.*

visão integrativa da literatura acerca da SPC, a partir de buscas nas plataformas Scielo e Pubmed nas línguas inglesa e portuguesa (Brasil), identificando as manifestações clínicas mais prevalentes e os fatores a ela associados. **Palavras-chave:** *Síndrome pós-COVID 19 aguda; COVID Longa; post-acute COVID-19 syndrome;*

Abstract: Since the first report of the severe acute respiratory syndrome (SARS) caused by SARS-CoV-2 in February 2020, until September 6, 2023, the World Health Organization (WHO) has reported 770,437,327 cases of COVID-19 and 6,956,900 deaths. Post-acute COVID-19 syndrome (PACS) refers to a set of lasting symptoms after the acute phase of the disease, which can persist for weeks to months, affecting different systems with yet to be fully understood consequences. The long-term impact of COVID-19 due to the occurrence of PACS has been the subject of numerous analyses and publications seeking to identify its prevalence and associated factors. Fatigue, shortness of breath, joint pain, muscle pain, cognitive deficits, difficulty concentrating, memory loss, sleep disturbances, anxiety, and depression are described as the most prevalent symptoms. It is believed that the immune response, the severity of the initial infection, pre-existing comorbidities, and other risk factors may play a crucial role in the occurrence of this syndrome. The present study carried out an integrative review of the literature on PACS, based on searches on two platforms, Scielo and PubMed, in English and Portuguese (Brazil), identifying the most prevalent clinical manifestations and associated factors. **Keywords:** *Acute Post-COVID-19 Syndrome, Long COVID, Post-Acute COVID-19 Syndrome.*

Introdução

Em dezembro de 2019, uma cepa do coronavírus, SARS-CoV-2, ainda não identificada em seres humanos, acometeu moradores da cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China, desencadeando quadro de pneumonia de

gravidade variável, configurando a denominada COVID-19. Sua rápida e extensa evolução, três meses após, em março de 2020, motivou a Organização Mundial da Saúde (OMS), declarar ser uma pandemia [1].

Desde o primeiro relato da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada pelo SARS-

CoV-2 até setembro de 2023, foram notificados, no mundo, 770.437.327 casos e 6.956.900 óbitos. O Brasil, um dos epicentros da pandemia, ocupava a 3ª posição em casos e a 2ª em óbitos. Houve, entretanto, estimativas robustas, validadas pela OMS, de que a ocorrência de mortes poderia ter sido o triplo do notificado, “por efeito direto e indireto da pandemia” e que a maior parcela (84%) estava no Sudeste Asiático, na Europa e nas Américas [2]. O acometimento em todos os continentes teve grave impacto na saúde física e mental da população, incluindo os profissionais de saúde (PS), com grande carga de sofrimento e expondo as já combalidas condições de vida e de trabalho. A mortalidade dela decorrente dizimou parte expressiva da população mundial, com distribuição marcada pela desigualdade social, não somente na fase aguda, mas também no período que se segue, com consequências crônicas e diversas que começamos a conhecer a partir de então [3].

A síndrome pós-COVID-19 aguda (SPC), também conhecida como COVID longa, se refere a um conjunto de sinais e sintomas duradouros que algumas pessoas experimentam após a fase aguda

da doença. De acordo com a OMS, ela ocorre após três meses, tem duração de, pelo menos, dois meses, não podendo ser explicada por outra causa [4]. O impacto duradouro da COVID-19, progressivamente, torna-se escopo de inúmeros estudos que buscam estimar a prevalência da SPC e os fatores a ela associados. A resposta imunológica individual, a gravidade do quadro agudo e a existência de comorbidade parecem estar relacionadas a sua ocorrência [5].

Algumas publicações recentes, de 2023, colocaram luz na maior compreensão desta nova e desafiadora síndrome que caminha em paralelo com uma incidência e gravidade menores de casos novos em pessoas, acometidas ou não anteriormente, pela COVID-19. A doença passa a ser considerada, assim como muitas outras, uma endemia. Estes estudos analisaram o componente genético com a hipótese de que pode estar associado ao surgimento da SPC. No sequenciamento genômico efetuado em 6.450 pessoas, de 16 países, e com SPC, identificou-se uma sequência de DNA próxima a um gene chamado “FOX P4”, ativo nos pulmões e relacionado ao risco de COVID-19 grave [6]. Por

outro lado, de acordo com Leslie M. et. al [7], o gene HLA-B15:0, presente em cerca de 10% das pessoas com ascendência europeia, pode estar associado à rápida eliminação do vírus, antes que os sintomas apareçam.

