

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA MOLECULAR

AMANDA PLASS

SEQUELAS DE INFECÇÕES VIRAIS:
UMA COMPARAÇÃO ENTRE INFLUENZA E SARS-CoV-2

PORTO ALEGRE

2024

AMANDA PLASS

**SEQUELAS DE INFECÇÕES VIRAIS:
UMA COMPARAÇÃO ENTRE INFLUENZA E SARS-CoV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia, ênfase em Biotecnologia Molecular. Departamento de Genética. Artigo redigido seguindo as normas do periódico *Medical Hypotheses*.

Orientador: Prof. Dr. José Artur Bogo Chies

PORTO ALEGRE

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Plass, Amanda
SEQUELAS DE INFECÇÕES VIRAIS: UMA COMPARAÇÃO ENTRE
INFLUENZA E SARS-CoV-2 / Amanda Plass. -- 2024.
29 f.
Orientador: José Artur Bogo Chies.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Biociências, Curso de Biotecnologia: Biotecnologia
Molecular, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. SARS-CoV-2. 2. Influenza. 3. COVID-19. 4.
Sequelas. I. Chies, José Artur Bogo, orient. II.
Título.

AMANDA PLASS

**SEQUELAS DE INFECÇÕES VIRAIS:
UMA COMPARAÇÃO ENTRE INFLUENZA E SARS-CoV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia, ênfase em Biotecnologia Molecular. Departamento de Genética. Artigo redigido seguindo as normas do periódico *Medical Hypotheses*.

Orientador: Dr. José Artur Bogo Chies

Porto Alegre, Fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dr. José Artur Bogo Chies
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Joel Henrique Ellwanger
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Dr. Tiago Degani Veit
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

Este trabalho aborda uma proposta de estudo de acompanhamento clínico de pacientes pós COVID-19, com especial atenção a possíveis sequelas causadas pela infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, é sugerida comparação dos sintomas apresentados por estes indivíduos com os associados a infecção por influenza, através da construção de um histórico imunológico. A proposta associa-se a uma breve pesquisa das sequelas relatadas como pós-influenza. Estudos prévios apontaram algumas semelhanças, tanto dos sintomas quanto das sequelas, entre infecções virais do trato respiratório superior (por influenza, por exemplo) e os resultantes da infecção por SARS-CoV-2. A partir destas semelhanças podemos estudar infecções virais distintas que apresentam comportamentos similares, com o intuito de identificar sequelas e mecanismos semelhantes. Conhecendo-se sequelas e mecanismos a elas associados pode-se promover tratamentos precoces, mitigando ou evitando efeitos deletérios.

Palavras chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Influenza, Sequelas

ABSTRACT

This work proposes a clinical follow-up study of post-COVID-19 patients, with special attention to possible sequelae caused by SARS-CoV-2 infection. Additionally, a comparison of the symptoms presented by these individuals with those associated with influenza infection is suggested, through the construction of an immunological history. The proposal is linked to a brief investigation of sequelae reported as post-influenza. Previous studies have pointed out some similarities, both in symptoms and sequelae, between upper respiratory viral infections (such as influenza) and those resulting from SARS-CoV-2 infection. Based on these similarities, we can study distinct viral infections that exhibit similar behaviors, with the aim of identifying similar sequelae and mechanisms. Understanding the sequelae and associated mechanisms can facilitate early treatments, mitigating or avoiding deleterious effects.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Influenza, Sequelae

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	6
PRINCIPAIS SEQUELAS RELATADAS NO PÓS-COVID-19.....	6
Sequelas Pulmonares.....	6
Sequelas no Sistema Nervoso.....	7
Sequelas Hematológicas.....	7
Sequelas Cardiovasculares.....	7
Sequelas Psiconeurológicas.....	8
Sequelas Renais.....	8
Sequelas Endócrinas e Reprodutivas.....	8
Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C).....	9
Sequelas Imunológicas.....	9
JUSTIFICATIVA E DELINEAMENTO DA PROPOSTA.....	12
MATERIAIS E MÉTODOS: COMO TESTAR A HIPÓTESE.....	13
RESULTADOS ESPERADOS.....	15
CONCLUSÃO.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

INTRODUÇÃO

A pandemia de SARS-CoV-2 teve início em 2019 como um surto de pneumonia em Wuhan, na China. Na primeira semana de 2020 autoridades chinesas confirmaram que se tratava de uma nova cepa de coronavírus, e em março do mesmo ano a OMS (Organização Mundial da Saúde) [1] declarava estado de pandemia, visto que o vírus já estava espalhado pelo mundo todo.

A SARS ou Síndrome Respiratória Aguda Grave é uma infecção do trato respiratório. No caso da infecção por SARS-CoV-2, também chamada de COVID-19, gerou uma série de sintomas nos infectados, variando entre casos leves apresentando febre, tosse, coriza, dor de garganta, entre outros sintomas, até casos considerados críticos, os quais envolviam sepse, insuficiência respiratória, pneumonia grave, disfunção múltipla, podendo chegar ao óbito [2]. Em 2021, no Brasil, iniciou-se a vacinação contra a COVID-19. Com a vacina, as taxas de óbitos e internações causadas pela doença caíram drasticamente [3]. A preocupação atual é com o pós-pandemia, ou seja, as potenciais sequelas subsequentes à infecção.

Antes de apresentarmos uma proposta propriamente dita de acompanhamento de indivíduos pós-infecção ou pós-vacinação, apresentaremos as principais e mais citadas condições clínicas e sequelas relatadas no pós-COVID-19. Esta primeira descrição servirá como embasamento da proposta de acompanhamento, delimitando os principais sintomas a serem observados e/ou monitorados na população de estudo.

PRINCIPAIS SEQUELAS RELATADAS NO PÓS-COVID-19

Sequelas Pulmonares

Segundo Santana, Fontana e Pitta [4], as formas mais graves da doença estiveram associadas a danos pulmonares, o que frequentemente levou à insuficiência respiratória. O processo de recuperação da insuficiência respiratória pode levar à fibrose pulmonar, doença caracterizada pela cicatrização de lesões no pulmão. Além disso, pacientes que precisam de ventilação mecânica por longos períodos podem desenvolver problemas sistêmicos. Os autores também citam que pacientes moderados podem desenvolver outros problemas funcionais pós-COVID-19.

Nalbandian et al. [5] fizeram uma revisão na literatura mundial salientando várias sequelas e sintomas como insônia, tosse, dispnéia, perda do paladar e/ou olfato, fadiga, dores

no corpo e articulações, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático. Em muitos casos foram relatadas sequelas pulmonares que variavam de dispnéia a um complexo processo de desintubação (neste artigo referido como “desmame”). No estudo americano, foi relatado que alguns sobreviventes necessitam de suporte de oxigênio durante o sono e até mesmo podem voltar a necessitar de suporte respiratório [6]. Dos 1800 espanhóis que sofreram traqueostomia, 48% não conseguiram sair dos aparelhos [7].

