Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

DAYANA ANANDA DE PAULA DA SILVA

SEQUELAS CRÔNICAS APRESENTADAS APÓS A COVID-19 E POSSÍVEIS ESTRATÉGIAS PARA REABILITAÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Recife
2024

DAYANA ANANDA DE PAULA DA SILVA

SEQUELAS CRÔNICAS APRESENTADAS APÓS A COVID-19 E POSSÍVEIS ESTRATÉGIAS PARA REABILITAÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.
Orientador: Bruno Severo Gomes

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva , Dayana Ananda de Paula .
SEQUELAS CRÔNICAS APRESENTADAS APÓS A COVID-19 E POSSÍVEIS ESTRATÉGIAS PARA REABILITAÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA / Dayana Ananda de Paula Silva . - Recife, 2024.
43p.

Orientador(a): Bruno Severo Gomes
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.
9,0.
Inclui referências.

1. COVID-19. 2. PANDEMIA . 3. SARS-Cov-2. 4. SEQUELAS. I. Gomes , Bruno Severo . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

DAYANA ANANDA DE PAULA DA SILVA

SEQUELAS CRÔNICAS APRESENTADAS APÓS A COVID-19 E POSSÍVEIS ESTRATÉGIAS PARA REABILITAÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 01/10/2024

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Bruno Severo Gomes.
UFPE/ Departamento de Microbiologia e Imunologia - CCM

Prof. Henrique Victor Campos de Moura
UFRPE/Mestre em Ensino de Ciências Ambientais.

Prof. Luiz Felipe Pereira da Silva
UFRPE/Mestre em Educação

Dedico este trabalho a toda minha família e ao meu esposo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Bruno Severo, agradeço por toda dedicação e paciência até chegarmos aqui. Muito obrigada por tudo!

Agradeço todos os professores que sempre se mostraram dispostos a ajudar e humanizar o ensino.

Agradeço a Deus por ter cuidado de tudo e por ter me dado forças pra chegar até aqui.

Agradeço à minha família por sempre acreditaram em mim e nos meus sonhos. Voinha, mainha, isso aqui é pra vocês!

Agradeço ao meu esposo, por me dar todo o apoio nos momentos em que pensei em parar e desistir. Muito obrigada, meu amor. Se cheguei até aqui, você é um dos grandes responsáveis. Te amo!

Agradeço aos amigos que fiz, dentro e fora do ciclo acadêmico. Obrigada por oferecerem sempre o ombro amigo de vocês e espero que nossa jornada esteja apenas começando. Maria Helena, Amanda e Ewelly, obrigada!!!!

“Mas o que prevalece é o propósito do Senhor.”

Provérbios 19:21

SILVA, Dayana. **Sequelas crônicas apresentadas após a COVID-19 e possíveis estratégias para reabilitação: uma revisão de literatura.** 2024**.** 43 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

No dia 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial de Saúde foi notificada sobre vários casos de uma pneumonia que estava ocorrendo em Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Mais tarde, foi descoberto que essa pneumonia se tratava de um dos sintomas decorrentes da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (novo coronavírus). No Brasil, o Ministério da Saúde contou cerca de 39 milhões de infectados, onde os sintomas variavam desde febre, tosse e dor de cabeça até a forma mais grave com pneumonia comprometendo 50% ou totalmente os pulmões. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura narrativa nos casos de sequelas associadas após o contágio do vírus SARS-CoV-2 e as possíveis estratégias para intervenção e reabilitação desses indivíduos. Em específico o trabalho aborda os casos de indivíduos que apresentaram sequelas como, por exemplo: fibrose pulmonar, insuficiência respiratória, ansiedade e depressão após o contágio e no cenário pós pandêmico. A revisão de literatura foi feita com a seleção de artigos em inglês e espanhol dentro das seguintes bases de dados: BSV (Biblioteca Virtual de Saúde), PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), The Lancet, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scientific Acadêmico (Google Acadêmico). Foram inclusos trabalhos e publicações científicas dos quatro últimos anos (2020-2024); que tragam como conteúdo a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 e que apontem sequelas evidenciadas após o contágio. Foram exclusos os que não estiverem dentro do período de 2020 até o presente ano de 2024, os que apresentarem duplicidades e os que não se adequem ao tema. Trazer à luz os resultados da revisão bibliográfica a fim de contribuir no esclarecimento dos sintomas a respeito das sequelas após o contágio por SARS-CoV-2 (dispnéia, fraqueza muscular, ansiedade, névoa mental etc.) e as terapêuticas utilizadas pelos profissionais da saúde, contribuindo para reabilitação e redução do impacto dessas sequelas na vida dos indivíduos.

Palavras-chave: Pandemia. Coronavírus. SARS-CoV-2.

SILVA, Dayana. **Chronic sequelae presented after COVID-19 and possible rehabilitation strategie: a literature review**. 2024. 43 sheet. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

On December 31, 2019, the World Health Organization was notified of several cases of pneumonia occurring in Wuhan, Hubei Province, People's Republic of China. It was later discovered that this pneumonia was one of the symptoms resulting from infection with the SARS-CoV-2 virus (novel coronavirus). In Brazil, the Ministry of Health reported around 39 million infections, with symptoms ranging from fever, cough, and headache to more severe forms involving pneumonia that compromised 50% or more of the lungs. The objective of this work was to conduct a narrative literature review on the sequelae associated with SARS-CoV-2 virus infection and the possible intervention and rehabilitation strategies for these individuals. Specifically, the work addresses cases of individuals who experienced sequelae such as pulmonary fibrosis, respiratory failure, anxiety, and depression after infection and in the post-pandemic scenario. The literature review was conducted by selecting articles in English and Spanish from the following databases: BSV (Virtual Health Library), PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), The Lancet, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), and Google Scholar. Scientific papers and publications from the last ten years (2020-2024) that focus on the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus and identify sequelae evidenced after infection were included. Articles outside the 2020 to 2024 timeframe, those with duplicates, and those not related to the theme were excluded. The aim is to shed light on the results of the bibliographic review to help clarify the symptoms related to sequelae after SARS-CoV-2 infection (such as dyspnea, muscle weakness, anxiety, and brain fog) and the therapeutic approaches used by health professionals, contributing to rehabilitation and reducing the impact of these sequelae on individuals' lives.

Key words: Pandemic. Coronavirus. SARS-CoV-2.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....11

2 REVISÃO DE LITERATURA 13

2.1 SURGIMENTO DO SARS-COV-2 E SUA ESTRUTURA.....13

2.1.1 Mecanismo de Ação do SARS-CoV-2.....13

2.1.1.1 Formas de contágio do SARS-CoV-2 e sintomatologia.....16

2.1.1.1.1 Resposta imunológica ao SARS-CoV-2.....18

2.2.1.1.1 Diagnóstico, tratamento e vacinação.....19

2.2.2.1.1 Sequelas apresentadas após o contágio pelo SARS-CoV2.....21

2.2.2.2.1 Reabilitação e condutas terapêuticas utilizadas na síndrome pós-COVID-19.....23

3 OBJETIVOS.....26

3.2 OBJETIVOS GERAIS 26

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....26

4 METODOLOGIA.....27

4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....27

4.1.1 Critérios de Inclusão.....27

4.1.1.1 Critérios de Exclusão.....28

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....29

5.1 Infecção do sistema respiratório, sintomatologia, diagnóstico e síndrome pós-COVID ou long COVID.....29

5.2 Sistema respiratório.....31

5.3 Sistema cardiovascular.....33
5.4 Sistema nervoso.....34

8 CONCLUSÃO.....36

REFERÊNCIAS.....38

1 INTRODUÇÃO

No final de 2019, houve uma notificação conjunta de casos à OMS (Organização Mundial de Saúde) de uma pneumonia de etiologia, até então desconhecida, em Wuhan, capital e maior cidade da província de Hubei (China) com cerca de 11 milhões de habitantes. Não demorou muito e cinco meses após diversas notificações dos mesmos casos de pneumonia junto a OMS, a Doença do Coronavírus 2019 (COVID - 19) ficou conhecida e disseminada mundialmente, chegando cerca de 188 países, de acordo com a Universidade Jonhs Hopkins (JHU), onde foi responsável por centena de milhares de mortes (JHU, 2020).

A infecção humana provocada pelo SARSCoV-2 é uma zoonose que possui capacidade de transmissão do vírus de humanos para humanos e ocorre principalmente por contato de gotículas respiratórias oriundas de pacientes doentes sintomáticos e assintomáticos (WHO, 2020). Nos casos sintomáticos, o tempo de incubação, na maioria dos pacientes, é em torno de 5 dias, mas pode variar de 2 a 14 (Guan *et al*., 2020; Li *et a*l., 2020). A infecção sintomática pode ser: a) leve (sem pneumonia ou presença leve); b) grave (ex.: com dispneia, hipóxia ou mais de 50% de comprometimento do pulmão em exame de imagem); ou c) crítica (ex.: com choque séptico, falha respiratória ou falência múltipla de órgãos) (Chan *et al*., 2020; Wu; McGoogan, 2020).

Durante as duas primeiras ondas da pandemia de COVID-19 no Brasil, aproximadamente metade dos pacientes hospitalizados com a doença foi internada em UTI. Durante essas duas primeiras ondas, 44% a 55% desses pacientes críticos apresentaram SDRA (Síndrome Respiratória Aguda) e necessitaram de ventilação mecânica invasiva e as taxas de mortalidade foram superiores a 75% (Zeizer Fa *et al*., 2022).