Sinais e sintomas diversos, múltiplos, de tendência e gravidade variáveis já estão reconhecidos na SPC. Fadiga, dispneia, mialgia, déficit cognitivo, dificuldade de concentração, perda da memória, distúrbios do sono, ansiedade, depressão são alguns dos mais frequentes [8][9]. Nesta revisão integrativa da literatura, buscamos estimar a prevalência da SPC, as manifestações clínicas mais frequentes, e os fatores a ela associados.

Método

A busca foi feita em duas bases de dados, PubMed e Scielo, no período de 28 de novembro de 2022 a 11 de abril de 2023. Os descritores utilizados foram Síndrome Pós-COVID 19 aguda, COVID Longa e Post-Acute COVID-19 Syndrome obtidos combinando sinônimos nos descritores da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em inglês e o português (Brasil). Todos os estudos identificados foram selecionados para análise primária desde que

incluíssem os três descritores. Foram considerados critérios de inclusão artigos que abordavam a SPC em adultos, pessoas com 18 anos ou mais. Os critérios de exclusão foram ser relato de caso, *preprints*, estudos feitos em animais, crianças e adolescentes, e os que não avaliaram manifestações clínicas.

Resultados

No total, identificamos 29.152 artigos, 28.820 do PubMed e 332 do Scielo. Destes, 29 foram selecionados para análise primária. Após exclusão de duplicidades, um revisor independente fez a seleção dos estudos conforme critérios de inclusão e de exclusão, e em caso de dúvida, um segundo revisor foi consultado. Revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, foram priorizadas. Assim, nove artigos compuseram a análise final deste trabalho.

Diversas publicações foram feitas com o objetivo de identificar quais acometimentos fazem parte da SPC. A revisão sistemática e metanálise *Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (covid-19) Condition or Long Covid: A Meta-Analysis and Systematic Review* [8] publicada em 2022 tem o objetivo exami-

nar a prevalência mundial da condição pós-doença por COVID-19, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, foi considerado a persistência de sintomas por 28 dias ou mais, após o quadro agudo da COVID-19. A prevalência global estimada foi 0,43% [IC 95% 0,39%-0,46%]. No artigo *Features and Risk Factors of Post-COVID-19 Syndrome: Findings From a Longitudinal Study in Bangladesh* [9] publicado em janeiro de 2023, avaliou-se potenciais fatores associados ao desenvolvimento da SPC em 362 pessoas. Os principais foram idade entre 40 à 60 anos [OR=1,44(IC95% 0,82-2,51)], mais que 60 anos [OR=1,46(IC95% 0,61-3,50)] sexo feminino [OR=4,12(IC95% 2,16-7,88)] e existência de comorbidade [OR= 1,71(IC 95% 1,0-2,91)]. Dentre as comorbidades associadas à SPC destacam-se hipertensão arterial (50%), diabetes *mellitus* (38%), cardiopatia isquêmica (15%), hipotireoidismo (10%) e doença renal crônica (5%). Os autores reiteraram a necessidade de dar continuidade às pesquisas acerca da SPC e os fatores de risco associados [9].

Nguyen NN, et al (2022) [5], conduziram uma revisão sistemática e metanálise de 37 estu-

dos. Na maioria, houve evidência que, sexo feminino, idade avançada, presença de comorbidade e gravidade da fase aguda foram os principais fatores de risco associados à ocorrência da SPC. É digno de nota que Anaya JM, et al. (2021)[10] reforçaram hipótese contrária ao considerar a presença de gravidade na fase aguda e a resposta humoral como fator de risco estatisticamente significativo.

