



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Avaliação da prevalência e características de sintomas prolongados
pós COVID-19 no município de Porto Alegre**

João Gabriel Flores da Rocha

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Gonçalves

Porto Alegre, maio de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

da Rocha, João Gabriel Flores
Avaliação da prevalência e características de
sintomas prolongados pós COVID-19 no município de
Porto Alegre / João Gabriel Flores da Rocha. -- 2023.
103 f.
Orientador: Marcelo Rodrigues Gonçalves.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,
2023.

1. Síndrome Pós-COVID-19 Aguda. 2. COVID-19. 3.
SARS-CoV-2. 4. Atenção Primária à Saúde. I. Gonçalves,
Marcelo Rodrigues, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Avaliação da prevalência e características de sintomas prolongados
pós COVID-19 no município de Porto Alegre**

João Gabriel Flores da Rocha

Orientador: Prof.Dr. Marcelo Rodrigues Gonçalves

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Thiago Gomes Trindade, Programa de Pós-graduação em Saúde da Família, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Roberto Nunes Umpierre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

DEDICATÓRIA

À Thaiza, fonte de amor, companheirismo, inspiração e apoio inabalável;

À Gisele, que dentre todas as sabedorias me deu as maiores: o
autoconhecimento e a compaixão;

Ao Reinaldo*: Seu filho encontrou amor e felicidade.

A todos que se dedicaram ao enfrentamento da pandemia de COVID-19.

* *In memoriam*

AGRADECIMENTOS

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS por todos seus ensinamentos.

Aos professores, médicos residentes e profissionais da UBS Santa Cecília, e em especial aos alunos que por ali passaram durante seu internato em Medicina de Família e Comunidade. Sua dedicação e competência foram inestimáveis durante os piores períodos da pandemia.

A toda a equipe do TelessaúdeRS, que me acolheu como uma segunda família e cuja paixão e dedicação ao aperfeiçoamento da APS é fonte de inspiração e orgulho.

Ao sensei Jorge Kishikawa e a todos os senpais e irmãos de espada do Instituto Niten, cujos treinamentos e sabedoria me mantêm no Caminho e servem de armas e armadura para enfrentar as batalhas mais difíceis.

Aos amigos e colegas de mestrado Rodrigo Tolio e George Mantese, sempre companheiros e aplicados no avanço do conhecimento e da telemedicina.

À Fabiana Carvalho, cuja experiência em pesquisa e disposição para ajudar foram fundamentais na realização deste projeto.

A todos os participantes do estudo, que se dispuseram a responder à entrevista de forma tão atenciosa.

Por fim, ao grande amigo e orientador Marcelo Gonçalves. Exemplo de médico, professor e pesquisador e companheiro de conversas sobre cinema e literatura, também foi um pilar de apoio nos momentos de maior dificuldade.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	8
1. APRESENTAÇÃO	9
2. INTRODUÇÃO	10
3. REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 COVID-19	11
3.1.1 Introdução (do surgimento à pandemia)	11
3.1.2 O SARS-CoV-2 e a COVID-19	13
3.1.3 Epidemiologia	16
3.2 Condições pós COVID-19	20
3.2.1 Primeiros relatos e reconhecimento	20
3.2.2 Terminologia e definição	22
3.2.3 Manifestações clínicas	23
3.2.4 Prevalência	26
3.2.5 Fatores de Risco	30
3.2.6 Vacinação e condições pós COVID-19	31
3.2.7 Tratamento	33
3.2.8 Impacto global	34
3.2.9 Perspectivas	36
3.3 Conclusão	39
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

ABREVIATURAS E SIGLAS

APS - Atenção Primária à Saúde

CDC - Centro para Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention*)

COVID-19 - Doença por coronavírus 2019 (coronavirus disease 2019)

IC - Intervalo de confiança

II - Intervalo de incerteza

IIQ - Intervalo interquartil

MERS-CoV - Coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*)

MS - Ministério da Saúde

NIH - National Institute of Health

NHS - National Health System

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde

PASC - sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2 (*post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*)

PHEIC - Emergência de saúde pública de âmbito internacional (*Public Health Emergency of International Concern*)

RC - Razão de chances

SARS-CoV - Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*)

SRAG - Síndrome respiratória aguda grave

VOC - Variante de atenção (*variant of concern*)