Sequelas no Sistema Nervoso

Um estudo [8] mostrou que a COVID-19 causa danos ao sistema nervoso central e periférico, o que pode levar a danos degenerativos crônicos. Isso ocorre porque o receptor da proteína Spike (S), conhecido como enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), é expresso em células endoteliais microvasculares cerebrais. Com isso o vírus pode passar a barreira hematoencefálica, ou seja, entrar no encéfalo, e pode causar microtrombos e encefalite.

Sequelas Hematológicas

O tromboembolismo venoso (TEV) acometeu menos de 5% dos afetados pela COVID-19 longa, porém, devido a fatores como variabilidade na obtenção de resultados, acompanhamento inadequado e baixo valor amostral, este valor pode estar incorreto [5]. Nos EUA, 2,5% dos 163 pacientes acometidos pela COVID-19 longa necessitaram trombopprofilaxia após 30 dias de alta para tratar problemas como embolia pulmonar, trombos intracardíacos e AVC. Nenhum dos 163 pacientes tinha histórico prévio de TEV [9]. Estudos britânicos encontraram resultados semelhantes [10][11]. Na Bélgica, um estudo com 102 pacientes identificou 8% como precisando de tratamento para TEV[12].

Outros estudos [13] apontam que microcoágulos aparentes tanto na COVID-19 agudo quanto na COVID-19 longa contribuem bastante para casos de trombose. Também foram encontradas alterações causadas pelo COVID-19 longa em células sanguíneas, como alterações de tamanho e rigidez, características que têm alto potencial de afetar o fornecimento de oxigênio [14].

Sequelas Cardiovasculares

Em um estudo [15], 100 pacientes foram examinados por ressonância magnética cardíaca (RMC) revelando a presença de inflamação do miocárdio em mais de 60% dos casos. Outro estudo [16], desta vez envolvendo 26 atletas universitários acometidos por COVID-19

leve ou assintomático, em que foram realizadas RMCs, mostrou que 15% dos atletas tinham características apontando para o diagnóstico de miocardite e 30,8% indicavam lesão cardíaca.

Sequelas Psiconeurológicas

Mal-estar crônico, insônia, mialgia difusa e depressão foram alguns dos sintomas mais relatados por pacientes que sobreviveram à infecção por SARS-CoV-2. Em um estudo italiano [17] com 402 participantes que sobreviveram a COVID-19, 56% apresentaram sequelas como transtorno de estresse pós-traumático, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade e insônia. Perda de paladar e olfato [6][18][19] e dificuldades cognitivas [20][21][22] também foram relatadas pelos participantes em diversas pesquisas mundiais.

Sequelas Renais

Lesão renal aguda (LRA) com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) afetou 20% a 30% dos pacientes com COVID-19 aguda, em especial os que necessitaram de suporte respiratório [23][24][25]. As taxas de recuperação renal giraram em torno dos 84% dos sobreviventes, porém, a probabilidade de sobrevida foi baixa, com alta incidência de óbito entre acometidos pela LRA com TRS [26].

Sequelas Endócrinas e Reprodutivas

Cetoacidose diabética (CAD) foi relatada em pacientes sem histórico de diabetes mellitus semanas após a infecção por SARS-CoV-2 [27]. Tireoidite subaguda com tireotoxicose também foi relatada pouco depois do aparecimento dos sintomas respiratórios[28][29]. A COVID-19 também foi relatada como uma possível potencializadora da autoimunidade latente da tireóide, levando a manifestação de tireoidite de Hashimoto ou de doença de Graves [30].

Mesmo com poucos estudos efetivos, muitos casos de alterações reprodutivas são frequentemente relatados em associação à COVID-19 longa. Entre as alterações, podemos citar alterações menstruais [31]. Pessoas com COVID-19 foram diagnosticadas com baixa reserva ovariana e distúrbios reprodutivos [32]. Alguns estudos sugerem que uma alta taxa de ACE2 em tecido endometrial e ovariano afeta a resposta endometrial aos hormônios ou a própria produção hormonal ovariana [33], podendo estabelecer uma ligação entre a infecção por SARS-CoV-2 e distúrbios reprodutivos.

Foi documentada uma persistência do SARS-CoV-2 no tecido peniano, juntamente com um aumento do risco de disfunção erétil, muito provavelmente resultante de disfunção endotelial [34]. Um estudo detectou que pessoas com COVID-19 longa tinham elevados níveis de citocinas e maiores níveis de caspase 8, 9 e 3 no fluido seminal quando comparados ao grupo controle. Tais aumentos podem estar relacionados a deficiências na contagem de espermatozoides, no volume de sêmen, na motilidade, na morfologia e na concentração de espermatozoides [35].

Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C)

Também conhecida como Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica Temporariamente Associada ao SARS-CoV-2 (PIMS-TS) apresenta como sintomas febre, elevação dos marcadores inflamatórios, disfunção múltipla de órgãos e infecção por SARS-CoV-2 ativa ou recente, e acomete predominantemente crianças e adolescentes com menos de 19 anos de idade [36]. Devido a alguns sintomas concomitantes, a MIS-C inicialmente foi confundida com a doença de Kawasaki, porém, após estudos, evidenciou-se que as coortes das duas enfermidades são diferentes tanto em questões clínicas quanto epidemiológicas [37].

As características clínicas acima associadas à MIS-C podem ser explicadas devido a interações entre as proteínas do SARS-CoV-2 com as proteínas das células humanas, como descrito por Zhou et al.[38]. A equipe deste estudo desenvolveu o que, atualmente, é o mais completo interatoma proteína-proteína entre o vírus da COVID-19 e as células humanas, identificando um total de 739 interações que potencialmente ou comprovadamente causam essas e outras sequelas ainda desconhecidas.

Sequelas Imunológicas

Alguns estudos [31][39][40] focaram na detecção da desregulação do sistema imune em pessoas com COVID-19 longa, tanto em casos leves como agudos. Foram encontradas alterações no repertório de células T, como exaustão celular, número de células de memória efetoras CD4+ e CD8+ reduzido e expressão elevada de PD1 em células de memória central. Outro estudo [41] relatou alta ativação em células da imunidade inata, diminuição de células T e B virgens e superexpressão de interferons I (Interferon- β (INF β)) e III (INF λ 1). Além disso, monócitos não clássicos, frequência alterada de células B ativadas e de células B duplamente negativas, células TCD4 secretoras de IL-4 e IL-6 e uma redução significativa das células dendríticas convencionais e das células T exaustas, além de níveis de cortisol abaixo do

esperado também foram achados imunológicos em pessoas afetadas por COVID-19 longa em comparação a indivíduos não infectados pelo SARS-CoV-2 [40].