Autores da revisão sistemática, Chen C. et al. (2022) [8], acrescentaram que, pacientes hospitalizados e não hospitalizados tiveram prevalências semelhantes de SPC: 0,54 (IC 95% 0,44-0,63) e 0,34 (IC 95% 0,25-0,46), respectivamente. Sustentados neste resultado sem muita força de evidência, levantaram a possibilidade de haver maior incidência da SPC em casos mais graves da COVID-19, aqui expressa por uma variável *proxy*, a ocorrência de internação. No entanto, destacamos que a prevalência da SPC em pacientes hospitalizados teve grande variação na amplitude, apesar de ter IC sobrepostos. Em um estudo realizado por Al-Aly e colegas [11]. Observou-se que pessoas com infecção pelo vírus SARS-CoV-2 não vacinadas tiveram menor ris-

co de morte HR (taxa de risco, do inglês, *hazard ratio*) [0,66 (IC95% (0,58,-0,74)] quando comparadas àquelas vacinadas (N=113.474 pessoas), HR=0,85 [IC 95% (0,82-0,89)]. de desenvolver sequelas após a fase aguda. No geral, nestes resultados há sugestão de que a vacinação antes da infecção confere proteção parcial na fase pós-aguda do COVID-19. A vacinação é, definitivamente, estratégia de mitigação com grande impacto populacional, mas não é capaz, isoladamente, de reduzir as consequências a longo prazo da infecção por SARS-CoV-2 [11].

O debate em torno do número de doses de reforço da vacina contra a COVID-19 é um desafio. Nos Estados Unidos da América (EUA), um grupo consultivo para vacinas do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) avaliou quem as deveria receber. Embora *experts* concordem que idosos, pessoas imunocomprometidas ou as com comorbidades se beneficiem de reforços, não há consenso quanto a proteção gerada quando se amplia a indicação para pessoas em todas as condições e faixas etárias [12]. De acordo com publicação na *Science* realizada por Jon Cohen, os inconvenientes da re-

comendação ampla incluem potencial confusão e expectativas irreais na população geral. Ressaltou-se que especialistas como Paul Offit, argumentam que o principal objetivo das vacinas é prevenir gravidade da doença, deixando entretanto uma lacuna na resposta definitiva e única que se aplique a todos [12].

O estudo recente de fase 3, *The Therapeutic Validation of Long COVID* escrito pelos autores Carolyn Bramante et cols. e publicado pela Revista *The Lancet Infectious Diseases* [13], sugeriram que o uso de metformina nas fases iniciais da infecção por COVID-19 reduziria a incidência da SPC. Neste estudo constatou-se que participantes que receberam este medicamento tiveram incidência cumulativa e 6,3%, em comparação a 10,4% no grupo controle. Esta é a primeira evidência de alta qualidade de um ensaio clínico randomizado sugerindo o potencial da metformina, tratamento acessível e bem estabelecido, para reduzir a incidência da SPC [13]. Segundo a revisão sistemática de literatura e metanálise de Anaya JM, et al. (2021) [10] que analisou 40 artigos que envolveu 11.196 pacientes sobre manifestações clínicas da SPC. Destes, 34 (85%)

mencionaram a idade dos pacientes (média de 47-53 anos), e metade dos pacientes era do sexo masculino. Os sinais e sintomas mais frequentes foram: fadiga (46,1%), dispneia (34,9%), ansiedade/depressão (24,5%), déficit de atenção (22,2%), insônia (19%), alopecia (17,5%), tosse (17,1%), mialgia e artralgia (16,4%), dor torácica (15,6%), comprometimento cognitivo (14,8%) e cefaléia (14,2%). Os autores destacaram, contudo, a grande diversidade de sintomas envolvendo diferentes órgãos e que, não raro, foi necessário nova hospitalização pela gravidade da SPC. Este artigo abre discordância com o publicado por Chen C. et al (2022) [8] ao enaltecer que a SPC independe da gravidade da doença aguda. Adiciona ainda, que a resposta humoral provavelmente não está relacionada à maior prevalência da SPC. De acordo com Chen C. et al. (2022), a fadiga é o sintoma mais comum com prevalência de 0,23 [IC95% (0,17-0,30)], seguida pelo déficit de memória, com 0,14 [IC95% (0,10-0,19)] [8].