Com o cenário do COVID-19 se agravado, mesmo com as políticas de isolamento social e o esforço da população para sua contingência, as instituições públicas e privadas se empenharam cada vez mais na busca por uma vacina. Dentre as vacinas incluídas no relatório (44) sobre o status de vacinas no processo de avaliação da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2023), 4 foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2023) e seguem PNI (Programa

Nacional de Imunização), estão são amplamente distribuídas no território brasileiro. São elas: Vacina adsorvida Covid-19 (inativada) CoronaVac (Butantan), a Vacina Covid-19-RNAm Comirnaty (Pfizer/Wyeth), a Vacina Covid-19-recombinante Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca) e a Vacina Covid-19-recombinante Janssen Vaccine (Janssen-Cilag). De fato, desde o início da 1ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19, em janeiro de 2021, pode-se observar uma queda importante das internações e dos óbitos por covid-19 nas diferentes faixas etárias à medida que se avançou na vacinação (Ministério da Saúde, 2023).

Após a infecção pelo vírus podem surgir algumas sequelas e alterações funcionais a curto e longo prazo nos pacientes a e essas alterações estão associadas ao impacto negativo na qualidade de vida desses indivíduos. Segundo Miranda (2022), as sequelas pós COVID-19 podem ser divididas em 5 grupos: Condições Patológicas, Doenças/Transtornos Respiratórios, Dor, Indicadores Fisiológicos/Metabólicos e Saúde Mental/Qualidade de Vida. Dessa forma, o estudo dessa monografia tem seu eixo temático central as sequelas crônicas pós-Covid-19 nos indivíduos que as manifestaram bem como as possíveis estratégias de intervenção e reabilitação, sob o ponto de vista de uma revisão bibliográfica narrativa.

O termo “Long Covid” (traduzido do inglês como Covid longa) ou doença pós-COVID foi reconhecido pela OMS para se referir ao pacientes que apresentam sintomas que duram pelo menos dois meses após o contágio por SARS-CoV-2 e não podem ser explicados por doença anteriores à infecção (OMS, 2021).

Essa revisão literária narrativa busca por meio da análise de dados fornecido por revistas científicas e dados fornecidos pelas unidades de saúde de diferentes países, especialmente a unidade de saúde brasileira, fomentar a ideia de que a COVID-19 afetou a população não somente no período onde o contágio permaneceu em alta, mas também depois, onde as sequelas ainda assolam parte da população que foi infectada, assim como elucidar as terapêuticas utilizadas no enfrentamento dessas sequelas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SURGIMENTO DO SARS-COV-2 E SUA ESTRUTURA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os alertas sobre vários casos de uma nova pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China, começaram no dia 31 de dezembro de 2019. No dia 7 de janeiro de 2020, as próprias autoridades chinesas confirmaram que a causa dessa nova pneumonia era devido ao surgimento de um novo tipo de coronavírus (OMS, 2020).

De acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV), os coronavírus pertencem ao gênero Betacoronavirus, subgênero Sarbecovirus. SARS-CoV-2 é a designação do vírus que pertence à espécie coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda, abreviado como SARSr-CoV-2. Ao todo, sete coronavírus humanos (HCoVs) já foram identificados: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (que causa síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (que causa síndrome respiratória do Oriente Médio) e o, mais recente, novo coronavírus (ICTV, 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta como material genético RNA de fita simples de sentido direto, envolto por uma capsula lipoproteica, contendo nesta estrutura uma proteína Spike ou proteína S, onde através dessa proteína se liga a ACE 2 (enzima conversora de angiotensina 2) (Yao Xh, *et al*. 2020).

2.1.1 Mecanismo de Ação do SARS-CoV-2

De acordo com Yao XH, *et al.* (2020), pode-se observar que o SARS-CoV-2 adentra no corpo através do trato respiratório através dos cílios apicais, faz ligação com o receptor ACE2 presente nos pulmões, se replica no epitélio da mucosa do trato respiratório e nas células epiteliais alveolares por meio dos microvilos, tendo como consequência a danificação do epitélio da mucosa brônquica e as células epiteliais alveolares.

A proteína S ou Spike é uma grande glicoproteína transmembrana organizada em homotrímeros (3 unidades idênticas de polipeptídios), onde sua conformação forma picos na superfície do vírus, dando a ele um formato similar ao de uma coroa, de onde deriva o seu nome.

Os monômeros da proteína S possuem duas subunidades: S1 e S2. A subunidade S1, contém o domínio de ligação ao receptor (RBD), responsável por fazer a ligação com o receptor da célula hospedeira, enquanto a S2 é formada pela associação de duas regiões heptadas de repetição HR1 e HR2 (Yan, Renhong *et. al*. 2020). Geralmente, a subunidade S2 é a mais conservada, todavia, estudos identificaram uma mutação no gene da subunidade S2 que supostamente é o que torna a interação do vírus à superfície da célula mais intensa (Bernardes, Júlio 2020).

O processo de infecção viral pelo SARS-CoV-2 passa por algumas etapas que serão descritas a seguir. 1) adsorção: é o processo no qual a partícula viral infectante liga-se ao receptor da membrana da célula-alvo. Essa interação no SARS-CoV-2 ocorre entre a proteína de pico S e o receptor da enzima conversora de angiotensina 2. A ECA2 decompõe a angiotensina 2 em seus metabólitos, incluindo angiotensina (1 a 9) e angiotensina (1 a 7), e ativa receptores mas, que são potentes vasodilatadores. Elas estão presentes em diversos tecidos do organismo, mas principalmente nas células alveolares do tipo I e II dos pulmões, vasos sanguíneos, coração, rins e intestinos, com prevalência no epitélio pulmonar. (Yan, Renhong *et. al*. 2020; Scholz J *et. al.* 2020).

A enzima ECA2 possui uma região N-terminal onde é encontrado o domínio peptidase (PD), com uma conformação tipo garra onde ocorre a ligação com o receptor RDB da subunidade S1 da proteína S; e uma outra região que conta com uma única hélice transmembranar e intracelular, denominada de C-terminal (Yan, Renhong *et. al.* 2020). Dessa forma, a subunidade S1 da proteína S se acopla ao PD, ocorrendo a clivagem da região entre S1 e S2 mediada por proteases da célula hospedeira. Após essa clivagem, S1 é liberada e S2 altera sua conformação e estende-se até a membrana da célula. Assim, ocorre a exposição das regiões HR1 e HR2 da subunidade S2 e essas sofrem uma segunda clivagem feita dor serina-

proteases de membrana tipo II (TMPRSS) e se rearranjam formando o hexâmetro 6-HB. Com essa nova configuração, as membranas virais e celulares se aproximam, resultando, por fim na, fusão de ambas.

A próxima etapa é a: 2) expressão gênica, onde seria sintetizado o RNA mensageiro (mRNA), porém o genoma do SARS-CoV-2 é uma fita simples de RNA de sentido direto, o que significa que ele acaba atuando diretamente como mRNA, não sendo necessária sua síntese. Assim que o genoma é liberado no citoplasma, o processo de replicação é iniciado e isso faz com que o processo de infecção e transmissibilidade ocorram de forma muito mais rápida (Palú I, 2021).

3) replicação gênica: é a fase em que o RNA do genoma é traduzido em poliproteínas de replicase viral pp1a e pp1b, que são clivadas em 16 proteínas não estruturais (nsp1 à nsp16). (Parks, J. M, 2020). As proteínas não estruturais formadas (nsp) participam da replicação viral nas etapas de formação do complexo replicação-transcrição (RTC), na montagem de novos vírions e no suporte à RNA polimerase RpRd (nsp 12) para iniciar a transcrição de uma fita simples de RNA negativo, a partir do RNA genômico viral.

O complexo replicação-transcrição (RTC, do inglês Replicase-Transcriptase Complex) organiza-se em vesículas de membrana dupla (DMVs do inglês Double Membrane Vesicles) originadas pela reorganização complexa das membranas do retículo endoplasmático (Gao, Y. *et. al.* 2020). A formação de fitas simples de RNA negativo concentra uma importante etapa no ciclo replicativo, pois o mesmo trata-se do molde para a transcrição de RNAm subgenômicos necessários para codificação de proteínas acessórias e estruturais, além de ser o ponto de partida para transcrição de novos RNAs genômicos positivos destinados a montagem de novos vírions (Shereen, M. *et. al.* 2020).

A última etapa do processo de infecção viral pelo SARS-CoV-2 consiste em: 4) montagem e exocitose dos novos vírions, onde o brotamento do nucleocapsídeo que ocorrerá dentro do complexo de Golgi é o que torna possível a formação dos novos vírions. O citoplasma das células infectadas contém um conjunto de proteínas denominadas *Nidovirales replicases*, que fazem o papel de âncora para as DMVs com a membrana plasmática. As DMVs

se fundirão com as vesículas empacotadas (VPs do inglês Vesicle Packets), as quais podem conter até 25 outras vesículas dentro de si, onde se transformam em vacúolos citoplasmáticos contendo as DMVs, as VPs e as novas partículas virais (Knoops, K*. et. al*. 2008). Após montados, os novos SARS-CoV-2 são liberados por exocitose.