VOI - Variante de interesse (*variant of interest*)

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Avaliação da prevalência e características de sintomas prolongados pós COVID-19 no município de Porto Alegre”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 30 de Maio de 2023. É composta de uma análise acerca do conhecimento médico-científico disponível sobre as novas entidades clínicas denominadas condições pós COVID-19 e o artigo resultante de um estudo a respeito conduzido na cidade de Porto Alegre (RS). O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos e incluem tabelas, figuras, instrumentos e formulários utilizados e documento de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

INTRODUÇÃO

No ano de 2020 o mundo se deparou com o surgimento de uma nova doença de etiologia viral, a COVID-19. Causada pelo vírus SARS-CoV-2, de manifestações majoritariamente respiratórias, potencial de evolução para quadros graves e alta transmissibilidade, esta doença rapidamente disseminou-se pelo globo, atingindo status de pandemia declarada pela Organização Mundial da Saúde.

Apesar de que a maioria dos indivíduos que contraíam a doença apresentava quadros agudos leves e autolimitados, uma parcela destes relatava persistir com uma gama de sintomas multiorgânicos e heterogêneos por semanas a meses após a infecção. Incluindo queixas como perda de memória, dificuldades de concentração e raciocínio, dispneia, fadiga e dores osteomusculares, passaram a ser conhecidas coletivamente como (entre outros termos) COVID longa, sequelas pós agudas da COVID-19 ou condições pós COVID-19.

Os estudos que objetivaram investigar esta nova entidade clínica demonstraram ampla variação em sua prevalência, características e duração, especialmente entre diferentes populações avaliadas. Considerando a literatura disponível até o momento, mostra-se necessário um levantamento de dados a respeito em nosso meio, particularmente após implementação da vacinação e queda da morbimortalidade geral associada à COVID-19, visando melhor compreensão e conscientização para pacientes, profissionais da assistência e gestores de saúde.

REVISÃO DE LITERATURA

3.1. COVID-19

3.1.1 Introdução (do surgimento à pandemia)

Em dezembro de 2019 uma série crescente de casos de pneumonia de etiologia desconhecida passou a ocorrer na cidade de Wuhan, situada na província chinesa de Hubei. Investigações epidemiológicas iniciais apontavam para uma zoonose originada de animais silvestres comercializados em mercados locais, particularmente o mercado Huanan (1–3). Concomitantemente ao aumento do número de casos suspeitos, também se observou uma tendência expressiva do uso de termos relacionados à doença na WeChat, principal rede social chinesa. Estudos retrospectivos demonstraram, posteriormente, que esta tendência já era observada semanas antes dos primeiros relatos de casos (4,5). Uma declaração à mídia por parte de autoridades sanitárias levou o escritório local da Organização Mundial de Saúde a emitir alerta internacional e iniciar investigações a respeito no dia 31 de dezembro de 2019 (6–8). Esta é a data em que a doença posteriormente nomeada COVID-19 despertou o interesse de órgãos internacionais como a já mencionada OMS e o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA (7,9).

Em janeiro de 2020 Huang e colaboradores isolaram um novo beta coronavírus de 41 pacientes hospitalizados pela doença, identificando-o como seu agente etiológico (10). O vírus, inicialmente denominado 2019-nCoV (posteriormente SARS-CoV-2), demonstrou apresentar similaridades genéticas com o SARS-CoV (causador da epidemia de síndrome respiratória aguda grave de 2002-2004) e com o MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do oriente médio) (1,11–13). O vírus identificado

também foi isolado de amostras previamente coletadas dos mercados de Wuhan, fortalecendo a hipótese de uma zoonose. Durante o mês de janeiro também foram notificados os primeiros óbitos pela doença, bem como os primeiros casos internacionais (na Tailândia e Japão) (8,14–17).

Embora até então não houvesse indícios claros ou documentação de transmissão pessoa a pessoa, experiências prévias com patógenos respiratórios e a confirmação da doença em pacientes que não frequentaram os mercados de frutos do mar e animais silvestres de Wuhan alertou autoridades sanitárias para esta possibilidade. Adicionalmente, estudos de modelagem apontavam para uma possível subnotificação da doença, e um consequente número real de casos muito superior ao relatado pelas autoridades sanitárias chinesas até então (18,19). Isto levou à implementação de medidas de monitorização de contatos dos casos confirmados e triagem de viajantes oriundos da área de Wuhan em aeroportos internacionais, bem como as primeiras recomendações da OMS para o uso de máscaras em contextos comunitários (20,21).