Com o objetivo de aprofundar-se no tema, a revisão sistemática publicada por Nguyen NN, et al. (2022) descreveu os possíveis sintomas associados ao

quadro da SPC. Houve semelhança aos divulgados por Anaya JM, et al. (2021) [5][10]. Nguyen NN, et al. (2022) [5] incluíram 18 estudos conduzidos em pacientes hospitalizados e 19 em pacientes ambulatoriais, o que somou um total de 11.848 pacientes. Os autores ressaltaram grande amplitude na prevalência dos sintomas crônicos que persistiram após a fase aguda, que provavelmente pode ser atribuída à heterogeneidade demográfica dos pacientes avaliados, à gravidade da doença na fase aguda e ao tipo e a qualidade dos cuidados prestados. De acordo com o estudo, fadiga (16-64%), dispneia (15-61%), artralgia (8-55%), tosse (2-59%) e dor torácica (5-62%) foram os sintomas persistentes mais frequentes. Os autores acrescentaram que, na maioria dos 19 estudos conduzidos com pacientes ambulatoriais que não foram hospitalizados, 3% a 74% relataram distúrbio prolongado do olfato e do paladar. É importante identificar as limitações deste estudo analisado. Os autores Nguyen NN, et al, (2022) [5], se baseiam em uma pequena amostra e realizou entrevistas por telefone com os participantes do estudo o que trás à tona o viés da falta de lembrança para o relato. Além disso, foi

mencionado pelos autores que os sintomas identificados nos estudos escolhidos para a criação de sua revisão foram avaliados sem usar escala de precisão ou pontuação validada.

O artigo *Fatigue and Cognitive Impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis* [14], objetivou quantificar, em 81 estudos, a proporção de indivíduos com o sintoma fadiga foi muito alta e esteve presente em 68 (83,8%) e o comprometimento cognitivo em 43 (53,1%) dos estudos. Nesta metanálise, a proporção de indivíduos que experimentou fadiga por 12 ou mais semanas após o diagnóstico da COVID-19 aguda, foi de 0.32 (IC 95% 0,27-0,37) e a de indivíduos que com comprometimento cognitivo foi de 0.22 (IC95% (0,17-0,28). Ceban F, et al. (2022), identificaram correlações com o processo inflamatório e as consequências funcionais a ele associadas. Tais resultados vão ao encontro dos apresentados nos artigos anteriores aqui mencionados. Além disso, de acordo com os autores, 13 de 14 estudos que examinaram marcadores inflamatórios relataram elevação em pelo menos um parâmetro de inflamação em um subconjunto

de pacientes ou em toda a amostra pós-COVID (como uma mediana/média), em comparação com controles saudáveis ou valores de referência padrão. Foi descrito que entre 3,9% e 32,2% dos indivíduos pós-COVID apresentaram níveis elevados de IL-6 e entre 1,8% e 24,5% dos pacientes apresentaram níveis elevados de CRP. Além disso, 9,8% a 38,0% dos pacientes apresentaram níveis elevados de D-dímero (ou seja, ≥ 500 ng/mL) [14].

De acordo com a revisão sistemática e metanálise, *Post-Acute and Long-Covid-19 Symptoms in Patients With Mild Diseases: A Systematic Review* [15], publicada em 2022 por Kessel

S. et al. (2022), pacientes com SPG podem apresentar fadiga (87%), sintomas respiratórios como dispneia (71%), tosse (29%) e dor torácica (24%), cefaleia (38%), aumento da temperatura corporal (22%), redução do olfato (20%) e da cognição (10%) [15].

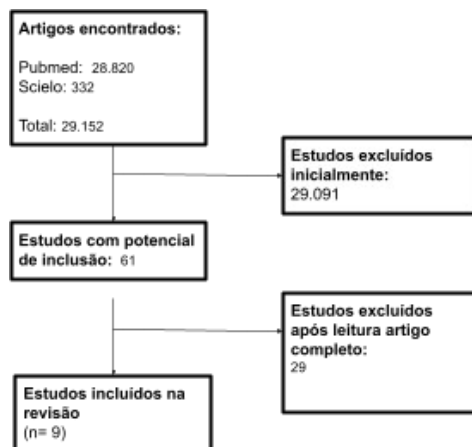
No estudo *Post-Covid Syndrome: Pulmonary Complications* [16] (2021), destacou-se a existência de manifestações clínicas como, tosse crônica (7%–10%) e mais raramente pneumonia com lesões cavitárias (1,7%). De acordo com Esendağlı D, et

al. após o quadro de COVID-19 aguda, pode ocorrer declínio nos testes de função pulmonar em 10%-40% dos pacientes que foram hospitalizados. O artigo menciona ainda que esta complicação pode perdurar por até 12 meses, podendo se tornar permanente [16].