2.1.1.1 Formas de contágio do SARS-CoV-2 e sintomatologia

De acordo com o Ministério da Saúde (2021) e com a World Health Organization (2020), o SARS-CoV-2 pode ser transmitido por três modos: contato, gotículas ou por aerossol.

a) Transmissão por contato: transmissão da infecção por meio do contato direto com uma pessoa infectada.

b) Transmissão por gotículas: se dá por meio da exposição a gotículas respiratórias expelidas, contendo vírus, por uma pessoa infectada quando tosse ou espirra, principalmente quando ela se encontra a menos de 1 metro de distância da outra.

c) Transmissão por aerossol: transmissão da infecção por meio de gotículas respiratórias menores (aerossóis) contendo vírus e que podem permanecer suspensas no ar, serem levadas por distâncias maiores que 1 metro e por períodos mais longos (geralmente horas).

Triggle CR*, et al*. (2020) afirmam que quando deixa o hospedeiro humano na forma de aerossol, o SARS-CoV2 tem uma meia vida de 1,1 a 1,2 h, com um intervalo que apresenta conformidade ao ser analisado com o SARS-CoV1. Todavia, é importante ressaltar que a meia-vida do SARS-CoV2 em plástico e metal é muito mais longa, com uma meia-vida de 5,8 h para aço inoxidável (e menos para cobre e papelão), mas uma meia-vida de 6,8 h em plástico (Triggle Cr *et al*., 2020). A transmissão do SARS-CoV-2 parece ser principalmente por meio de gotículas e contato próximo com casos sintomáticos infectados. Em uma análise de 75.465 casos de COVID-19 na China, 78-85%

dos aglomerados ocorreram em ambientes domésticos, sugerindo que a transmissão ocorre durante contato próximo e prolongado (WHO, 2020).

Cerca de 80% dos pacientes infectados com o coronavírus podem ser assintomáticos, ou seja, não apresentam nenhum sintoma, 20% dos casos podem necessitar de atendimento hospitalar devido à dificuldade respiratória estabelecida e aproximadamente 5% dos infectados podem necessitar de tratamento para insuficiência respiratória, em conformidade com estudos da OMS (WHO, 2020). O Ministério da Saúde (2021) dividiu os casos sintomáticos em quatro categorias:

a) Caso leve: Caracterizado a partir da presença de sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia (perda de olfato), ageusia (perda do paladar), diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia (dor muscular), fadiga e/ou cefaleia (Ministério da Saúde, 2021)
b) Caso moderado: Os sintomas mais frequentes podem incluir desde sinais leves da doença, como tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à covid-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade (Ministério da Saúde, 2021)
c) Caso grave: Considera-se a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SDRA - Síndrome Gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto). Para crianças, os principais sintomas incluem taquipneia (maior ou igual a 70 rpm para menores de 1 ano e maior ou igual a 50 rpm para crianças maiores que 1 ano), hipoxemia, desconforto respiratório, alteração da consciência, desidratação, dificuldade para se alimentar, lesão miocárdica, elevação de enzimas hepáticas, disfunção da coagulação, rabdomiólise, cianose central ou SpO2 <90-92% em repouso e ar ambiente, letargia, convulsões, dificuldade de alimentação/recusa alimentar (Ministério da Saúde, 2021).
d) Caso crítico: Os principais sintomas são sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, síndrome do desconforto respiratório agudo,

insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva (Ministério da Saúde, 2021).

De acordo com o Centro de Controle de Doenças e Prevenção (2020) os sintomas podem se desenvolver entre 2 a 14 dias após a exposição ao vírus,2 com um período médio de incubação de 5,1 dias. Daí o período recomendado de quarentena ser, habitualmente, de 14 dias.

2.1.1.1.1 Resposta imunológica ao SARS-CoV-2

A transmissão do vírus ocorre de forma direta pela inalação de gotículas infectadas pelo SARS-CoV-2 ou, de forma indireta, pelo contato com superfícies que apresentem contaminação (Singhal T., 2020). Por isso, as primeiras células a serem infectadas são as do trato respiratório superior. A partir do momento em que o corpo detecta a presença do vírus, ele mobiliza neutrófilos, células de defesa responsáveis por fagocitar o invasor através da ação de enzimas digestivas.

Com o início da infecção viral, o sistema imune inato é considerado a primeira fase de defesa e pode ter papel essencial no controle da doença. O conhecimento acerca da resposta imune específica ainda é limitado, mas se sabe que o reconhecimento ocorre através de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) via receptores, que desencadeia a liberação de citocinas, principalmente de interferon do tipo 1 e citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas geram respostas antivirais e ativação da imunidade adaptativa (Vabret N. *et. al.* 2020).

O que chama a atenção na infecção pelo SARS-CoV-2 são as respostas inflamatórias descontroladas que podem levar a danos locais e sistêmicos nos tecidos. De acordo com Anka *et al*. (2020), os SARS-CoVs desenvolveram várias maneiras de inibir a indução e a sinalização de IFN-I (Interferon tipo I). Assim, os primeiros tecidos infectados são caracterizados pela proliferação viral, que resulta em morte celular e dispersão do vírus, seguida pelo

recrutamento de células imunes, produção de imunocomplexos e injúrias aos órgãos associados.

A lesão tecidual gerada pelo SARS-CoV-2 resulta em secreção em excesso de citocinas pró-inflamatórias e à convocação de outras células pró-inflamatórias, como granulócitos e macrófagos. Isso resulta em uma reação exacerbada da secreção de citocinas e de recrutamento de leucócitos, causando uma resposta inflamatória sistêmica chamada de síndrome de ativação de macrófagos (SAM) mais conhecida por tempestade de citocinas (TC) (Anka *et al*., 2020).

As citocinas produzidas por células infectadas recrutam macrófagos alveolares que, por sua vez, aumentam a permeabilidade vascular, convocam outros componentes do sistema imunológico e montam a resposta de fase aguda. O dano tecidual causado pela morte de células infectadas e por demais células mortas por células imunes causa edema alveolar, levando à hipóxia. A hiperativação das respostas imunes inata e adaptativa leva à tempestade de citocinas. Esses fatores convergem para o desenvolvimento progressivo da SDRA (Anka *et al.*, 2020).

Hadjadj *et. al.,* 2020 evidenciou que respostas vinculadas ao IFN tipo 1 foram intensamente prejudicadas, caracterizadas por um baixo nível de atividade de IFN e regulação negativa de genes estimulados por IFN. Além disso, o estudo relatou respostas hiper-inflamatórias representadas por IL-6 e TNF-α. A falência nas respostas iniciais de IFNs tipo I e III ao SARS-CoV-2 leva a uma resposta imune tardia exagerada e à forma grave de COVID-19. Uma outra consequência da rápida replicação viral e de uma resposta pró-inflamatória excessiva de citocinas/quimocinas é o início da apoptose nas células epiteliais e endoteliais respiratórias, causando extravasamento vascular e edema alveolar (Hadjadj *et al*., 2020).

2.2.1.1.1 Diagnóstico, tratamento e vacinação

O Ministério da Saúde (2020) forneceu o documento: “Orientações para manejo de pacientes com COVID-19” no qual reúne protocolos a respeito não

só do diagnóstico do COVID-19, como também informações sobre sinais e sintomas, manejo clínico para cada tipo de caso (leve, moderado, grave e gravíssimo), etc. Nesse documento, o MS preconiza o diagnóstico da COVID-19 como a soma dos fatores clínicos e laboratoriais. A cerca do diagnóstico laboratorial, são apresentados os testes de biologia molecular (PCR em tempo real) e imunológicos (sorologia por imunocromatografia, teste rápido para detecção de anticorpo IgM e/ou anticorpo IgG, teste enzimaimunoensaio - ELISA IgM ou imunoensaio por eletroquimioluminescência - ECLIA IgG).

- Biologia molecular (PCR em tempo real): é tida como padrão ouro pela OMS no diagnóstico da COVID-19. Permite identificar a presença do vírus SARS-CoV-2 em mostras coletadas da nasofaringe até o 8º dia de início dos sintomas. Tem por objetivo diagnosticar casos graves internados e casos leves em unidades sentinela para monitoramento da epidemia. Para Sociedade Brasileira de Patologia Clínica a detecção do virus por RT-PCR é o teste laboratorial de escolha para pacientes sintomáticos na fase aguda (entre o terceiro e sétimo dia da doença) (Ministério da Saúde, 2020)
- Imunológico: popularizado como “teste rápido”, os testes de detecção de anticorpos contra SARS-COV-2 podem ser diagnosticar a doença na forma ativa ou pregressa. É importante saber que os testes rápidos apresentam limitações e a principal delas é que precisa ser realizado, de forma geral, a partir do 8º oitavo dia do início dos sintomas. É necessário que o caso suspeito ou contato de caso confirmado de COVID-19 espere esse tempo para que o sistema imunológico possa produzir anticorpos em quantidade suficiente para ser detectado pelo teste (Ministério da Saúde, 2020)

Com relação ao tratamento, o MS (2023) incorporou o antiviral NIRMATRELVIR/RITONAVIR - NMV/R para o tratamento de covid-19 com indicação dos seguintes grupos específicos de pacientes: imunossuprimidos com 18 anos ou mais e pessoas com 65 anos ou mais. Para ter acesso ao tratamento o paciente deve ter COVID-19 confirmada, estar nos primeiros cinco dias do início dos de sintomas e apresentar quadro clínico leve ou moderado.