Ao final do mês de janeiro de 2021, casos de doença pelo novo coronavírus já haviam sido confirmados em 18 países além da China, sendo que 4 destes (Alemanha, Japão, EUA e Vietnã) apresentavam transmissão pessoa a pessoa documentada (7,22–24). Após reunião com comitê emergencial o diretor-geral da OMS declarou a doença causada pelo novo coronavírus uma Emergência de Saúde Pública de âmbito Internacional (*Public Health Emergency of International Concern*, ou PHEIC), desencadeando alertas para medidas de preparo e contingência, tanto por parte dos setores europeu e africano da OMS quanto pela Organização Pan-Americana de Saúde (7,25–27).

A doença causada pelo novo coronavírus foi então denominada COVID-19 em 11 de fevereiro de 2020. Na ocasião, o total de casos confirmados já havia ultrapassado 43 mil (sendo 393 fora da China), com mais de 1000 óbitos. Os esforços internacionais de resposta coordenados pela OMS incluíam então direcionamento de recursos para o desenvolvimento de uma vacina, identificação de possíveis tratamentos, distribuição de testes diagnósticos, treinamento de equipes e profissionais de saúde e orientações à população sobre as medidas não farmacológicas para controle do vírus, particularmente o uso de máscaras, lavagem frequente das mãos e distanciamento social (28–30). No dia 26 do mesmo mês foi confirmado o primeiro caso no Brasil: um homem de 61 anos proveniente da Itália (31).

Em 11 de março de 2020, com mais de 118 mil casos confirmados e 4291 óbitos em 114 países, a COVID-19 foi declarada uma pandemia pela OMS e, no dia 20 do mesmo mês, o Ministério da Saúde declarou estado de transmissão comunitária do vírus em todo o território nacional (32–34).

3.1.2 O SARS-CoV-2 e a COVID-19

A COVID-19 (abreviação de *coronavirus disease 2019*) é a denominação dada à doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (28). Este faz parte da família dos coronavírus, importantes patógenos humanos e animais causadores de doenças que variam desde infecções assintomáticas, resfriados comuns até a síndrome respiratória aguda grave (SRAG ou, em inglês, *severe acute respiratory syndrome - SARS*). Fazem parte da mesma família o primeiro SARS-CoV e o MERS-CoV, causadores da primeira pandemia de SARS de 2002-2004 e da síndrome respiratória do oriente médio, respectivamente (11,13,35).

A principal forma de transmissão do SARS-CoV-2 é por via respiratória direta pessoa a pessoa. Ocorre geralmente durante contato próximo por meio de gotículas respiratórias, quando o vírus liberado por uma pessoa infectada (ao tossir, falar, respirar ou espirrar, por exemplo) é inalado por outros indivíduos, podendo os infectar caso tenha contato com membranas mucosas. Evidências também apontam para um importante papel da transmissão via partículas aerossolizadas, que podem se deslocar por longas distâncias e permanecer no ambiente mesmo após a saída da pessoa infectada, especialmente em locais fechados e mal ventilados (ao contrário das gotículas respiratórias, que normalmente não viajam mais de 2 metros e tendem a se depositar nas superfícies) (36–39). A transmissão via fômites (a partir do contato com uma superfície infectada seguido de contato com membranas mucosas), embora presumida, não aparenta ser uma rota comum de infecção (36).

Embora possa ocorrer durante infecções assintomáticas ou período pré-sintomático, considera-se que a fase de maior transmissibilidade é durante os primeiros 7 a 10 dias da doença (40–43).

Como os demais vírus, o SARS-CoV-2 evoluiu ao longo do tempo. Apesar da maioria das mutações genômicas não trazer impactos significativos na função viral, algumas levam a mudanças na sua transmissibilidade, manifestações clínicas, risco de evolução para quadros graves ou respostas a vacinas e tratamentos, bem como novos picos de casos. A monitorização dessas mutações levou a OMS (em conjunto com instituições de pesquisa, redes de especialistas e autoridades sanitárias internacionais) à denominação das chamadas variantes de interesse e variantes de atenção (*variants of interest* e *variants of concern*, ou VOI e VOC, em inglês), nomeadas com letras do alfabeto grego. Até o momento as VOCs são: Alfa (identificada no Reino Unido em

setembro de 2020), Beta (África do Sul, maio de 2020), Gama (Brasil, novembro de 2020), Delta (Índia, outubro de 2020) e Ômicron (múltiplos países, novembro de 2021), a principal variante em circulação na ocasião da redação desta dissertação e o foco do seu estudo (44).