Cavalcante T, et al. (2022), apresentou dois casos de paralisia facial periférica (PFP) após a COVID-19, juntamente com uma revisão rápida de casos conhecidos na literatura. Em seu trabalho, os autores analisaram 43 estudos. Desses, foram analisados 128 pacientes com PFP (29,7%) dos quais 42,1% eram do sexo masculino, 39,06% do sexo feminino e em 23 casos o gênero não foi relatado. A faixa etária foi de 18 a 59 anos (54,68%). O tempo médio entre a COVID-19 e a PFP foi de três dias (variando do primeiro sintoma da COVID-19 até 40 dias após a fase aguda da infecção). Além disso, foi identificado na revisão que a PFP tardia associada à COVID-19 comumente parece apresentar sintomas leves e geralmente melhora com o tempo, sem preditores identificados. Os autores destacaram que a PFP deve ser adicionada ao espectro de manifestações neurológicas associadas às condi-

ções pós-COVID-19 [17].

Fluxograma 1: Artigos encontrados, excluídos e incluídos nesta revisão.



Considerações finais

Nos nove artigos analisados no presente estudo, identificamos as manifestações clínicas mais frequentes e os fatores a elas associados. Esta análise fortaleceu as evidências que classificam a SPC como uma condição multifacetada que pode incluir sintomas e sinais de diferentes como respiratórios, neurológicos, cardiovasculares, digestivos, musculoesqueléticos e psiquiátricos.

Até o momento, diversos artigos foram publicados a respeito do tema. No entanto, há uma limitação evidente, os estudos são altamente heterogêneos, o que dificulta comparação e ex-

trapolação dos resultados. No estudo de Nguyen NN, et al. (2022) [5], por exemplo, identificamos grande variação na prevalência dos sintomas persistentes, limitação relevante associada aos dados de prevalência disponibilizados, o que impossibilitou a realização de metanálise.

É evidente a necessidade de futuros estudos com maior amostra para se obter resultados que possam ser extrapolados para a população geral em relação aos fatores de risco associados à SPC. O artigo publicado *Lancet Regional Health - Southeast Asia "Features and risk factors of post-COVID-19 syndrome: findings from a longitudinal study in Bangladesh"*, por exemplo, obteve resultados estatísticos com um IC de grande amplitude como, por exemplo, ao avaliar o fator de risco tabagismo OR=1,76 [IC 95% que varia entre (0,93-3,34)] e sexo feminino OR = 4,12 [IC 95% 2,16-7,88] reduzindo assim, a força de evidência.

Apesar de uma ampla busca pela prevalência dos fatores de risco associados a COVID-19, o presente estudo teve como limitação uma carência de dados e informações disponibilizados nos trabalhos analisados, o que justi-

fica que, dos 9 artigos avaliados, apenas 3 artigos se encontram no quadro 1. Além disso, outro fator limitante para a presença de maiores e mais confiáveis dados estatísticos foram os amplos intervalos de confiança encontrados, como, por exemplo, no estudo realizado com Afroze F, et al. (2023) [9], em que fatores de risco associados como o tabagismo apresenta um OR=1,76, porém com um IC 95% que varia entre (0,93-3,34), ademais, relacionado ao sexo feminino, observou-se também esta ampla variação, com um OR = 4,12 e IC 95% (2,16-7,88). Além disso, de acordo com o estudo realizado por Nguyen NN, et al. (2022)⁽⁵⁾, pode-se observar uma ampla variação na prevalência dos sintomas da SPC, como exemplo da fadiga (16–64%), dispneia (15–61%), artralgia (8–55%), tosse (2–59%) e dor torácica (5–62%).

Estudos futuros precisam ser realizados com grupos controle apropriados, definições e medidas padronizadas de sintomas, além de seguimento mais longo [18]. Tornam-se relevantes estudos para melhor compreender melhor a SPC e estratificar, de forma mais precisa, o impacto gerado sobre os sistemas de saúde pelo mundo.