Outros estudos [42][43][44] detectaram a presença de autoanticorpos, ou seja, anticorpos autoimunes, específicos contra receptores como ACE2 (receptor do SARS-CoV-2), β 2-adrenoreceptor, muscarínico M2, AT1 da angiotensina II e angiotensina 1-7 MAS, em pacientes acometidos pela COVID-19 longa. Esses autoanticorpos também foram encontrados em casos menos graves de COVID-19, porém eram predominantemente direcionados a tecidos (tecido conjuntivo, plaquetas, fatores de coagulação, endotélio vascular e componentes da matriz extracelular), órgãos (pulmão, pele, sistema nervoso central e sistema gastrointestinal) e proteínas imunomoduladoras (quimiocinas, citocinas, proteínas de superfície e componentes do complemento) [45].

Mais estudos [46][47][48] indicam que, em casos de COVID-19 em estágio agudo, a produção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 é mínima e até mesmo inexistente, além de outras respostas imunes serem ineficientes, incluindo um baixo índice basal de IgG, níveis baixos de domínios de ligação específica de células B de memória, baixos níveis de IgG do nucleocapsídeo e baixos picos de IgG específico. Os estudos [43] indicam que uma alta taxa de autoanticorpos está inversamente relacionada aos anticorpos protetores para COVID-19. Assim, pessoas portadoras de autoanticorpos seriam mais propensas à infecção por SARS-CoV-2. A produção lenta de IgG e IgA específicas para o domínio de ligação ao receptor provavelmente deve-se à persistência viral do SARS-CoV-2, que causa um rebote intestinal [49]. Segundo estudos feitos pela professora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Maria Inês Azambuja [50], infecções virais respiratórias podem gerar uma autoimunidade cruzada entre membros importantes do Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDLR) e sequências de aminoácidos envolvidas na ligação da hemaglutinina viral, o que pode levar a infartos e AVCs.

Outro ponto importante é a possibilidade de efeitos adversos vinculados à vacinação. Um estudo online [51] acompanhou o relato de 46.204 vacinados. Nesse estudo foram considerados indivíduos vacinados com BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) ou JNJ-78436735 [Johnson & Johnson (J&J)]. Houve pessoas que receberam doses de outras vacinas, porém estes indivíduos não foram incluídos nas análises devido ao tamanho amostral baixo. Os efeitos mais comuns observados foram fadiga, dor muscular, dor de cabeça, calafrios, vermelhidão/inchaço no local da injeção, dor nas articulações e febre. Apenas 26 casos relataram reação alérgica/anafilática na primeira dose com Pfizer ou

Moderna e 27 após a segunda dose, sendo duas doses da Pfizer ou Moderna ou uma dose da J&J. Outros efeitos também relatados foram náusea, vômito, diarreia, tontura, névoa cerebral, gânglios linfáticos inchados e dor/ardência no local da injeção. Em dois participantes houve relatos associando a casos de trombocitopenia.

JUSTIFICATIVA E DELINEAMENTO DA PROPOSTA

Infecções virais afetam o sistema imunológico do indivíduo, provocando tanto respostas benéficas (que em uma situação de desfecho de sucesso leva à eliminação - *clearance* - do vírus), mas que também podem deixar sequelas, muitas vezes derivadas de uma resposta imunológica exacerbada. Com o acompanhamento da população em termos de “história imunológica vinculada ao SARS-CoV-2” ou seja, avaliação de existência e níveis de memória específica contra este patógeno (tanto memória celular - linfócitos B e T; quanto memória humoral mediada por anticorpos) podemos relacionar essa memória a sintomas pós-COVID-19 e comparar com o desfecho de outras infecções virais, como infecções por diferentes cepas de influenza, para tentar averiguar se os sintomas e a memória específica têm alguma relação. Também podemos detectar sintomas pós-infecção viral comuns, o que nos prepararia, pois não podemos prever quando ocorrerá a próxima pandemia viral, mas podemos estar preparados para amenizar e tratar as sequelas comuns que os vírus nos deixam.

O objetivo é propor um estudo onde analisa e quantifica-se os anticorpos de memória específica para o SARS-CoV-2 e averiguar a existência de correlação com os sintomas pós-COVID-19 da pessoa além de comparar com outros casos de infecções virais causadas por outros patógenos. O delineamento do estudo envolverá a análise e quantificação desse aspecto da memória imunológica específica ao SARS-CoV-2 da coorte; averiguando a correlação entre a resposta imunológica específica ao SARS-CoV-2 com os sintomas persistentes relatados e comparando esses sintomas com outras infecções virais, como a influenza, na busca de pontos em comum.

MATERIAIS E MÉTODOS: COMO TESTAR A HIPÓTESE

Inicialmente seria necessário obter algumas informações sobre os pacientes, o que pode ser feito por anamnese, ou acesso a prontuários de atendimento, no caso de indivíduos que tiveram infecção SARS-CoV-2 e estiveram hospitalizados, ou por um questionário online. Precisa-se saber quais os sintomas que persistiram, com ênfase em questões cardiovasculares, para focarmos esforços nos mais recorrentes. Também é necessário saber o histórico antes da infecção de cada indivíduo da coorte para descartar resultados falsos e analisar se a infecção agrava situações já existentes.

Para a detecção e quantificação da memória específica, serão necessárias amostras de sangue da coorte para uma análise de ELISA, que deverá ser feita em um intervalo de tempo pós-infecção. O intervalo entre as coletas serão em ciclos: no primeiro ciclo a coleta será a cada três meses durante um semestre, totalizando três coletas nos tempos zero, três e seis meses. No segundo ciclo, faremos coletas a cada seis meses durante um ano, totalizando duas coletas. E no terceiro ciclo, faríamos uma coleta a cada ano completado, conforme apresentado na tabela 1. Esses intervalos iniciais são necessários para uma otimização dos resultados. Cada coleta de sangue passará por uma centrifugação, visando separar o plasma, pois é onde os anticorpos se encontram. Com o plasma pode-se realizar um teste ELISA focado em IgG específico para o SARS-CoV-2 seguindo a linha de Cossu et al. [52], com algumas adaptações. Serão considerados indícios de resposta exacerbada, níveis de IgG específico fora da normalidade esperada, que seguindo os estudos de Wen et al.[53], é de 11,50 UI/mL. A partir desta classificação serão observadas as potenciais sequelas descritas para COVID-19, estabelecendo-se também comparações com indivíduos com níveis baixos ou indetectáveis de IgG COVID-19 específica e com dados referentes a outras infecções virais. As comparações serão feitas a partir de indivíduos com infecção por diferentes cepas de influenza, visto serem estes patógenos cosmopolitas e considerando-se ampla existência e disponibilidade de dados em relação a estas infecções virais. O grupo controle do estudo, conforme previamente mencionado, será composto por pessoas que tiveram COVID-19 e cujos níveis de IgG específicos para SARS-CoV-2 encontram-se abaixo de 11,50 UI/mL. A figura 1 retrata de forma esquemática os processos de tratamento da amostra.