A COVID-19 possui amplo espectro clínico abrangendo desde infecções assintomáticas até quadros graves cursando com SRAG e disfunção orgânica múltipla. Todavia, usualmente se manifesta como uma doença de vias aéreas leve clinicamente indistinguível das causadas por outros patógenos virais. Os principais sintomas relatados em estudos de casos iniciais incluem febre, tosse, dor de garganta, cefaleia, fadiga, mialgia e dispneia, além de disfunções olfativas e gustativas (como ageusia, disgeusia e anosmia). Sintomas não respiratórios (como conjuntivite, sintomas gastrointestinais e dermatológicos), apesar de menos comuns, também foram documentados (10,12,45,46). Estudos observacionais mais recentes demonstraram uma alteração no padrão de manifestações clínicas em infecções pelas variantes gama, delta e especialmente ômicron, apresentando sintomas mais leves e restritos a vias aéreas superiores, bem como menor incidência de alterações olfativas e gustativas (47–49).

Dados de vigilância e séries de casos de COVID-19 dos primeiros meses da pandemia demonstraram que, de todos os pacientes que desenvolviam a doença, cerca de 80% apresentavam quadros leves a moderados, 15% quadros graves e 5% críticos, com uma taxa de letalidade inicial de 2,3 a 5% (45,46). Similarmente às mudanças em manifestações clínicas, evidências sugerem que a COVID-19 causada pela variante ômicron está associada a quadros mais leves e com menor risco de evolução para quadros graves (47,50,51).

3.1.3 COVID-19: Epidemiologia

Até novembro de 2022, segundo dados da Organização Mundial da Saúde, mais de 630 milhões de casos e 6,6 milhões de óbitos por COVID-19 foram confirmados globalmente (52). Cabe salientar que estes números subestimam o impacto real da doença, visto que apenas uma fração das infecções é devidamente diagnosticada, testada e notificada. Estudos de soroprevalência sugerem que o número real de indivíduos expostos ao SARS-CoV-2 seja até 10 vezes maior que o notificado (53–55). Um estudo colaborativo publicado em abril de 2022, que analisou múltiplos bancos de dados internacionais para estimar o total de casos cumulativos de COVID-19 (incluindo subnotificações), sugeriu que, até novembro de 2021 (antes da disseminação da variante ômicron), mais de 40% da população mundial já havia tido contato com o vírus (56).

A evolução de casos notificados e óbitos pode ser verificada no gráfico 1.

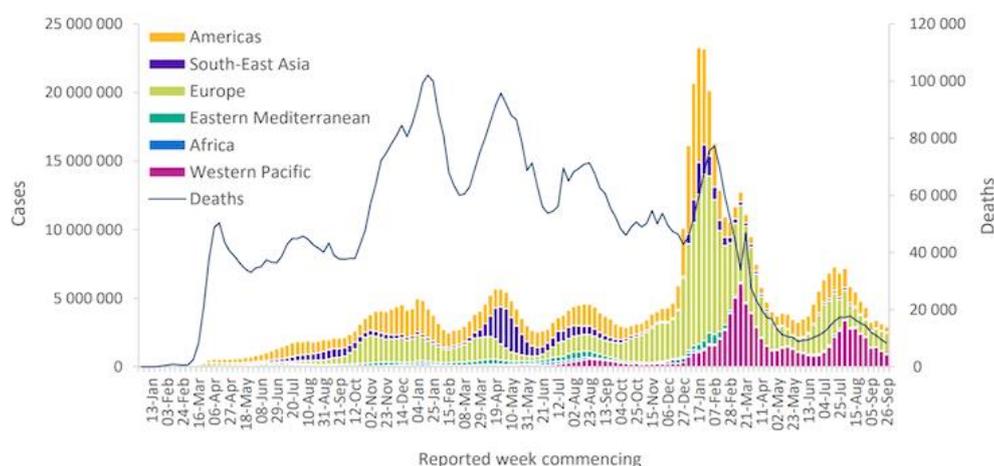


Gráfico 1 - Evolução de casos confirmados (por região global) e óbitos por COVID-19, de janeiro de 2020 a setembro de 2022.