Mesmo com todos os protocolos estabelecidos pela OMS e pelo Ministério da Saúde, a pandemia causada pelo SARS-CoV-19 só conseguiu ser vencida após o desenvolvimento e distribuição da vacina contra o vírus, é o que aponta a pesquisa realizada pela FioCruz publicada em 2022, onde foram acompanhados 1.587 após a vacinação. A eficácia da vacina em relação ao desenvolvimento da infecção mostrou uma redução de casos de Covid-19 entre os indivíduos vacinados. Antes da vacinação, dentre os 1.587 participantes, um total de 247, ou seja, 15,6%, havia testado positivo e, desse montante, 136 (8,6%) foram diagnosticados com Covid longa. Após a vacinação, apenas 75 (4.7%) testaram positivo, dentre os quais somente 5 (0,3%) tiveram Covid longa.

A OMS aprovou, até o momento em que esse trabalho é escrito, dez vacinas para as quais foram emitidas recomendações de uso, são elas: Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford, Janssen, Moderna, Sinopharm, Sinovac, Bharat, Novavax, Casino e Valneva. Sendo assim, a OMS continua a avaliar outras vacinas em testes clínicos e a Autoridade Regulatória Nacional (ANR) de alguns países autorizou o uso de outras vacinas contra COVID-19 em seu território. No Brasil, atualmente, as vacinas aprovadas pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são: Comirnaty (Pfizer/Wyeth), Comirnaty bivalente BA.4/BA.5 (Pfizer), Janssen Vaccine (Janssen-Cilag), Vacina COVID-19 (recombinante) Fiocruz, Spikevax bivalente (Adium), Spikevax (Adium) e Vacina COVID-19 (recombinante) (Zálika).

2.2.2.1.1 Sequelas apresentadas após o contágio pelo SARS-CoV-2

Passada a infecção pelo SARS-CoV-2, alguns pacientes relataram alguns danos persistentes. De acordo com Augustin et al., 2021, sintomas como fadiga, dispneia e dores musculares são os mais frequentes. A persistência de sintomas levou a Organização Mundial da Saúde a definir a síndrome pós-Covid ou Covid longa como uma nova entidade clínica que aparece em pacientes

recuperados da infecção pelo SARS-CoV-2. A síndrome se caracteriza pela persistência, por mais de 3 meses, de sintomas que não podem ser explicados por uma condição prévia à infecção viral (Soriano Jb *et. al.* 2022).

O Instituto de Estatísticas Nacionais do Reino Unido estimou que 1 em cada 5 pessoas com COVID-19 apresenta sintomas após 5 semanas e 1 em cada 10 após 12 semanas. Os sinais relatados pelas pessoas que sofrem desta doença são numerosos e variados, o que acrescenta complexidade à síndrome no que diz respeito ao seu diagnóstico e à necessidade de cuidados de saúde multidisciplinares. Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento da COVID Longa estão a gravidade dos sintomas da COVID-19 e o tempo de internação hospitalar (Bellan M, *et al*., 2021).

Por se instalar inicialmente nos pulmões, as sequelas referentes ao sistema respiratório são mais significantes e evidentes em que se destacam a redução do volume e capacidade pulmonar, dificuldades na prática de exercícios físicos resultando em perda funcional, cansaço, fadiga, e dispneia mesmo em repouso ou na execução de atividades de vida diária (AVD's). Sendo possível o acometimento de outros sistemas do organismo como o cardiovascular, acarretando em lesão cardíaca aguda, miocardite, inflamação vascular e arritmias cardíacas. Com relação as sequelas neurológicas são bastante expressivas as que afetam o trato olfatório causando hiposmia (diminuição do olfato) já relatado por diversos pacientes pós-covid-19 e bem como disgeusia (distorção ou diminuição do paladar). (Campos *et al*., 2020; Avila, Pereira e Torres, 2020).

A resposta inflamatória exacerbada decorrente da Covid-19 resulta na formação de cistos pulmonares, desenvolvidos pela destruição de espaços aéreos distais, fibrose do parênquima pulmonar, com desarranjo da arquitetura de ácinos e bronquíolos (faveolamento), além de tecido cicatricial fibrótico espesso, observados semanas após a infecção pelo vírus. Pulmões com aspecto rígido e baixa complacência, pela destruição dos sacos alveolares normais e do interstício, afetam a troca gasosa (Vasarmidi *et al*., 2020).

A Síndrome-Pós-COVID-19 também afeta o sistema nervoso e impõe intensos desgastes psicológicos aos pacientes, sendo comuns os relatos de sintomas relacionados à saúde mental. A anedonia é um sintoma

comum na COVID Longa, com impacto direto na qualidade de vida dos pacientes, o que pode ser corroborado por 41% dos pacientes relatarem problemas de saúde mental (O'connor Rj, *et al*., 2021).

O estudo realizado por Bellan *et al.* (2021) reuniu 238 pacientes que foram hospitalizados após o contágio pelo SARS-CoV-2 durante 4 meses. Nesse estudo, os indivíduos relataram dispneia (5,5%), ageusia (5%), anosmia (4,6%), mialgia e artralgia (5,9%). Os sintomas de Estresse Pós-Traumático (EPT) estiveram presentes em pelo menos 42,2% dos participantes, em diferentes graus de severidade.

Uma meta-análise realizada por Premraj L *et al*. 2022 demonstrou que o relato de "Brain Fog" (traduzido do inglês como "névoa cerebral"), bem como problemas de memória e transtornos de atenção esteve presente em cerca de um terço dos pacientes no período de infecção pós aguda (três meses ou mais após a infecção). Outra meta análise do mesmo ano realizada por Ceban F. *et al.* 2022, verificou que o sexo feminino estava associado a uma maior probabilidade de desenvolver comprometimento cognitivo e persistir com o mesmo.

2.2.2.2.1 Reabilitação e condutas terapêuticas na síndrome pós-COVID-19

Diante do contexto de uma pandemia, é plausível que inúmeros estudos busquem compreender a fisiopatologia da nova doença e o manejo dos casos agudos, sobre tudo de pacientes em que houve a hospitalização (Guimarães M *et al*. 2021). Entretanto, ainda não existe protocolos disponibilizados pelos órgãos de saúde relacionados ao tratamento do long COVID, por se tratar de uma síndrome que pode apresentar diversos sintomas, diferindo de paciente para paciente. Fraser (2020) sugere uma ação pragmática e ampla da atenção primária, a fim de identificar a complexidade das sequelas encontradas e, a seguir, encaminhar os pacientes que vierem a necessitar dos serviços da atenção secundária. Devido a ampla manifestação clínica do long COVID é importante abordagens multidisciplinares (Landi *et al*. 2020).

A reabilitação de pacientes com COVID-19 começa na admissão para manter o funcionamento dos sistemas vitais e continua na fase pós-

admissão para lidar com as sequelas e complicações causadas pelo vírus e um longo período de hospitalização (Greve J *et al*. 2020).

A Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (Assobrafir) se pronunciou em documento oficial sobre as recomendações para avaliação e reabilitação pós-COVID-19. São sugeridos métodos para avaliar a redução da tolerância ao exercício, a força muscular, as disfunções respiratórias, a perda de equilíbrio e a alteração de mobilidade, bem como o uso de questionários e escalas que avaliem sintomas de dispneia e fadiga, incapacidades e qualidade de vida e do sono. Essa avaliação é de grande importância para entender a evolução do paciente pós-reabilitação, como também para ajudar a construir evidências da prática clínica para essa população.

Segundo o Guia de Orientações Fisioterapêuticas na Assistência ao Paciente Pós-COVID-19, a avaliação da capacidade funcional deve ser feita por técnicas, por escalas ou questionários, como por exemplo, a Medida de Independência Funcional (MIF) e testes de esforço como o da caminhada de seis minutos (TC6) entre outros. A avaliação da força muscular pode ser realizada por meio da escala MRC (Medical Research Council) ou por testes de esforço físico, como o de contração voluntária máxima (CVM) e os de repetições máximas (3, 5 ou 10 repetições máximas). Quando possível, a avaliação isocinética deve ser aplicada; ela é considerada o método padrão ouro para avaliação da força muscular. A anosmia ou hiposmia pode ser analisada com a testagem do I nervo craniano, o olfatório (Avila, Pereira e Torres, 2020).

Como a cognição também pode estar afetada, testes que avaliem propriedades cognitivas podem ser conduzidos a fim de rastrear comprometimentos cognitivos leves. Dentre eles, podemos citar o exame do estado mental, o Montreal Cognitive Assessment e testes da função executiva, como o de Stroop (Avila, Pereira e Torres, 2020).

Os pacientes também relatam sintomas como transtorno de humor, transtorno de ansiedade Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEP) e insônia após a infecção do SARS-CoV-2. O desenvolvimento dessas sequelas psicopatológicas pode estar relacionado a infecção viral diretamente no sistema nervoso central ou indiretamente através da resposta imunológica, provocada

pela tempestade de citocinas. Além disso, estressores psicológicos, como isolamento social, impacto psicológico de uma nova doença grave e potencialmente fatal, preocupações sobre infectar outras pessoas e estigma também ser considerados como causadores dessas consequências psíquicas (Mazza, M.G. *et al*. 2020; Davis He *et al*. 2020).