Tabela 1: Coletas. Exemplificação de como as coletas poderiam ser feitas. Esta exemplificação aborda um acompanhamento durante nove anos com um total de dez coletas durante esse período

COLETAS			
	Coleta	Intervalo	Total
Ciclo 1	1	0	3 coletas
	2	3 meses	
	3	3 meses	
Ciclo 2	4	6 meses	2 coletas
	5	6 meses	
Ciclo 3	6	1 ano	1 coleta
Ciclo 4	7	1 ano	1 coleta
Ciclo 5	8	1 ano	1 coleta
Ciclo 6	9	1 ano	1 coleta
Ciclo 7	10	1 ano	1 coleta

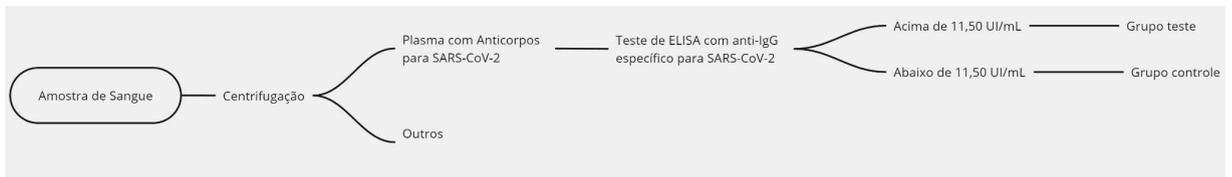


Figura 1: Retratação esquemática dos processos a serem realizados com cada amostra de sangue coletada da coorte.

RESULTADOS ESPERADOS

Este estudo tem grande potencial de apresentar resultados interessantes, visto que, ao realizar uma pesquisa sobre as sequelas associadas à infecção por diferentes cepas de influenza, encontramos muitas indicações semelhantes às prováveis sequelas causadas pela COVID-19 (mencionadas anteriormente). A influenza foi escolhida tanto por ser um grupo que afeta humanos desde 1889 [54] como por ser causada por um vírus da família *Orthomyxoviridae* que afeta o trato respiratório superior [55]. Vírus que afetam o trato respiratório superior induzem alguns sintomas em comum, como coriza, tosse, dores de garganta, dor de cabeça e febre. Pensando nisso, espera-se que as condições pós-influenza e pós-SARS-CoV-2 apresentem semelhanças. Fazendo uma breve consulta sobre sequelas pós-influenza, percebe-se que realmente algumas semelhanças existem, comparado aos relatos de sequelas da COVID-19 citados anteriormente. A seguir serão apresentados alguns relatos da literatura que evidenciam a ocorrência de sequelas graves associadas ao pós-influenza:

Por exemplo, Demir et al. [56] relataram três casos relacionando importantes sequelas causadas pela Influenza A de H1N1. No primeiro caso, uma menina de três anos, após análise dos sintomas foi diagnosticada com insuficiência renal aguda, causada por uma síndrome hemolítico-urêmica associada ao H1N1. A menina, após episódios de febre, 18 dias de ventilação mecânica e tratamento adequado, se recuperou, porém, fazendo uso de diálise peritoneal. O segundo caso envolveu outra menina, de cinco anos. O exame cardíaco revelou uma insuficiência cardíaca aguda e um derrame pericárdico. O diagnóstico foi miocardite e choque cardiogênico, o que levou à intubação. Tratamentos padrão foram administrados, mas não houve resposta positiva em relação ao choque cardiogênico. Outros tratamentos foram administrados, mas, infelizmente, a paciente foi a óbito. O terceiro caso citado pelo grupo envolve um menino de 21 meses. Ele chegou com Glasgow 7 (escala indicando coma moderado). Após uma bateria de exames, a ressonância magnética mostrou lesões cerebrais compatíveis com encefalite necrosante aguda. Foi iniciada terapia antiviral e, no segundo dia, o menino apresentava Glasgow 15 (Consciência). O paciente foi liberado, mas manteve acompanhamento e sobreviveu. Todos os casos apresentados estavam positivos para H1N1, e outras infecções como Herpes e Enterovírus foram rastreadas para evitar falsas acusações.

Baltagi et al. [57] descreveram quatro pacientes infantis com problemas neurológicos causados pela Influenza A de H1N1. O primeiro, um menino de dez anos, com febre alta deu entrada e, após uma bateria de exames, constatação de Glasgow 7, intubação e uma

eletroencefalografia acusar uma lentidão anormal, foram administrados antivirais. Vinte e quatro horas depois, o menino já apresentava melhora, foi desentubado e, posteriormente, recebeu alta. O segundo caso foi de outro menino, com quatro anos. Ele apresentava febre, tosse e erupções cutâneas nas axilas e no pescoço. Durante a bateria de exames ele teve uma diminuição de estímulos e foi intubado. Assim como no caso anterior, a eletroencefalografia apontou uma lentidão. Os antivirais foram administrados e 48 horas depois, o paciente foi desentubado, podendo receber alta alguns dias depois. O terceiro caso ocorreu com uma menina de dois anos. Ela deu entrada no hospital com febre e alucinações. Essa paciente havia sido atendida dez dias antes, mas após exames normais havia sido liberada. Nesse retorno, os exames foram refeitos, e alterações significativas foram observadas na ressonância magnética, compatíveis com convulsões. Foram administrados anticonvulsivantes, antivirais e antibióticos. O eletroencefalograma também apresentou uma lentidão. Ela apresentou melhoras, porém sua fala ficou prejudicada. Com 60 dias de internação, recebeu alta para frequentar uma unidade de reabilitação com dependência de sonda alimentar. O quarto e último paciente foi uma menina de três anos. Ela apresentou sintomas gripais, mas no dia seguinte não acordava. No hospital, não respondia aos estímulos dolorosos e foi intubada. Foram iniciadas terapias com antibióticos e anticonvulsivantes por precaução. A tomografia mostrou algumas lesões e inchaços cerebrais compatíveis com necrose. O eletroencefalograma apontava lentidão, igualmente como nos casos anteriores. Ela foi tratada para uma suposta encefalopatia necrosante por influenza, além de receber altas doses de corticóides. Ela apresentou melhora respiratória e foi extubada oito dias depois. Após 19 dias de internação, recebeu alta para ir a um centro de reabilitação, pois apresentava paralisia dos nervos cranianos, espasmos e dificuldades para engolir, o que resultou na colocação de sonda alimentar. Cinco meses depois, ela recuperou a capacidade de engolir e resolveu parcialmente a questão dos nervos cranianos, além de balbuciar palavras. Assim como nos estudos do grupo de Demir [56], todos os pacientes foram testados para outras infecções virais para evitar falsas acusações e todos os quatro estavam positivos para H1N1 no momento da internação. Surana et al. [58] também estudaram crianças com quadros e desfechos parecidos, porém, o grupo focou em casos com quadros epiléticos.