Quadro 1: Fatores Associados à Síndrome Pós-COVID-19.

FATORES ASSOCIADOS	Afroze F.et al. 2023 ^[9]	Chen C, et al. 2022 ^[8]	Al-Aly Z. et al. 2022 ^[11]
Existência de comorbidade	OR: 1,71 (IC 95% 1,0-2,91)		SI
Tipo de comorbidade	HAS: 50% DM: 38% Cardiopatía isquêmica: 15% Hipotireoidismo: 10% DRC: 5%	Asma OR: 2,15 (IC 95% 1,14-4,05)	
Sexo feminino	OR: 4,12 (IC 95% 2,16-7,88)	OR: 1,57 (IC 95%, 1,09-2,26)	SI
Hospitalizados e não hospitalizados		Hospitalizados OR: 0,54 (IC 95%, 0,44-0,63) Não hospitalizados OR: 0,34 (IC 95%, 0,25-0,46)	SI
Dois doses vacina covid	SI	SI	Risco de seqüela pós-aguda (HR) 0,85 (IC95% 0,82-0,89)

Fonte: Síndrome Pós-COVID. Impacto e desafios tardios. Revisão Integrativa da Literatura. ICC= SI: sem informação HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes *mellitus*; DRC: doença renal crônica.

O diagnóstico, o tratamento e a prevenção da SPC são prioritários. Importante mencionar identificar a alta prevalência da condição investigada desdobrando-se na estruturação de novos centros especializados de atendimento para a população para minimizar danos e garantir acesso a atendimento multiprofissional de qualidade. Atualmente, o Brasil conta com algumas unidades. No Rio de Janeiro, há, até o momento, “Ambulatório

Multidisciplinar Pós COVID-19” do Hospital Universitário Pedro Ernesto inaugurado em 2021, primeira unidade do país, e o da Fiocruz, inaugurado em 2023, “Centro de Covid Longa”. Estes centros representam um importante marco e têm como objetivo atender e estudar a SPC, após a fase mais crítica da pandemia. Certamente serão capazes de fornecer cuidados especializados aos pacientes afetados pela SPC [19][20].

Referências Bibliográficas

1. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS). Informações sobre COVID-19. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/co-vid19>. Acesso em 8 de julho de 2023.
2. World Health Organization (WHO). Global excess deaths associated with COVID-19 (modelled estimates). [dados na internet] 2022 May 5 [acessado 2022 Jun 21]. Disponível em: https://www.who.int/data/sets/global-excess-deaths-associated-with-COVID-19-modelled-estimats_es
3. Guimarães-Teixeira E.; Machado AV.; Lopes Neto D.; Costa LS da.; Garrido PHS.; Aguiar Filho W.; et al. Comorbidades e saúde mental dos trabalhadores da saúde no Brasil. O impacto da pandemia da COVID-19. Ciênc Saúde Coletiva 2023; 28:2823–32. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/kWrTKHvBhT6SYGgkklvDL3v/?format=pdf&lang=pt>
[10.1590/1413-812320232810.10192023](https://doi.org/10.1590/1413-812320232810.10192023). Acesso em 02 de Novembro de 2023.
4. World Health Organization. Clinical Management of COVID-19. Jan 13, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/post-covid-19-condition>. Acesso em 8 de julho de 2023.
5. Nguyen N.; Hoang V.; Dao T.; Dudouet P.; Eldin C.; Gautret P. Clinical patterns of somatic symptoms in patients suffering from post-acute long COVID: a systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022;41(4):515-545. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8830952/>. DOI: [10.1007/s10096-022-04417-4](https://doi.org/10.1007/s10096-022-04417-4). Acesso em 8 de julho de 2023.
6. Ledford H. Gene linked to long COVID found in analysis of thousands of patients. Nature. 2023;619:445. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-02269-2>. Acesso em: 14 de agosto de 2023.
7. Leslie M, et al. One in five people who contract the COVID-19 virus don't get sick. A gene variant may explain why. Science [internet]. Jul 19, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.adk7661>. Acesso em: 14 de agosto de 2023.
8. Chen C.; R Hauptert S.; Zimmermann L.; Shi X.; Fritsche L.; Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. The Journal of infectious diseases 2022;226(9):1593-1607. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35429399/>. DOI: [10.1093/infdis/jiac136](https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136) Acesso em 8 de julho.
9. Afroze F, Arafat SM, Ahmed CM, Alam B, Banu S, Islam MZ, et al. Features and risk factors of post-COVID-19 syndrome: findings from a longitudinal study in Bangladesh. The Lancet Reg Health Southeast Asia. Vol.11 (2023):100134. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9780633/>. DOI: [10.1016/j.lansea.2022.100134](https://doi.org/10.1016/j.lansea.2022.100134). Acesso em 6 de Outubro de 2023.
10. Anaya J.; Rojas M.; Salinas M.; Rodríguez Y.; Roa G.; Lozano M., et al. Post-COVID syndrome: A case series and comprehensive review. Autoimmunity Reviews. 2021; 20, Ed. 11,102947. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997221002226>. [10.1016/j.autrev.2021.102947](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947). Acesso em 8 de julho de 2023.
11. Al-Aly Z.; Bowe B.; Xie Y.; Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2022 July; 28,1461–1467. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9307472/pdf/41591_2022_Article_1840.pdf DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0>. Acesso em: 2 de Outubro de 2023.
12. Cohen, J. Should I get a COVID-19 booster?. Science [internet]. Set 8, 2023. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/should-i-get-covid-19-booster>. DOI: [10.1126/science.adk7661](https://doi.org/10.1126/science.adk7661). Acesso em 16 de Setembro de 2023.
13. Fausto JS. The therapeutic validation of long COVID. The Lancet Infectious Diseases [internet]. 2023 Jun 8; Vol. 23, 10th ed,