As disfunções pulmonares relacionadas à fibrose pulmonar após o acometimento pela COVID-19 também é um dos desdobramentos acerca dos tratamentos e terapêuticas a serem utilizados. Terapias antifibróticas que estão disponíveis ou em desenvolvimento podem ter valor na prevenção de COVID-19 grave em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), têm o potencial de tratar COVID-19 grave em pacientes sem FPI e podem ter um papel na prevenção de fibrose após infecção por SARS-CoV-2 (George, Peter M. *et al.* 2020; Antoniou K *et al*. 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Buscar informações sobre a infecção e possíveis sequelas nos contaminados.

3.1 Objetivos Específicos

- Investigar produções acadêmicas sobre o coronavírus 19 e suas implicações patológicas;

- Apontar como as sequelas crônicas do contágio pelo SARS-CoV-2 afetam a vida dos indivíduos acometidos;

- Apresentar as possíveis intervenções para as sequelas advindas após o acometimento pela COVID-19, visando a reabilitação de indivíduos.

4 METODOLOGIA

Para o presente trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa, com o intuito de descrever e discutir os dados atuais do tema abordado. De acordo com Boccato (v. 18, n. 3, p. 265-274, 2006), a pesquisa bibliográfica busca a resolução de um problema (hipótese) por meio de referenciais teóricos publicados, analisando e discutindo as várias contribuições científicas. Esse tipo de pesquisa fornece subsídios para o conhecimento sobre o que foi pesquisado, como e sob que enfoque e/ou perspectivas foi tratado o assunto apresentado na literatura científica.

A revisão de literatura ou revisão bibliográfica possui dois propósitos: a construção de uma contextualização para o problema e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico da pesquisa. Portanto, nesse tipo de produção, o material coletado pelo levantamento bibliográfico é organizado por procedência, ou seja, fontes científicas (artigos, teses, dissertações) e fontes de divulgação de ideias (revistas, sites, vídeos etc.), e, a partir de sua análise, permite ao pesquisador a elaboração de ensaios que favorecem a contextualização, problematização e uma primeira validação do quadro teórico a ser utilizado na investigação empreendida (Alves-Mazzoti, 2002).

4.1 Estratégias de Busca

Na busca dos trabalhos como fonte de pesquisa, foram empregados os seguintes descritores: Covid-19; sequelas do Covid-19; SARSCoV-2; nas seguintes bases de dados: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde, http://bases.bireme.br), PubMed (National Library of Medicine, http://www.pubmed.gov), SciELO (Scientific Electronic Library Online, (http://www.scielo.org), Medical Publications - PubMed Science Direct (www.sciencedirect.com), The Lancet (http://www.thelancet.com), Latin American Literature in Health Sciences – LILACS e Scientific Acadêmico (http://scholar.google.com), publicadas no período de 2020 até o presente ano de 2024.

4.1.1 Critérios de Inclusão

Nesse trabalho de revisão literária foram incluídos artigos que se adequassem aos seguintes critérios: (i) trabalhos e publicações científicas que estejam dentro do recorte temporal estabelecido; (ii) que trazem como conteúdo a pandemia causada pelo SARS-Cov-2; (iii) e apontem sequelas evidenciadas após o contágio pelo vírus como p. ex: fibrose pulmonar, insuficiência respiratória, ansiedade e depressão pós pandemia; (iv) que sejam completos e evitem ser estudos secundários.

4.1.1.1 Critérios de exclusão

O apanhamento de informações teve como base os 4 últimos anos. Dos artigos foram analisados: título e resumo. Para a finalidade deste trabalho, foram eliminadas as duplicidades, os artigos e publicações que não se adequem ao tema proposto e as publicações anteriores ao recorte temporal estabelecido.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Infecção do sistema respiratório, sintomatologia, diagnóstico e síndrome pós-COVID ou long COVID

A via de transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer por contato direto com a pessoa infectada, por gotículas ou por aerossol (partículas menores contendo o vírus que podem permanecer suspensas no ar) (Ministério da Saúde, 2020). Como demonstrado por Yao XH *et al*. (2020) o SARS-CoV-2 adentra no organismo através do trato respiratório utilizando os cílios apicais e a ligação com a enzima conversora de angiotensina tipo dois (ECA2) ocorre nos pulmões.

A glicoproteína spike (proteína S) encontrada na superfície do vírion faz a mediação entre o reconhecimento do receptor e a fusão com a membrana do hospedeiro. O domínio pepitidase (PD) da ECA2 é reconhecido pela subunidade S1 da proteína S, que contém o domínio de ligação ao receptor (RBD), e se liga a ele, logo após essa ligação ocorre a clivagem da região entre S1 e S2, mediada por proteases da célula hospedeira. Subsequentemente, a subunidade S2 estende-se até a membrana da célula e expõe suas regiões HR1 e HR2 e essas sofrem uma segunda clivagem mediada por serina-proteases de membrana tipo II (TMRSS2) formando o hexâmetro 6-HB. Com esse rearranjo, ocorre uma aproximação entre as membranas virais e celulares, resultando na fusão de ambas e entrada de SARS-CoV-2 na célula (Yan Renhong *et al*. 2020).

Embora seja “sequestrada” pelo SARS-CoV-2 como porta de entrada nas células hospedeiras, o papel fisiológico da ECA2 consiste em converter angiotensina tipo I em angiotensina tipo II, um hormônio peptídico que controla a vasoconstrição e a pressão arterial. A ECA2 é uma proteína de membrana tipo I expressa nos pulmões, coração, rins e intestino (Zhao Y. *et al*. 2020). A expressão da ECA2 nesses tecidos explica o porquê, posteriormente, eles serão os mais afetados principalmente nos pulmões e coração. As lesões do COVID-19 são principalmente alvéolos, e a natureza das lesões é principalmente inflamação exsudativa, acompanhada de hiperplasia epitelial, podendo ocorrer degeneração carnosa e fibrose na fase tardia (Yao Xh *et al* 2020).

A entrada no organismo e posteriormente nos tecidos por qual possui certo tropismo, o SARS-CoV-2 desenvolveram vários mecanismos para inibir a indução e sinalização de IFN-I, retarda a liberação de citocinas e quimiocinas o que dificulta o recrutamento de DCs e macrófagos durante os estágios iniciais da infecção por SARS-CoV-2. Os tecidos infectados primários são caracterizados pela proliferação do vírus, resultando em morte celular e liberação do vírus, seguidos pelo recrutamento de células imunes, geração de complexos imunes e danos aos órgãos associados. A lesão tecidual causada pelo SARS-CoV-2 leva à secreção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e ao recrutamento de outras células pró-inflamatórias, como granulócitos e macrófagos. Essa hiperinflemação leva a uma resposta inflamatória sistêmica denominada tempestade de citocinas (CT) (Anka *et. al* 2020).

O diagnóstico da COVID-19 é uma etapa importante no rastreamento o vírus e compreensão da sua epidemiologia. O diagnóstico hoje é feito pela junção da sintomatologia do paciente com o teste sorológico (testes rápidos) ou pela biologia molecular com a técnica de RT-PCR. A maioria dos pacientes soroconverte entre sete e onze dias após a exposição, embora alguns pacientes possam desenvolver anticorpos mais cedo (Patel R. *et al* 2020).

Vários imunoensaios sorológicos foram desenvolvidos para a detecção de proteínas virais do SARS-CoV-2 e/ou anticorpos em soro ou plasma humano. Os anticorpos IgM e IgG são os biomarcadores mais amplamente utilizados para a detecção da infecção pelo SARS-CoV-2 em imunoensaios comerciais (Anka *et. al* 2020).

De acordo com o Ministério da Saúde (2020) a infecção pelo SARS-CoV-2 podem gerar casos assintomáticos (teste laboratorial positivo para covid-19 e ausência de sintomas) e sintomáticos. Os casos sintomáticos são divididos em categorias de acordo com sua gravidade: caso leve, moderado, grave e crítico. Embora a maioria das pessoas evoluam para casos leves (40%) e moderados (40%), aproximadamente 15% podem evoluir com sintomas graves que requerem suporte de oxigênio e, cerca de 5% podem evoluir com a forma crítica da doença com a presença de complicações como falência respiratória, sepse e choque séptico, tromboembolismo e/ou falência múltipla de órgãos (Ministério da Saúde, 2021).

Após a cura, alguns pacientes sobreviventes da COVID-19, de casos leves até os mais graves, relataram alguns danos persistentes com sintomas como fadiga,

dispneia e dores musculares. A OMS definiu esses conjuntos de sintomas posteriores a COVID-19, que não podem ser explicados por doença prévia à infecção e com duração por mais 90 dias, como síndrome pós-Covid ou Covid longa (Augustin *et al* 2021; Soriano Jb *et al*, 2021; OMS).

O comprometimento do sistema respiratório com a redução do volume e capacidade pulmonar, cansaço, fadiga, dispneia mesmo em repouso, arritmias cardíacas, hipostomia, disgeusia são alguns dos sintomas que afetam os pacientes que apresentam long covid. Além desses sintomas, os impactos no sistema nervoso também foram relatados afetando a saúde mental como ansiedade e depressão. O termo “Brain Fog” tem sido empregado para se referir a problemas de memória e transtorno de atenção presente em pacientes após infecção (Campos *et al*., 2020; Avila, Pereira e Torres, 2020; Premraj L *et al.* 2022).