Hékimian et al. [59], acompanharam quatro casos de problemas cardíacos possivelmente causados pela infecção de Influenza B. No primeiro caso, uma mulher de 28 anos deu entrada no hospital quase inconsciente, sendo encaminhada para uma bateria de exames, onde o ecocardiograma apontou alguns problemas cardíacos, principalmente o

comprometimento quase que total das funções do ventrículo esquerdo. Houve início de tratamento para a correção dos problemas cardíacos e antivirais foram administrados. A paciente apresentou melhora e, após alguns dias, foi liberada sem sequelas aparentes. O segundo caso aconteceu com uma mulher de 35 anos, que deu entrada com dor muscular, dor de cabeça além de fortes dores abdominais e lombares. No exame físico notou-se taquicardia, respiração acelerada e sensibilidade abdominal. A radiografia do peito apontou cardiomegalia, e a tomografia computadorizada mostrou um derrame pericárdico, o eletrocardiograma mostrou taquicardia sinusal e o ecocardiograma mostrou insuficiência biventricular. Durante o tratamento a paciente apresentou várias complicações, como rabdomiólise, síndrome de extravasamento capilar, insuficiência renal aguda necessitando de terapia renal substitutiva e coagulação intravascular disseminada. Todos esses contratemplos foram resolvidos, e a paciente teve alta após uma semana de internação. A terceira paciente observada foi uma mulher de 43 anos diagnosticada previamente com esclerose múltipla. Ela foi internada devido ao cansaço extremo, tosse, dor ao inspirar e febre. O exame físico foi normal, exceto por uma taquicardia leve. O eletrocardiograma mostrou uma taquicardia sinusal e o ecocardiograma uma disfunção grave no ventrículo esquerdo. No dia seguinte o quadro evoluiu para choque cardiogênico com sinais de insuficiência circulatória. Após tratamento adequado e terapia antiviral, a paciente apresentou melhoras sendo liberada alguns dias depois. O quarto e último caso reportado no estudo refere-se a um homem de 39 anos, que entrou no hospital com sintomas gripais, dor torácica e respiração acelerada. Os resultados do eletrocardiograma apontaram uma possível miopericardite e a ecocardiografia uma disfunção do ventrículo esquerdo com derrame pericárdico. Devido a hipotensão e uma insuficiência renal aguda, o paciente foi internado na UTI onde teve uma piora e desenvolveu uma disfunção grave em ambos ventrículos. Foram aplicados tratamentos adequados, juntamente com antibióticos e antivirais. Ele apresentou melhoras, mas precisou realizar diálises e teve um pequeno edema pulmonar, que foi solucionado. Duas semanas após o paciente pode receber alta hospitalar. Todos os casos relatados foram testados para Influenza B e estavam positivos no momento da internação. Testes para outros vírus e bactérias foram realizados para evitar falsos diagnósticos. Segundo uma revisão bibliográfica feita pelos autores, há 184 casos de pacientes com miocardite durante infecção por influenza, a maioria concentrando-se após a pandemia de 2009. Destes, 144 estavam relacionados à Influenza A de H1N1, cinco à Influenza A de H3N2, 25 à Influenza A sem sorotipo especificado e dez à Influenza B. Os sintomas mais comuns foram choque cardiogênico, insuficiência cardíaca de início recente, dor torácica mimetizando síndrome coronariana aguda, tamponamento, bloqueio atrioventricular e morte

súbita. A disfunção ventricular esquerda foi grave na maioria dos casos. Dois terços destes pacientes receberam suporte antiviral.

Sellers et al. [60] fizeram uma grande revisão sobre sequelas da influenza em geral. Entre elas, a miocardite é citada como a principal causa da morte dos pacientes em casos de influenza, confirmada por achados histopatológicos em autópsias. Em torno de 70% dos casos de miocardite estão relacionados à infecção por H1N1. Cardiopatia isquêmica também foi relatada em estudos como o da *Veterans Administration* onde 24% dos pacientes desenvolveram lesão cardíaca aguda e 80% apresentaram problemas cardíacos em até três dias após o diagnóstico de influenza. Nesta mesma revisão, foi relatada a ocorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em dois casos: um jovem e uma mulher de 50 anos, ambos apresentando múltiplos eventos de AVC e alta severidade da doença. Alguns desses estudos envolveram a vacinação e indicaram uma redução das chances de desenvolver problemas cardíacos e AVCs em pessoas vacinadas. Também houve destaque para a ocorrência de complicações neurológicas, como a encefalite, variando de casos leves até os mais graves, a maioria associada ao H1N1. Também reportada em associação à infecção por influenza, a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), é uma polineuropatia imunomediada aguda caracterizada por fraqueza muscular e ausência de reflexos profundos. Estudos indicam que a SGB é uma doença autoimune que é desencadeada por um agente infeccioso. Em casos de SGB pode também ser causada por infecções por *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae* ou vírus Epstein-Barr, surgindo de duas a seis semanas após a infecção. Em casos de influenza, a SGB parece ocorrer mais precocemente, uma semana pós-infecção. Além dessas, outras neuropatias como narcolepsia, Síndrome de Reye e encefalite letárgica são citadas, mas em raros e eventuais casos. Sellers et al. ainda citam problemas musculoesqueléticos, como mialgias leves, que são comuns em casos gripais, porém a rabdomiólise é um pouco mais grave, pois em casos gripais, a rabdomiólise acaba sendo diagnosticada apenas quando há presença de necrose muscular. A revisão cita também problemas oculares, que geralmente levam à conjuntivite, mas não descarta problemas mais graves como retinopatia, síndrome de derrame uveal e neurite óptica. Os vírus da Influenza A dos subtipos H7 (exceto H7N9) são os mais reportados em casos de problemas oculares associados à gripe. Um exemplo desta associação refere-se a um surto de H7N7 nos Países Baixos, onde 91% dos pacientes estudados apresentaram conjuntivite. Na Colúmbia Britânica e no México quatro pessoas apresentaram conjuntivite e foram diagnosticadas com H7N3, altamente patogênica em aves. Em outro estudo envolvendo H1N1 58 pacientes apresentaram conjuntivite, sete pacientes