- p.1096-1097. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(23\)00355-9/fulltext#section-7c5](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00355-9/fulltext#section-7c5) 30872-6235-4433-899c-b3f276970189. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00355-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00355-9) Acesso em: 2 de Outubro de 2023.
14. Ceban F.; Ling S.; Lui L.; Lee Y.; Gill H.; Teopiz K., et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar. Vol.101: 93-135. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34973396/>. DOI:[10.1016/j.bbi.2021.12.020](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020). Acesso em: em 8 de julho de 2023.
15. Kessel S.; Hartman T.; Lucassen P.; Jaarsveld C. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Family practice.* 2022;39(1):159-167. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34268556/>. DOI: [10.1093/fampra/cmab076](https://doi.org/10.1093/fampra/cmab076). Acesso em: 8 de julho de 2023.
16. Esendağlı D.; Yılmaz A.; Akçay S.; Özlü T, et al. Post-covid syndrome: pulmonary complications. *Turkish journal of medical sciences.* 2021 dez 17. vol. 51,SI-1 3359-3371. Disponível em: DOI: [10.3906/sag-2106-238](https://doi.org/10.3906/sag-2106-238). Acesso em: 8 de julho de 2023.
17. Cavalcante T.; Gubert V.; Lima C.; Luciano L.; Croda M.; Venturini J., et al. Late peripheral facial paralysis after COVID-19: a rapid systematic review and two case reports. *Venom. Anim. Toxins incl. Trop.* [Internet]. 2022;28:e20220020. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2022-0020>. Acesso em: em 8 de julho de 2023.
18. Alkodaymi S.; Omrani A, Fawzy N.; Shaar B.; Almamlouk R; Riaz M., et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* Maio, 2022. Vol.28, Ed. 5: 657-666. Disponível em: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2822%2900038-6>. Acesso em: 8 de julho de 2023.
19. Ambulatório Multidisciplinar pós-COVID-19 do Hupe/UERJ comemora um ano de atividades e 3,4 mil atendimentos. Secretaria de Saúde Estado de Saúde do Rio de Janeiro [internet]. Jun 20, 2022. Disponível em: <https://www.saude.rj.gov.br/noticias/2022/06/ambulatorio-multidisciplinar-pos-covid-19-do-hupe-uerj-comemora-um-ano-de-atividades-e-34-mil-atendimentos>. Acesso em: 14 de agosto de 2023.
20. Magno, A. (INI/Fiocruz). Fiocruz inaugura Centro de Covid Longa. Portal Fiocruz. Maio 11, 2023. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-inaugura-centro-de-covid-longa>. Acesso em: 14 de agosto de 2023.