Adaptado de World Health Organization (52)

Segundo dados do Ministério da Saúde mais de 35 milhões de casos foram

confirmados no Brasil até o final de 2022, que causaram mais de 690 mil óbitos. A taxa de incidência e mortalidade foi de, respectivamente, 16.908 e 328,7 para cada 100 mil habitantes.



Gráfico 2 - Evolução de casos novos de COVID-19 no Brasil. Adaptado de Covid-19 Casos e Óbitos, Ministério da Saúde, atualizado em 08/12/2022.



Gráfico 3 - Evolução de óbitos por COVID-19 no Brasil. Adaptado de Covid-19 Casos e Óbitos, Ministério da Saúde, atualizado em 08/12/2022

Região	População	Casos Novos	Casos Acumulados	Casos Acumulados 100mi	Óbitos Novos	Óbitos Acumulados	Óbitos Acumulados 100mi
Totais	210.147.125	33.935	35.531.716	16.908	100	690.677	329
Sul	29.975.984	6.135	7.511.263	25.058	12	109.347	365
Centro-Oeste	16.297.074	3.421	4.040.406	24.792	4	65.314	401
Sudeste	88.371.433	15.637	14.104.053	15.960	63	331.680	375
Norte	18.430.980	1.523	2.806.884	15.229	7	51.296	278
Nordeste	57.071.654	7.219	7.069.110	12.386	14	133.040	233

Tabela 1 - Casos e óbitos devidos à COVID-19 por região brasileira. Adaptado de Covid-19 Casos e Óbitos, Ministério da Saúde, atualizado em 08/12/2022

A Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul registrou, até o final de 2022, mais de 2 milhões e 800 mil casos confirmados e 41 mil óbitos, resultando em taxas de incidência e mortalidade de 24.633 e 363,3 a cada 100 mil habitantes, respectivamente.



Gráfico 4 - Evolução de casos confirmados de COVID-19 no Rio Grande do Sul. Adaptado de SES/RS - Coronavírus, atualizado em 10/12/2022.



Gráfico 5 - Evolução de óbitos por COVID-19 no Rio Grande do Sul. Adaptado de SES/RS - Coronavírus, atualizado em 10/12/2022.

A análise dos gráficos de casos confirmados e óbitos no Brasil e Rio Grande do Sul nos permite identificar o padrão em “ondas” das infecções por SARS-Cov-2. Dentre estas, destacam-se três principais. A primeira, iniciada em março de 2020, marca o início da COVID-19 no Brasil e é causada pela cepa original de SARS-CoV-2. A segunda, com início em novembro de 2020 e predominantemente composta pela variante delta, causou o maior impacto à população brasileira pela sua longa duração, elevado número de casos novos diários e, especialmente, alto número de óbitos. Apesar da variante delta não estar ligada a quadros mais graves (57), dados sugerem

que a alta mortalidade observada durante esta onda no Brasil foi impulsionada especialmente pela supersaturação do sistema de saúde brasileiro (como falta de capacidade de atendimento, sobrecarga de profissionais e esgotamento de leitos e recursos) que ainda sofria com o impacto da onda anterior (58,59).

A terceira onda, iniciada em janeiro de 2022 e causada pelo surgimento da variante ômicron, apresentou o maior pico de casos registrado até o momento (atingindo uma média móvel de mais de 20 mil casos notificados por data de início dos sintomas no Rio Grande do Sul). Todavia, este aumento de casos não se refletiu em um aumento proporcional nos óbitos comparativamente às ondas anteriores. Dados sugerem que isto se deve a, além do impacto da vacinação, uma menor possibilidade da doença causada pela variante ômicron evoluir para quadros graves (47,50,51,60,61).