tiveram síndrome de derrame uveal e três apresentaram neurite óptica. Manifestações mais graves envolveram dois pacientes com retinite aguda e um caso de conjuntivite folicular hemorrágica. A revisão cita também complicações renais, como a Lesão Renal Aguda (LRA), onde a incidência chega a 60% dos casos graves. Os graus de insuficiência renal podem ser bastante elevados, nos estudos avaliados na revisão, de 8% a 22% dos casos precisaram de Terapia Renal Substitutiva (TRS). Complicações hepáticas também são citadas, embora em poucos e raros casos. Geralmente as complicações hepáticas estão associadas com casos graves e níveis altos de transaminases, presentes em seis dos dez infectados com H5N1 e em 73 dos 111 infectados com H7N9. Em um estudo com autópsia, 78% dos falecidos por H1N1 tinham necrose hemorrágica. Outro estudo mostrou que a influenza pode ser responsável pela rejeição em transplantes de fígado. Em dois casos relatados, ambos pós-transplante de fígado e após a infecção com H1N1, houve rejeição ao órgão e um atraso na resposta a corticosteróides. A revisão ainda cita problemas hematológicos, como doença tromboembólica, incluindo um estudo com oito casos fatais de H1N1 que mostrou maior incidência de trombos pulmonares. Interessantemente, um estudo francês com mais de mil participantes mostrou que a chance de desenvolver tromboembolia venosa diminuía com a vacinação. Síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), apesar de raramente, também ocorrem em associação à influenza. Síndrome hemofagocítica na medula óssea foi outro problema relatado em uma revisão que incluiu seis pacientes post-mortem devido a Influenza A por H5N1. Esta mesma situação também foi relatada em três casos, dois com condições autoimune prévias, a saber lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide. Por fim, a revisão cita problemas endócrinos, principalmente complicações em pacientes com diabetes *mellitus*, evidenciando doenças infecciosas como gatilhos para complicações, como a cetoacidose diabética e coma hiperosmolar não cetótico hiperglicêmico.

Finalmente, autores como Stefano [61], Iosifescu et al. [62] e Baskett et al. [63] realizaram estudos comparativos parecidos, onde comparavam sintomas, sequelas e desfechos entre infecções virais e COVID-19, partindo de dados coletados em bancos de dados médicos. Stefano [61] fez uma comparação focando em dados principalmente psiquiátricos, especialmente em casos de gripes como a gripe russa, gripe espanhola e difteria. Iosifescu et al. [62] fizeram um estudo parecido, porém focado na gripe e com uma coorte reduzida, focando na rede de saúde da cidade de Nova York. Baskett et al. [63] fizeram um comparativo mais generalista, pois envolviam mais sintomas. Deste, efeitos pulmonares foram os mais

elevados para as diferentes doenças. Efeitos neurológicos, cardiovasculares, musculoesqueléticos e imunológicos foram especialmente citados, pois, em comparação a outras infecções virais, a COVID-19 teve destaque tanto nos sintomas momentâneos quanto nas sequelas.

A tabela 2 relaciona, de forma simplificada e reduzida, todas as sequelas, tanto da COVID-19 quanto da influenza, para fins comparativos entre as mesmas.

Tabela 2: Principais Sequelas Associadas às Infecções por SARS-CoV-2 e Influenza. Um breve, simplificado e resumido comparativo entre as sequelas causadas pela infecção por SARS-CoV-2 e Influenza citadas anteriormente. Os marcadores “-” indicam que, nas literaturas analisadas até o momento de publicação deste, não foram relatadas sequelas no quesito listado.

PRINCIPAIS SEQUELAS ASSOCIADAS ÀS INFECÇÕES POR SARS-CoV-2 E INFLUENZA		
REGIÃO ANATÔMICA AFETADA	COVID-19	INFLUENZA
Sistema Respiratório	Dano pulmonar, insuficiência respiratória, fibrose pulmonar, problemas sistêmicos associados a ventilação mecânica, dispnéia, suporte de oxigênio durante o sono, dificuldade no desmame e dependência de traqueostomia	Ventilação mecânica, dispneia, dor torácica inspiratória, pneumonia e lesão pulmonar
Sistema Nervoso	Dano degenerativo crônico no sistema nervoso central e periférico	Coma, lesões cerebrais, encefalite necrosante aguda, lentidão generalizada de fundo sem atividade epileptiforme, convulsões, encefalite, fala prejudicada, lesões hiperintensas no tálamo, inchaço acentuado dentro do tálamo e difusão restrita sugestiva de necrose, paralisia dos nervos cranianos, AVCs, doença de Parkinson, síndrome de Reye e Síndrome de Guillain-Barré
Sistema Circulatório	Tromboembolismo venoso, embolia pulmonar, trombos intracardíacos, AVC, microcoágulos e alterações morfológicas em células sanguíneas	Anemia, trombocitopenia, hiperglicemia leve, síndrome de extravasamento capilar, coagulação intravascular disseminada, isquemia distal difusa, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, síndrome hemofagocítica e doença tromboembólica (trombos pulmonares)
Sistema Cardiovascular	Miocardite e lesão cardíaca	insuficiência cardíaca aguda, derrame pericárdico, miocardite, choque cardiogênico, taquicardia, hipotensão, insuficiência circulatória, disfunção ventricular, hipertrofia miocárdica difusa, derrame pericárdico, cardiomegalia, síndrome coronariana aguda e cardiopatia isquêmica
Sequelas Psiconeurológicas	Mal-estar crônico, insônia, mialgia difusa, depressão, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade, perda de paladar, perda de olfato e dificuldades cognitivas	Mialgia difusa, dores de cabeça, astenia, fadiga e narcolepsia
Sistema Urinário	Lesão renal aguda com necessidade de terapia renal substitutiva (alta taxa de óbitos)	Insuficiência renal aguda, síndrome hemolítico-urêmica associada ao H1N1, insuficiência renal aguda necessitando de terapia renal substitutiva, glomerulonefrite aguda, doença de lesões mínimas e nefrite tubulointersticial aguda
Sistemas Endócrino e Reprodutivo	Cetoacidose diabética, tireoidite subaguda com tireotoxicose, potencializadora da tireoidite de Hashimoto e da doença de Graves, alterações menstruais, baixa reserva ovariana, distúrbios reprodutivos e disfunção erétil	Cetoacidose diabética e coma hiperosmolar não cetótico hiperglicêmico
Sistema Imune	Exaustão celular, número de células de memória efetoras CD4+ e CD8+ reduzido, expressão elevada de PD1, alta ativação em células da imunidade inata, diminuição de células T e B virgens, superexpressão de interferons I e III, detecção de monócitos não clássicos, frequência alterada de células B ativadas e de células B duplamente negativas, células TCD4 secretoras de IL-4 e IL-6 e uma redução significativa das células dendríticas convencionais, níveis de cortisol abaixo do esperado, presença de autoanticorpos para alguns receptores específicos em casos graves e voltados para órgãos, tecidos e imunomoduladores em casos leves, respostas imunes ineficientes, baixo índice basal de IgG, níveis baixos de domínios de ligação específica de células B de memória, baixos níveis de IgG do nucleocapsídeo e baixos picos de IgG específico	Rejeição celular aguda em pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado
Sistema Gastrointestinal	-	Dificuldade de deglutição
Sistema Tegumentar	-	Erupções cutâneas
Sistema Musculoesquelético	-	Rabdomiólise, lesão muscular esquelética e miopatia
Região Ocular	-	Conjuntivite, retinopatia, síndrome de derrame uveal e neurite óptica
Sistema Hepático	-	Níveis elevados de transaminases sanguíneas, necrose hemorrágica centzonal e hepatite