Visando a reabilitação desses sequelas pós-Covid profissionais de várias áreas da saúde se debruçaram a resolver essa questão. Fisioterapeutas, profissionais de educação física, terapeutas ocupacionais, psicólogos e médicos são alguns dos profissionais que estão relacionados ao atendimento primário desses pacientes, pois por demonstrar ampla manifestação clínica é importante uma abordagem multidisciplinar no tratamento das sequelas com a finalidade de devolver a qualidade de vida para essa parte afetada da população (Fraser 2020; Landi 2020).

5.2 Sistema respiratório

Sabe-se que a porta de entrada do SARS-CoV-2 é a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), ela é expressa nos pulmões, coração, rins e intestino. A expressão nesses sítios explica as complicações desenvolvidas durante a COVID-19 e posteriormente as sequelas enfrentadas na síndrome pós-COVID-19 (Zhao Y *et al* 2020; Yan Renhong *et al*. 2020)

Pode-se observar que SARS-CoV-2 infecta o corpo através do trato respiratório, se replica no epitélio da mucosa respiratória e nas células epiteliais alveolares, danifica o epitélio da mucosa brônquica e as células epiteliais alveolares o que leva à proliferação e eliminação significativas de células epiteliais alveolares tipo II. Dessa forma, a COVID-19 é caracterizada principalmente por sintomas respiratórios, as

lesões se encontram nos alvéolos com inflamação exsudativa, acompanhada de proliferação epitelial (Yao Xh *et al*. 2020).

Os pacientes mais gravemente afetados pela infecção por SARS-CoV-2 desenvolvem a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), definida como uma inflamação difusa da membrana alvéolo-capilar, em resposta a vários fatores de risco pulmonares ou extrapulmonares. Um acompanhamento de caso realizado por Wang D et al. 2020 com 138 demonstrou nas tomografias de tórax sombras irregulares bilaterais ou opacidade em vidro fosco nos pulmões de todos os pacientes (Vasarmidi E. *et al* 2020; Wang D. *et al*. 2020).

Além disso, dos 138 pacientes acompanhados, 36 pacientes evoluíram para unidade de terapia intensiva (UTI) devido a complicações e desses, 22 pacientes (61,1%) foram acometidos por SDRA com tempo médio de desenvolvimento de 8 dias. O correlato patológico da SDRA é o dano alveolar difuso (DAD), que é caracterizado por uma fase exsudativa inicial (inflamatória aguda) com edema, membranas hialinas e inflamação aguda intersticial, seguida por uma fase de organização com fibrose frouxa em organização, principalmente dentro dos septos alveolares, e hiperplasia de pneumócitos tipo II (Vasarmidi E. *et al* 2020; Wang D*. et al.* 2020).

A sequela mais conhecida da SDRA é a fibrose pulmonar, que pode ser idiopática e considerada uma doença fibroproliferativa relacionada à idade e com predisposição genética, mas a inflamação crônica também pode estar envolvida na patogênese da fibrose pulmonar. Os mecanismos imunológicos anormais acionados pela infecção do SARS-CoV-2 iniciam e promovem fibrose pulmonar, possivelmente como consequência da tempestade de citocinas que ocorre na fase aguda da COVID-19. Citocinas como IL-6 e TNFα estão implicadas no processo fibrótico, o fator de crescimento endotelial vascular também (VEGF) (Anka A. *et al.* 2020; Vasarmidi E. *et al* 2020).

Ainda não está claro por que certos indivíduos conseguem se recuperar da fibrose pulmonar, enquanto em outros há uma mudança para proliferação celular descontrolada com o acúmulo de fibroblastos e miofibroblastos e a deposição excessiva de colágeno junto com outros componentes da matriz extracelular, resultando em fibrose pulmonar progressiva. Pirfenidona e nintedanibe são os dois medicamentos antifibróticos aprovados que, apesar de terem diferentes modos de ação, são ambos eficazes na atenuação da taxa de declínio da função pulmonar e são amplamente considerados como melhorando a expectativa de vida. A pirfenidona

exerce propriedades antifibróticas, antioxidantes e anti-inflamatórias. Como não há uma estratégia de tratamento eficaz para reduzir a lesão pulmonar e a fibrose associadas à SDRA, pode-se sugerir que a pirfenidona pode atenuar a lesão pulmonar (George, Peter M. *et al*. 2020; Antoniou K. *et al*. 2020)

Além disso a prescrição de treinamentos aeróbios de intensidade moderada, ou seja, 60% a 80% da frequência cardíaca máxima com o auxílio da ventilação mecânica não-invasiva (VNI) apresentaram resultados promissores, pois o aumento da ventilação pulmonar durante a prática de exercícios aeróbios é capaz de recrutar unidades alveolares colabadas e melhorar a relação ventilação/perfusão (Avila, Pereira e Torres, 2020).

5.3 Sistema cardiovascular

Como já demonstrado, a ECA2 possui papel fundamental na entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. Infere-se, por tanto, que sua expressão em maior quantidade potencializa os riscos de desenvolvimento grave ou fatal da COVID-19. A lesão ao sistema cardiovascular pode ser atribuível à diminuição da atividade da ECA2 devido ao SARS-CoV2 (Zhao Y. *et al*. 2020; Scholz J. *et al* 2020).

Com a diminuição da atividade de ECA2 no coração devido ao SARS-CoV2, ocorre aumento da Angiotensina II, a qual não é mais convertida em Ang 1-7 e pode induzir forte vasoconstrição, efeitos pró-inflamatórios e pro-fibróticos. Os níveis plasmáticos de Ang II aumentam, significativamente, em pacientes com COVID-19, sugerindo, ainda, que a ligação do SARS-CoV-2 ao ACE2 leva à liberação excessiva de Ang II através do sistema angiotesina-renina, que, por sua vez, sobrecarrega o coração e o sistema vascular, ocasionando hipertrofia dos cardiomiócitos e alta pressão arterial (Scholz J. *et al* 2020).

Dos 138 pacientes acompanhados por Wang D *et al*. 2020, 64 (46,4%) possuíam 1 ou mais condições médicas coexistentes (hipertensão, diabetes, doença vascular). Hipertensão (43 [31,2%]), diabetes (14 [10,1%]), doença cardiovascular (20 [14,5%]). O que demonstra que pacientes com doenças preexistentes correspondem a um grupo de risco que podem desenvolver a forma mais grave da COVID-19. Num outro grupo submetido a autópsia minimamente invasiva realizada por Yao Xh *et al*. 2020 apresentavam disfunção cardíaca antes da morte (incluindo aspartato aminotransferase, lactato desidrogenase, alfa-hidroxibutirato desidrogenase, isoenzima creatina quinase, proteína C reativa de alta sensibilidade, mioglobina e

proteína T de alta sensibilidade, significativamente elevadas) e o eletrocardiograma mostrou lesão miocárdica, apresentando inclusive resultados semelhantes à "morte súbita" (Wang D. *et al*. 2020; Yao Xh *et al*. 2020).

A lesão cardíaca aguda, determinada por biomarcadores cardíacos elevados, tem sido descrita como maior nas pessoas com doenças graves associadas e naqueles que necessitam de suporte ventilatório mecânico, fator intimamente relacionado ao aumento da mortalidade. Quando a ventilação mecânica invasiva precisa ser utilizada em pacientes críticos é necessário que se tenha em mente que mesmo após a extubação esse indivíduo permanecerá com limitações cardiopulmonares. Pessoas recuperadas da COVID-19, principalmente as que desenvolveram o quadro mais grave da doença, possivelmente apresentarão algumas limitações físicas e funcionais após sua recuperação. (Avila, Pereira e Torres, 2020).

O tratamento para reabilitação deve ser iniciado precocemente, desde que o paciente esteja clinicamente estável, esse processo deve ser acompanhado por um fisioterapeuta qualificado para atendimento de determinado quadro do individuo acometido. O protocolo de reabilitação individual tem como princípio avaliar capacidade funcional, aumento do condicionamento físico e da capacidade aos exercícios propostos durante a reabilitação, melhorando, assim ,os sistemas de forma global (Avila, Pereira e Torres *et al.,* 2020).

5.4 Sistema nervoso

De acordo com a meta análise desenvolvida por Ceban F *et al.* 2021 mais de 30% de indivíduos acometidos por COVID-19 podem apresentar sequelas pós-Covid. Fadiga, comprometimento cognitivo e outros problemas neuropsiquiátricos como duradouros (p.ex: ansiedade, depressão e estresse pós traumático) podem surgir em conjunto ou isoladamente por um período igual ou maior que 12 semanas. Além disso, a incidência de fadiga e comprometimento cognitivo mostrou-se semelhante nos grupos de indivíduos hospitalizados e não hospitalizados, inferindo-se que essas duas sequelas do long covid não tem ligação direta com o grau de gravidade da infecção, mas sim com a presença ou ausência de contato com o vírus (Ceban F. *et al*. 2021).