3.2 Condições pós-COVID-19

3.2.1 Primeiros relatos e reconhecimento

No mês de março de 2020, em redes sociais como Twitter e Facebook, começaram a surgir relatos pessoais de indivíduos que seguiam sofrendo com diversos sintomas semanas após quadro agudo leve de COVID-19. Estas pessoas passaram então a se organizar em grupos para dividir suas experiências e trocar ideias sobre como lidar com sintomas que por vezes eram incapacitantes e até então não reconhecidos pela comunidade médica internacional, denominando a si mesmos *long haulers* (termo em inglês originalmente usado para caminhões que fazem transportes de longa distância) e cunhando o termo *long COVID*, ou COVID longa. Este foi, possivelmente, o primeiro registro de uma entidade clínica reconhecida e nomeada por

pacientes através de redes sociais antes da comunidade médica e científica (62,63).

Em 5 de maio do mesmo ano o British Medical Journal publicou o relato de Paul Garner, um professor de doenças infecciosas da Escola de Medicina Tropical de Liverpool, que estava há mais de 7 semanas sofrendo com “uma montanha-russa de mal-estar geral, emoções extremas e exaustão absoluta” após um quadro de COVID-19 considerado leve. Em seu relato, Garner descreveu um quadro flutuante caracterizado por períodos de melhora e piora significativa, composto por sintomas variados que incluíam taquicardia, mialgias, intolerância ao exercício, dispnéia intensa, prejuízo na concentração e raciocínio, aperto no peito, tinido, vertigens e dor torácica, frequentemente se manifestando de forma alternada (64,65).

O relato de Garner, além de despertar o interesse da comunidade médica e científica internacional sobre o assunto, também teve papel importante para ajudar os demais *long haulers*. Estes, que até então frequentemente tinham seu sofrimento minimizado ou até menosprezado por demais pessoas (incluindo profissionais de saúde a quem buscavam assistência), viram no relato uma validação e reconhecimento de que o que estavam sentindo de fato existia (66).

A seguir, em 11 de maio de 2020, uma equipe totalmente formada por pacientes publicou a primeira pesquisa sobre sintomas prolongados, com mais de 60 queixas descritas que frequentemente apresentavam padrão cíclico e duração de mais de 50 dias (67). Em junho, dados provenientes do COVID Symptom Study App (aplicativo de celular criado pelo Kings College de Londres que permite que pacientes relatem seus sintomas) sugeriam que 1 em cada 10 pacientes persistia com sintomas 3 semanas após o quadro agudo (68). Em julho Carfi (e colaboradores) publicou o primeiro estudo prospectivo que acompanhou pacientes após hospitalização por COVID-19 na Itália.

Destes, 87,4% seguiam com no mínimo 1 sintoma após uma média de 60 dias (69). Desde então houve um crescente interesse a respeito da chamada COVID longa por parte da população mundial, profissionais de saúde, pesquisadores e autoridades, que até hoje trabalham para estudar suas características, manifestações, prevalência, impacto e possíveis tratamentos.

3.2.2 Terminologia e definição

Como relatado previamente, por ser uma entidade clínica primeiramente reconhecida e nomeada por pacientes, múltiplos termos foram cunhados e difundidos (tanto pelo público leigo quanto por pesquisadores da área). Estes incluem COVID longa, síndrome pós-COVID, COVID-19 crônica, COVID-19 pós-aguda ou PASC (acrônimo para *post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*, ou sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2) (70–72). Adicionalmente, até o momento não há critérios diagnósticos estabelecidos para esta condição.

Em outubro de 2021 a OMS, por meio de consenso realizado por método Delphi com pacientes, médicos e pesquisadores, propôs a denominação “condição pós COVID-19” e uma definição de caso: A condição pós COVID-19 ocorre em indivíduos com histórico de infecção por SARS-CoV-2 provável ou confirmada, geralmente em 3 meses do início dos sintomas de COVID-19, que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, dispneia, disfunção cognitiva, entre outros, e geralmente apresentam impacto em atividades diárias. Os sintomas podem ter início após a recuperação de episódio agudo de COVID-19 ou persistirem após quadro inicial. Os sintomas também podem ser flutuantes ou reincidir ao longo do tempo (73).

A mesma terminologia e uma definição similar foi adotada pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nos EUA, porém eventualmente abreviada para PCC (*post COVID condition*) (74). No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) e o Royal College of General Practitioners (RCGP) usam o termo síndrome pós-COVID-19 (75). No Brasil, o Ministério da Saúde adotou a terminologia e definição de caso propostas pela OMS (76). Visto isto, foi optado pela utilização do mesmo termo.