CONCLUSÃO

Neste trabalho podemos ver que existem muitas sequelas potencialmente associadas à infecção pelo SARS-CoV-2. Ao realizar a busca por sequelas deixadas pela influenza, também notamos o amplo leque de afecções associadas ao pós-infecção. Cruzando os dados podemos ver algumas coincidências, mostrando que vírus respiratórios, mesmo que diferentes, podem deixar sequelas muito semelhantes. Esta observação é um alerta para a necessidade de seguimento dos pacientes que sofreram infecções do trato respiratório superior (o que inclui especialmente a infecção por SARS-CoV-2), pois diversos tipos virais que infectam os mesmos compartimentos, parecem poder provocar sequelas graves, muitas vezes negligenciadas, e também muito parecidas. O conhecimento da necessidade de seguimento dos pacientes é de extrema importância, pois sabendo as possíveis sequelas de uma exposição viral longa em um determinado sistema, é possível mitigar os seus efeitos tratando sintomas nos primeiros sinais da sua possível existência, e minimizando o estabelecimento de sequelas mais graves ou permanentes. Em resumo, a percepção desta situação justifica o estudo aqui proposto.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Pan American Health Organization. Histórico da pandemia de COVID-19 [Internet]. [place unknown]; [entre 2020 e 2023] [cited 2023 Sep 19]. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
- [2] Ministério da Saúde. Sintomas [Internet]. [place unknown]; 2021 Apr 08 [cited 2023 Sep 19]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>
- [3] Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações - PNI [Internet]. [place unknown]; 2023 [cited 2023 Sep 19]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/pni>
- [4] Santana André Vinícius, Fontana Andrea Daiane, Pitta Fabio. Reabilitação pulmonar pós-COVID-19. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2021 Feb 24 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210034>. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/nXKFpxSjzHpgw8893y77c6L/?lang=pt#>
- [5] Nalbandian Ani, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z#article-info>
- [6] Chopra Vineet, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.7326/M20-5661>. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-5661>
- [7] Martin-Villares Cristina, et al. Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 Aug 04 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06220-3>. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-020-06220-3#citeas>
- [8] Bragatto Marina Guimarães, et al. Estudo das sequelas neuroanatômicas associadas à Síndrome Pós-COVID-19. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* [Internet]. 2021 Dec 11 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.25248/reas.e8759.2021>. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8759>
- [9] Patell Rushad, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1182/blood.2020007938>. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/136/11/1342/461763/Postdischarge-thrombosis-and-hemorrhage-in>
- [10] Roberts Lara N., et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1182/blood.2020008086>. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/136/11/1347/461692/Postdischarge-venous-thromboembolism-following>

- [11] Salisbury Richard, et al. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Advances* [Internet]. 2020 Dec 16 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003349>. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/24/6230/474700/Incidence-of-symptomatic-image-confirmed-venous>
- [12] Engelen M.M., et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalisation. *ISTH Congress Abstracts* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 19]; Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/incidence-of-venous-thromboembolism-in-patients-discharged-after-covid-19-hospitalisation/>.
- [13] Pretorius Etheresia, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovascular Diabetology* [Internet]. 2021 Aug 23 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7>. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-021-01359-7>
- [14] Kubánková Markéta, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophysical Journal* [Internet]. 2021 Jun 20 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.025>. Available from: [https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495\(21\)00454-9](https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495(21)00454-9)
- [15] Puntmann Valentina O., et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* [Internet]. 2020 Jul 27 [cited 2023 Sep 19]; DOI [10.1001/jamacardio.2020.3557](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2768916>
- [16] Rajpal Saurabh, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiology* [Internet]. 2020 Sep 11 [cited 2023 Sep 19]; DOI [10.1001/jamacardio.2020.4916](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2770645>
- [17] Mazza Mario Gennaro, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120316068?via%3Dihub>
- [18] Arnold David T, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* [Internet]. 2020 Nov 10 [cited 2023 Sep 19]; DOI [10.1136/thoraxjnl-2020-215818](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818). Available from: <https://thorax.bmj.com/content/76/4/399>
- [19] Garrigues Eve, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 Aug 24 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30562-4/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30562-4/fulltext)

- [20] Heneka Michael T., et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research & Therapy* [Internet]. 2020 Jun 04 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-020-00640-3>
- [21] Kaseda Erin T., Levine Andrew J. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *The Clinical Neuropsychologist* [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894>. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13854046.2020.1811894?journalCode=ntcn20>
- [22] Ritchie Karen, et al. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?. *Brain Communications* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>. Available from: <https://academic.oup.com/braincomms/article/2/2/fcaa069/5848404?login=false>
- [23] Cummings Matthew J, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet Journal* [Internet]. 2020 May 19 [cited 2023 Sep 19]; DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31189-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31189-2/fulltext)
- [24] Gupta Shruti, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2023 Sep 19]; DOI [10.1001/jamainternmed.2020.3596](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2768602>
- [25] Robbins-Juarez Shelief Y., et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CLINICAL RESEARCH* [Internet]. 2020 Jun 24 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>. Available from: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(20\)31336-X/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(20)31336-X/fulltext)
- [26] Stevens Jacob S., et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLOS ONE* [Internet]. 2020 Dec 28 [cited 2023 Sep 19]; DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244131>. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0244131>
- [27] Suwanwongse Kulachanya, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020 Jul 24 [cited 2023 Sep 21]; DOI <https://doi.org/10.1002/jmv.26339>. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26339>
- [28] Brancatella Alessandro, et al. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2020 May 21 [cited 2023 Sep 21]; DOI <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/7/2367/5838793?login=false>
- [29] Ruggeri Rosaria Maddalena, et al. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones* [Internet]. 2020 Jul 16 [cited 2023 Sep 21]; DOI <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00230-w>. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42000-020-00230-w#citeas>

- [30] Mateu-Salat M., et al. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 2020 Jul 19 [cited 2023 Sep 21]; DOI <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01366-7>. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-020-01366-7>
- [31] Davis Hannah E., et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2023 Jan 13 [cited 2023 Sep 21]; DOI <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00846-2>
- [32] Ding Ting, et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2021 Mar 19 [cited 2023 Sep 21]; DOI <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635255>. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.635255/full>
- [33] Sharp Gemma C, et al. The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. *International Journal of Epidemiology* [Internet]. 2022 Jun 03 [cited 2023 Sep 21]; DOI <https://doi.org/10.1093/ije/dyab239>. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/51/3/691/6447179?login=false>
- [34] Kresch Eliyahu, et al. COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. *The World Journal of Men's Health* [Internet]. 2021 May 07 [cited 2023 Sep 21]; DOI <https://doi.org/10.5534/wjmh.210055>. Available from: <https://wjmh.org/DOIx.php?id=10.5534/wjmh.210055>
- [35] Maleki Behzad Hajizadeh, Tartibian Bakhtyar. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction journal* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 21];161:319-331. DOI <https://doi.org/10.1530/REP-20-0382>. Available from: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/161/3/REP-20-0382.xml>
- [36] World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. [place unknown]; 2020 May 15 [cited 2023 Sep 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- [37] Harwood Rachel, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health* [Internet]. 2021 Sep 18 [cited 2023 Sep 21]; DOI [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30304-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30304-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30304-7/fulltext)
- [38] Zhou Yadi, et al. A comprehensive SARS-CoV-2–human protein–protein interactome reveals COVID-19 pathobiology and potential host therapeutic targets. *Nature Biotechnology* [Internet]. 2022 Oct 10 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01474-0>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41587-022-01474-0>