Existe um certo perfil de pacientes com maior propensão a desenvolver o long covid. Mulheres apresentam maior risco de sintomas persistentes e envolvimento psicológico (levantando a possível influência dos fatores hormonais na evolução dessas sequelas) e homens tem um pior prognóstico durante a doença aguda,

portanto, mulheres podem sobreviver com mais frequência à Covid-19 grave, possivelmente justificando a persistência de sequelas clínicas. Outro ponto, é a maior incidência de fadiga e comprometimento cognitivo em adultos do que em crianças. (Ceban F. *et al*. 2021; Bellan M. *et al.* 2020)

As disfunções neurológicas podem ocorrer por fatores internos e externos. Os fatores internos apostam para tempestade de citocinas que o SARS-CoV-2 desencadeia no organismo infectado, a desregulação das citocinas (especialmente IL-1β, IL-6, IL-10, IFN-γ, TNF-α e fator de crescimento transformador-β (TGF-β)) é conhecida por envolver fatores associados a transtornos psiquiátricos. Os fatores externos apontam para o isolamento social, o impacto psicológico a cerca de uma nova doença grava e potencialmente fatal, e as preocupações a cerca do futuro no contexto pós pandemia fomentam o auxilio no desenvolvimento de ansiedade e depressão. (Rogers *et al*. 2020; Mazza M. *et al.* 2020).

Recomenda-se para os pacientes que relatam sequelas relacionadas ao sistema nervoso uma avaliação cognitiva através da escala *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA – teste realizado para verificar o grau de comprometimento cognitivo); da ansiedade e depressão pela *Hospital Anxiety and Depression Scale* ou pela *Depression Anxiety Stress Scale* (são questionários autoadministrados que medem a ansiedade e depressão). A partir disso, é definido o plano para tratamento e reabilitação do paciente, podendo contar com uma equipe multiprofissional de psicólogos, psiquiatras, terapeutas ocupacionais e profissionais da área de educação física com a implementação de atividades físicas como parte do tratamento. A prescrição medicamentosa vai depender do grau de ansiedade e/ou depressão que o paciente se encontra (Avila, Pereira e Torres, 2020; Mazza M. *et al*. 2020)

6 CONCLUSÃO

A COVID-19 é a doença originada da infecção pelo SARS-CoV-2. Essa infecção produz efeitos não só na fase aguda da doença, mas pode reverberar posteriormente. A long Covid ou síndrome pós-Covid é o conjunto de sintomas característico de pacientes que positivaram para COVID-19 e após o período de cura, manifestaram disfunções respiratórias, cardíacas e neurológicas, podendo apresentar um ou mais sintomas de diferentes ordens.

O sistema respiratório é afetado desde o princípio da infecção, pois o SARS-CoV-2 tem como porta de entrada para o organismo a enzima conversora de angiotensina II (ECA2), que é expressa nas células pulmonares e cardíacas. As sequelas pulmonares são desencadeadas, principalmente, pelo dano celular contínuo que promove a tempestade de citocinas (uma resposta exacerbada na secreção de citocina e recrutamento das células imunológicas).

Essa resposta, posteriormente, é traduzida em dano tecidual, edema alveolar e hipóxia. Tal quadro resulta na síndrome respiratória aguda, evidenciada por opacidade em vidro fosco e consolidações, que tem íntima relação com a formação de fibrose, durante ou após a fase aguda. Medicamentos antifibróticos e treinamentos aeróbios com auxílio da ventilação mecânica não invasiva têm sido utilizados visando a reparação das sequelas resultantes do comprometimento pulmonar.

Outro sistema que demonstrou sofrer com o long covid, foi o sistema cardiovascular por apresentar a expressão da ECA2 e esta não cumprir o seu papel fisiológico durante a infecção pelo SARS-CoV-2, leva ao acúmulo de Ang II (angiotensina 2) que é um potente vasoconstritor, elevando a pressão arterial sistemicamente e hipertrofiando os cardiomiócitos.

É importante destacar que a não conversão de Ang II em Ang (1-7) faz com que seu efeitos vasodilatação, antiarritmogênico, redução de fibrose e redução da proliferação celular sejam diminuídos, contribuindo para o quadro estabelecido pela COVID-19. A lesão cardíaca aguda é o quadro relatado após/ou durante a infecção, essa lesão é comum em pacientes que necessitaram fazer uso de ventilação mecânica. O protocolo de reabilitação desses pacientes é baseado no aumento da capacidade funcional e aumento do condicionamento físico, buscando uma melhora global entre os sistemas, principalmente o cardiopulmonar.

Com relação ao sistema nervoso, são atribuídas como lesão a fadiga, o comprometimento cognitivo e problemas neuro psiquiátricos, como ansiedade, depressão e TEP, mulheres na fase adulta possuem propensão a desenvolverem tais sequelas. São apontados como fatores internos dessas sequelas a tempestade de citocinas, e como fatores externos o isolamento social, as preocupações acerca do futuro no cenário pós pandêmico e o “medo da morte” no período em que a pandemia permaneceu em alta. Sendo a ansiedade, depressão e TEP mais relacionados com os fatores externos e o comprometimento cognitivo relacionado aos fatores internos.

Para fazer a triagem desses pacientes, é necessário fazer uma avaliação cognitiva e uma avaliação para definir o grau de depressão e ansiedade para definir a abordagem terapêutica. A abordagem se tratando de saúde mental é, geralmente, multidisciplinar contando com vários profissionais da saúde, desde o psicólogo até o profissional de educação física e/ou fisioterapeuta.

No mais, é perceptível que o SARS-CoV-2 leva ao acometimento dos pacientes durante e após o seu contágio, nem todos os pacientes que contraíram o vírus irão apresentar sintomas que configurem o long Covid, mas uma parcela notável sim. A assistência multiprofissional em todos os casos de sequelas mostra-se como uma possível estratégia terapêutica no enfrentamento desses sintomas e para devolver a qualidade de vida e funcionalidade a esses pacientes. Além disso, a vigilância em saúde pública nos casos pós-COVID é necessária para a elaboração e implantação de um protocolo de tratamento, evitando desdobramentos mais severos dessas sequelas.

REFERÊNCIAS

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Vacinas**. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas Acessado em: 28 de agosto de 2024.

AUGUSTIN M. et al. 2021. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. v.6. 100122. 2021. Doi: https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122

ALVES-MAZZOTTI, A. J. **A "revisão bibliográfica" em teses e dissertações: meus tipos inesquecíveis – o retorno**. In: BIANCHETTI, L.; MACHADO, A. M. N. (Org.). **A bússula do escrever: desafios e estratégias na orientação de teses e dissertações**. São Paulo: Cortez, 2002. p. 25-44.

ANKA, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., & Azizi, G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) : An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. **Scandinavian Journal Of Immunology**. 2020. v. 93, n. 4. http://dx.doi.org/10.1111/sji.12998.

ANTONIOU K, Markopoulou K, Tzouvelekis A, Trachalaki A, Vasarmidi E, Organtzis J, Tzilas V, Bouros E, Kounti G, Rampiadou C, et al. Efficacy and safety of nintedanib in a Greek multicentre idiopathic pulmonary fibrosis registry: A retrospective, observational, cohort study. **ERJ** Open Res. 2020. v.6, p.172–02019. doi: 10.1183/23120541.00172-2019

AVILA, P.E.S.; PEREIRA, R.dos.N.; TORRES, D.da.C. **Guia de orientações fisioterapêuticas na assistência ao paciente pós-COVID-19.** Belém: UFPA, FFTO, Curso de fisioterapia, 2020.

BELLEN M, et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. **Nature Journal**, 2021; v.11: p.1-10. Doi: https://doi.org/10.25248/reas.e15247.2024

BERNANRDES, Júlio. Estudo genético mostra por que vírus da covid-19 não foi "feito em laboratório". **Jornal da USP**; 18 mar 2020. Disponível em: https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-biologicas/estudo-genetico-mostra-por-que-virus-da-covid-19-nao-foi-feito-em-laboratorio/?fbclid=IwAR0vbBpaietAQ52Ru--1MQFs5arfkT7P4Dzbrgdowl-QUiYsh20LDJLGBoc Acesso em: 25 agosto de 2024.

BOCCATO, V. R. C. Metodologia da pesquisa bibliográfica na área odontológica e o artigo científico como forma de comunicação. **Rev. Odontol. Univ. Cidade São Paulo, São Paulo**, v. 18, n. 3, p. 265-274, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde** (SAPS). 2020; v.7, p.1-38. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-

br/assuntos/covid-19/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/orientacoes-para-manejo-de-pacientes-com-covid-19/view pdf. Acessado em: 28 de agosto de 2024.

CAMPOS, et al. Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v.36, n.11, 2020.

CEBAN F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB, Subramaniapillai M, Di Vincenzo JD, Cao B, Lin K, Mansur RB, Ho RC, Rosenblat JD, Miskowiak KW, Vinberg M, Maletic V, McIntyre RS. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Brain Behav Immun**. v.101; p.93-135, 2022. Doi: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020

CENTERS OF DISEASE CONTROL PREVENTION (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Symptoms of Coronavirus**. abr 29. Disponível em: https://www.cdc.gov/covid/signs-symptoms/index.html Acessado em: 27 de agosto de 2024.

CHAN, J. F.-W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, 395, n. 10223, p. 514-523, 2020.

CHENG, V.C.C.; WONG, S.C.; TO, K.K.W.; HO P.L.; YUEN, K. Y. Preparedness and proactive CHENG, V.C.C.; WONG, S.C.; TO, K.K.W.; HO P.L.; YUEN, K. Y. Preparedness and proactive infection control measures against the emerging novel coronavirus in China. **J Hosp Infect**. v.104, n.3, p.254-255, 2020.