3.2.3 Manifestações clínicas

As condições pós COVID-19 englobam um amplo espectro de manifestações clínicas que acometem múltiplos órgãos e sistemas, fato que dificulta sua caracterização e definição. Os pacientes acometidos podem apresentar sintomas físicos (como dispneia, fadiga, dor torácica ou tosse), cognitivos (como prejuízo na memória, raciocínio e concentração) ou psicológicos (como depressão, ansiedade ou sintomas de transtorno do estresse pós-traumático).

Uma revisão sistemática com metanálise realizada por Lopez-Leon e colaboradores, que incluiu 15 estudos publicados até o dia primeiro de janeiro de 2021 e foi publicada na revista Nature em 09 de agosto do mesmo ano, estimou a prevalência de 55 sintomas presentes 14 a 110 dias após a infecção. Entre estes, os mais prevalentes foram fadiga (58%, IC 95% 42-73), cefaleia (44%, IC 95% 13-78), déficit de atenção (27%, IC 95% 19-36), alopecia (25%, IC 95% 17-34) e dispneia (24%, IC 95% 14-36). Outros sintomas relatados foram associados a função pulmonar (tosse, desconforto torácico, redução da capacidade de difusão pulmonar, apneia do sono e fibrose pulmonar), cardiovascular (arritmias, miocardite), neurológica (demência,

depressão, transtorno de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo) e inespecíficos como zumbido e sudorese noturna (77).

Outra revisão sistemática de Nasserie (et al.), que incluiu 45 estudos publicados entre 01/01/2020 a 11/03/2021 com pacientes que apresentaram sintomas persistentes por pelo menos 60 dias após o início do quadro (diagnóstico, início dos sintomas ou hospitalização) ou 30 dias após remissão do quadro agudo, identificou 84 sintomas ou sinais diferentes. Os mais frequentemente relatados foram dispneia (26 estudos, frequência média 36%, intervalo interquartil [IIQ] 27,6-50), fadiga ou exaustão (25 estudos, frequência média 40%, IIQ 31-57) e prejuízo no sono ou insônia (8 estudos, média 29,4%, IIQ 24,4-33). Os autores chamaram a atenção para a heterogeneidade dos estudos incluídos (com ampla variação de desenhos, qualidade, amostras, tempo de acompanhamento e definição de desfechos) e necessidade de novos estudos de maior qualidade e padronização para uma adequada avaliação da condição. Também vale notar que, dos 45 estudos incluídos, somente 3 tiveram seguimento por mais de 3 meses (78).

Uma terceira revisão sistemática, realizada por Groff e colaboradores, analisou 57 estudos que avaliaram, além de sinais e sintomas clínicos, alterações radiológicas e laboratoriais pós COVID-19. As sequelas mais frequentes foram alterações em exame de imagem pulmonar (mediana 62,2%, IIQ 45,8-76,5), dificuldade de concentração (mediana 23,8%, IIQ 20,4-25,9), transtorno de ansiedade generalizada (mediana 29,6%, IIQ 14-44), déficits funcionais gerais (mediana 44%, IIQ 23,4-62,6) e fadiga ou fraqueza muscular (mediana 37,5%, IIQ 25,4-54,5), além de sintomas cardíacos, dermatológicos, digestivos, e otorrinolaringológicos. Assim como nas revisões previamente descritas, os autores chamaram atenção para a limitação da análise

especialmente devido à heterogeneidade dos estudos e ausência de consenso sobre a definição das condições pós COVID-19 (79).

A maior parte dos estudos individuais publicados e incluídos nas referidas revisões analisou os sintomas de forma individual (ou por contagem de sintomas) (80–89). Todavia, frente à multiplicidade de manifestações e à medida que a experiência clínica com pacientes acometidos pelas condições pós COVID-19 aumentou, alguns autores propuseram sua organização em clusters de sintomas (ou seja, agrupamentos de sintomas relacionados ou associados a sistema ou órgão específico).