- [39] Glynne Paul, et al. Long COVID following Mild SARS-CoV-2 Infection: Characteristic T Cell Alterations and Response to Antihistamines. *Journal of Investigative Medicine* [Internet]. 2023 May 25 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002051>. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1136/jim-2021-002051>
- [40] Klein Jon, et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *MedRxiv* [Internet]. 2022 Aug 10 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1101/2022.08.09.22278592>. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.09.22278592v1>
- [41] Phetsouphanh Chansavath, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology* [Internet]. 2022 Jan 13 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41590-021-01113-x>
- [42] Arthur John M., et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLOS ONE* [Internet]. 2021 Sep 03 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016>. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257016>
- [43] Su Yapeng, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* [Internet]. 2022 Mar 03 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>. Available from: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(22\)00072-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867422000721%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)00072-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867422000721%3Fshowall%3Dtrue)
- [44] Wallukat Gerd, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *Journal of Translational Autoimmunity* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589909021000204?via%3Dihub>
- [45] Wang Eric Y., et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* [Internet]. 2021 May 19 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03631-y>
- [46] Augustin Max, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776221000995?via%3Dihub>
- [47] García-Abellán Javier, et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 is Associated with Long-term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: a Longitudinal Study. *Journal of Clinical Immunology* [Internet]. 2021 Jul 17 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01083-7>. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-021-01083-7>

- [48] Talla Aarthi, et al. Longitudinal immune dynamics of mild COVID-19 define signatures of recovery and persistence. *BioRxiv* [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.442666>. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.26.442666v3>
- [49] Hu Fengyu, et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cellular & Molecular Immunology* [Internet]. 2020 Oct 09 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00550-2>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41423-020-00550-2>
- [50] Azambuja M.I. Connections: can the 20th century coronary heart disease epidemic reveal something about the 1918 influenza lethality?. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. 2008 [cited 2023 Sep 22]; DOI <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000192>. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/qMtHbZbRGFxR8VRBNqMmkTd/?lang=en#>
- [51] Beatty Alexis L., et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Dec 22 [cited 2023 Sep 22]; DOI [10.1001/jamanetworkopen.2021.40364](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40364). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2787361>
- [52] Cossu Maria Vitória, et al. Comorbidity Burden and Suboptimal Immunological Responses to Coronavirus Disease 2019 Vaccination in People Living with Human Immunodeficiency Virus. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2023 Mar 01 [cited 2023 Oct 16]; DOI <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac286>. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/227/5/733/6633353?login=false>
- [53] Wen Gui-Ping, et al. Homologous booster immunization with an inactivated vaccine induced robust antibody response in healthcare workers: A retrospective study. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2023 Feb 03 [cited 2023 Oct 31]; DOI <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1099629>. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1099629/full>
- [54] Costa Ligia Maria Cantarino da, Merchan-Hamann Edgar. Influenza pandemics and the structure of Brazilian health care system: brief history and characterization of the scenarios. *Revista Pan-Amazônica de Saúde* [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 20]; DOI [10.5123/s2176-62232016000100002](https://doi.org/10.5123/s2176-62232016000100002). Available from: <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232016000100002>. Available from: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232016000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en#fn1
- [55] Uyeki Timothy M, et al. Influenza. *The Lancet Journal* [Internet]. 2022 Aug 27 [cited 2023 Nov 20];400:693-706. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00982-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00982-5). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00982-5/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00982-5/fulltext#articleInformation)
- [56] Demir Sevliya Öcal, et al. Influenza A (H1N1)-associated severe complications; hemolytic uremic syndrome, myocarditis, acute necrotizing encephalopathy. *The Journal of Infection in Developing Countries* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 21]; DOI

<https://doi.org/10.3855/jidc.10049>. Available from:
<https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32032028>

[57] Baltagi Sirine A, et al. Neurological sequelae of 2009 influenza A (H1N1) in children: A case series observed during a pandemic*. *Pediatric Critical Care Medicine* [Internet]. 2010 [cited 2023 Nov 21]; DOI 10.1097/PCC.0b013e3181cf4652. Available from:
https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2010/03000/Assessment_of_cardiac_output_in_children_A.2.aspx?casa_token=NR_yfSeBbuYAAAAA:HUjt7kRNbMv7uAsc5P4cLG-1tdR2wJUVf6nlQ3_IDozNtbaWltUGAbh-vpsy7bcySVw9A0ttmC5E3SSry3U1UU_QqvgNtw

[58] Surana Pinki, et al. Neurological complications of pandemic influenza A H1N1 2009 infection: European case series and review. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 2011 Jan 14 [cited 2023 Dec 4]; DOI <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1392-3>. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-010-1392-3#citeas>

[59] Hékimian Guillaume, et al. When the heart gets the flu: Fulminant influenza B myocarditis: A case-series report and review of the literature. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2018 Jun 09 [cited 2023 Nov 24]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.06.001>. Available from:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944118303174?casa_token=pRKPI0075XsAAAAA:Wfb_VIcrU0G5MVT1nPvNRfanHLZi9B_raGU_xParzPQt_SpcgccfCSK04kIxE-Sq2-TyCmN28KE

[60] Sellers Subhashini A., et al. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and Other Respiratory Viruses* [Internet]. 2017 Jul 26 [cited 2023 Nov 29]; DOI <https://doi.org/10.1111/irv.12470>. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/irv.12470>

[61] Stefano George B. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. *Medical Science Monitor* [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2023 Dec 4]; DOI 10.12659/MSM.931447. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7924007/>.

[62] Iosifescu Andrei L., et al. New-onset and persistent neurological and psychiatric sequelae of COVID-19 compared to influenza: A retrospective cohort study in a large New York City healthcare network. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* [Internet]. 2022 Jun 15 [cited 2023 Dec 4]; DOI <https://doi.org/10.1002/mpr.1914>. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mpr.1914>

[63] Baskett William I, et al. COVID-Specific Long-term Sequelae in Comparison to Common Viral Respiratory Infections: An Analysis of 17 487 Infected Adult Patients. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Dec 21 [cited 2023 Dec 4]; DOI <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac683>. Available from:
<https://academic.oup.com/ofid/article/10/1/ofac683/6953331?login=false>