CHEN, YU; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of Medical Virology.** v. 92, p. 418-423, 2020. Doi: https://doi.org/10.1002/jmv.25681

DAVIS HE, Assaf, GS, McCorkell, L., et al. Caracterizando a COVID longa em uma coorte internacional: 7 meses de sintomas e seu impacto. **eClinicalMedicine** v.38. 2021. Doi: : 10.1016/j.eclinm.2021.101019

ESCRITÓRIO DE ESTATÍSTICAS NACIONAIS. **A prevalência de sintomas longos de COVID e complicações de COVID-19**. 2020. Disponível em: https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications Acessado em: 29 de agosto de 2024

FIOCRUZ. **Covid-19: Pesquisa avalia resposta gerada por vacinas ao longo de um ano**. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-pesquisa-avalia-resposta-gerada-por-vacinas-ao-longo-de-um-ano Acessado em: 28 de agosto de 2024.

FRASER, E. Long term respiratory complications of covid-19. **BMJ**. 2020. Doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m3001

GAO, Y.; Yan, L.; Huang, Y.; Liu, F.; Zhao, Y.; Cao, L.; Wang, T.; Sun, Q.; Ming, Z.; Zhang, L.; Ge, J.; Zheng, L.; Zhang, Y.; Wang, H.; Zhu, Y.; Zhu, C.; Hu, T.; Hua, T.; Zhang, B.; Yang, X.; Li, J.; Yang, H.; Liu, Z.; Xu, W.; Guddat, L. W.; Wang, Q.; Lou, Z.;

Rao, Z. Structure of the RNA-Dependent RNA Polymerase from COVID-19 Virus. **Science**. v.368, 779-782. 2020. Doi: 10.1126/science.abb7498

GEORGE PM, Wells AU, Jenkins RG. Fibrose pulmonar e COVID-19: o papel potencial da terapia antifibrótica. **Lancet Respirory Medicine**. v.8, n.8, p. 807-815. 2020 Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3

GUAN, W.-j. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**. v.382, n.18, p.1708-1720. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032

HADJADJ, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., & Chenevier-Gobeaux, C. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science**. v.369, n.6504, p.718-724. 2020. Doi: http://dx.doi.org/10.1126/science.abc6027.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). **Virus taxonomy: 2018b release**. EC 50, Washington, DC; July 2018. Email ratification February 2019 (MSL #34). Disponível em: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/

ISABELA DE ASSIS PALÚ. A VIROLOGIA DO SARS-COV-2: Entendendo a importância da estrutura do vírus causador da nova doença por coronavírus(COVID-19). **Conection line**. n.25. 2021. Doi: https://doi.org/10.18312/connectionline.v0i25.1597

JAQUELINE RIBEIRO SCHOLZ, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, José Francisco Kerr Saraiva, Fernanda Consolim Colombo. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?. **Sociedade Brasileira de Cardiologia.** v.115, n.4, p. 708-177. 2020 Doi: https://doi.org/10.36660/abc.20200653

KNOOPS, K.; Kikkert, M.; Worm, S. H. E. van den; Zevenhoven-Dobbe, J. C.; van der Meer, Y.; Koster, A. J.; Mommaas, A. M.; Snijder, E. J. SARS-Coronavirus Replication Is Supported by a Reticulovesicular Network of Modified Endoplasmic Reticulum. **PLOS Biology.** 6, e226. 2008. Doi: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060226

LANDI, F. et al. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. **Aging Clin Exp Res**. v. 32. p. 1813-1620. 2020. Doi: https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x

MAZZA, M.G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 89, p. 594-600. 2020. Doi: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037

M. DONOGHUE, F. Hsieh, E. Baronas, K. Godbout, M. Gosselin, N. Stagliano, M. Donovan, B. Woolf, K. Robison, R. Jeyaseelan, RE Breitbart, S. Acton, Uma nova carboxipeptidase relacionada à enzima conversora de angiotensina (ACE2) converte angiotensina I em angiotensina 1-9. **Circulation Research**. v. 87, n. 5. 2000. Doi: https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Tratamento**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/campanhas-da-saude/2023/covid-19/tratamento Acessado em: 28 de agosto de 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Transmissão**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/transmissao Acessado em: 26 de agosto de 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sintomas**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/sintomas#:~:text=Caso%20leve%3A%20Caracterizado%20a%20partir,%2C%20fadiga%20e%2Fou%20cefaleia Acessado em: 26 de agosto de 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Nacional de Imunizações**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/pni . Acessado em: 13 de maio de 2024.

MIRANDA, RAFAEL ABE DA ROCHA, Ostolin, Thatiane Lopes Valentim Di Paschoale. Mapa de Evidências sobre sequelas e reabilitação pós-Covid-19: relatório completo. **Jornal pan americano de saúde publica**. v.47, n. 30. 2022. Doi: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.645584

Moca cognition. Teste de cognição para pacientes com dificuldade de memória e concentração. Disponível em: https://mocacognition.com/paper/ Acessado em: 20 de setembro de 2024.

NOGUEIRA IC, Fontoura FF, Carvalho CRF. Recomendações para avaliação e reabilitação pós-COVID-19. São Paulo: **ASSOBRAFIR**; 2021. Disponível em: https://assobrafir.com.br/wp-content/uploads/2021/07/Reab-COVID-19-Assobrafir-Final.pdf

O'CONNOR RJ, et al. The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale (C19-YRS): Application and psychometric analysis in a post-COVID-19 syndrome cohort. **Journal of Medical Virology**. v. 94, n.3, p.1027-1034. 2021. Doi: https://doi.org/10.1002/jmv.27415

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE**. Relatório da Missão Conjunta OMS-China sobre a Doença do Coronavírus 2019** (COVID-19. 2020. Disponível em https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **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 Acessado em: 18 de setembro de 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19**. Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente. Acesso em: 10 de setembro de 2024.

PARKS, J. M.; Smith, J. C. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. **New England Journal of Medicine**. v.382, n.23, p.2261-2264. 2020. Doi: 10.1056/NEJMcibr2007042

PATEL R. et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. **mBio**. 2020. Doi: https://doi.org/10.1128/mbio.00722-20

PREMRAJ L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. **J Neurol Sci**. v.434. 2022. Doi: https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162

ROGERS JP, E. Chesney , D. Oliver , TA Pollak , P. McGuire , P. Fusar-Poli , MS Zandi, G. Lewis , AS David. Apresentações psiquiátricas e neuropsiquiátricas associadas a infecções graves por coronavírus: uma revisão sistemática e meta-análise em comparação com a pandemia de COVID-19. **Lancet Psiquiatria**. v. 7, p.7, p. 611 – 627. 2020. Doi: https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30203-0

SORIANO JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A Clinical Case Definition of Post-COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. **Lancet Infect Dis**. v.22, n.4, p.102-107. 2022. Doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9

SHEREEN, M. A.; Khan, S.; Kazmi, A.; Bashir, N.; Siddique, R. COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses. **Journal of Advanced Research.** v.24, p.91-98. 2020. Doi: https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005

SHINGAL T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **Indian J Pediatr**. v.87, p.281-6. 2020. Doi: 10.1007/s12098-020-03263-6

TRIGGLE CR, et al. COVID-19: Learning from Lessons to guide treatment and prevention interventions. **mSphere**. v.5, n.3, p.317-20. 2020. Doi: https://doi.org/10.1128/msphere.00317-20

VABRET N, Britton G, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. **Immunity**. v.52, n.6, p. 910-41. 2020. Doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.00

VASARMIDI E, et al.Pulmonary fibrosis in the aftermath of the Covid-19 era (Review). **Medicina experimental e terapêutica**. v.20, n.3, p.2557-2560. 2020. Doi: https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980

WALLS, Alexandra; et. al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell press**. v. 181, n. 2, p. 281-292. 2020. Acesso em 25 agosto 2020. Doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058

WANG D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados com pneumonia infectada pelo novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. **JAMA**. 2020; v.323, n.11, p. 1061-1069. 2020. Doi: 10.1001/jama.2020.1585

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Q&A on coronavirus (COVID-19),** 2020 Disponível: https://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf Acessado em: 14 de maio de 2024

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Severe acute respiratory syndrome (SARS**). Disponível em: https://www.who.int/csr/sars/en/ Acessado em 26 de agosto de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process**, Dispoível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines 2023. Acessado em: 21 de julho de 2024.

WU, A. et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. **Cell Host & Microbe**, v.27, n. 3, p. 325-328, 2020/03/11/ 2020.

YAO XH, et al. A Pathological Report of Three COVID-19 Cases by Minima lInvasive Autopsies. **Jornal chinês de patologia**. v.49, n.5, p.411-417. 2020. Doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193

YAN, RENHONG; et. al. Structural basisfor the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**. v.367, n.6485, p.1444-1448. 2020. Doi: https://doi.org/10.1126/science.abb2762

ZHAO Y et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. **Aging and disease**. V. 11, n.2, p. 216-228. 2020. Doi: https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228

ZEISER FA, Donida B, da Costa CA, Ramos GO, Scherer JN, Barcellos NT, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A crosssectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. **Lancet Reg Health Am**. v.6. 2022. Doi: https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107