Sob esta hipótese, Kenny e colaboradores realizaram uma coorte prospectiva que incluiu 233 pacientes com sintomas persistentes por mais de 4 semanas após COVID-19 confirmada. Por meio de análise por correspondência múltipla e agrupamento hierárquico (uma técnica analítica exploratória que objetiva identificar grupos homogêneos em condições fenotipicamente heterogêneas) os autores identificaram 3 principais clusters de sintomas: O primeiro composto majoritariamente por queixas de natureza álgica (particularmente artralguas, mialgias e cefaleia), o segundo por queixas cardiovasculares (como dor torácica, dispneia e palpitações) e o terceiro pelos demais sintomas, inespecíficos e menos frequentes que os dos dois primeiros. Os autores também observaram que pacientes com os clusters 1 e 2 apresentaram comprometimento funcional maior que os do cluster 3 (demonstrado por maior absenteísmo laboral, maiores escores de dispneia, e menores escores de avaliação de saúde geral) (90).

Em outubro de 2022 colaboradores do grupo de COVID longo do Global Burden of Disease publicaram uma meta-regressão bayesiana e agrupamento de 54 estudos e 2 bancos de dados de registros médicos (com 1,2 milhões de indivíduos de

22 países diferentes), onde buscaram avaliar a proporção de pacientes que apresentou pelo menos 1 de 3 clusters de sintomas prolongados auto relatados (cansaço persistente com dores corporais ou oscilações de humor; problemas cognitivos; ou problemas respiratórios persistentes) por mais de 3 meses após infecção por SARS-CoV-2. Por modelagem foi estimado que 6,2% (95% de intervalo de incerteza [II], 2,4%-13,3%) dos pacientes acometidos por infecção sintomática por SARS-CoV-2 apresentaram pelo menos 1 dos 3 clusters de sintomas prolongados. Dentre estes, 51,0% (95% II, 16,9%-92,4%) apresentaram cansaço persistente com dores corporais ou oscilações de humor, 60,4% (95% II, 18,9%-89,1%) problemas respiratórios persistentes e 35,4% (95% II, 9,4%-75,1%) problemas cognitivos. Os clusters de sintomas foram mais frequentes em mulheres acima de 20 anos (10,6% [95% II, 4,3%-22,2%]) em comparação com homens acima de 20 anos (5,4% [95% II, 2,2%-11,7%]). Ambos os sexos menores de 20 anos apresentaram uma prevalência estimada de 2,8% (95% II, 0,9%-7,0%). A duração estimada dos sintomas prolongados foi de 9 meses (95% II, 7,0-12,0 meses) entre pacientes hospitalizados e 4 meses (95% II, 3,6-4,6 meses) entre pacientes não hospitalizados. De todos os pacientes acometidos, estimou-se que 15,1% (95% II, 10,3%-21,1%) continuaram apresentando sintomas após 12 meses (91).

3.2.4 Prevalência

A proporção de pacientes infectados por SARS-CoV-2 que evolui com condições pós COVID-19 varia amplamente entre os estudos publicados. Entre as principais razões disto cita-se a falta de definição clínica acurada da condição em estudo (mesmo considerando as definições propostas por órgãos como OMS, NICE e CDC), suas diversas manifestações e heterogeneidade no delineamento dos estudos

realizados (incluindo diferentes amostras e tempos de seguimento).

Entre as revisões sistemáticas já citadas (na seção de manifestações clínicas), a de Lopez-Leon (et al.), que incluiu 15 estudos definindo “COVID longa” como sintomas presentes 14 a 110 dias pós infecção, encontrou uma prevalência de 80% (IC 95% 65-92). A de Nasserie (et al.) cita que 16 dos 45 estudos incluídos, cuja maioria foi realizada com pacientes hospitalizados, relataram presença de sintomas prolongados até o final do seguimento, com uma mediana de 72,5% (IIQ, 55,0%-80,0%). Já a de Groff (et al.), com 45 estudos, encontrou uma proporção mediana de pacientes que apresentavam pelo menos uma alteração clínica pós-aguda foi de 54% (IIQ 45-69, 13 estudos) após um mês, 55% (IIQ 34,8-65,5, 38 estudos) após 2 a 5 meses e 54% (IIQ 31-67, 9 estudos) por mais de 6 meses (77–79). Uma quarta revisão sistemática realizada por pesquisadores brasileiros liderados por Cabrera Martimbianco, que incluiu 25 estudos observacionais com acompanhamento de 3 a 24 semanas após quadro agudo, encontrou uma variação de 4,7% a 80% na prevalência de sintomas prolongados (92).

Como citado previamente, a maioria dos estudos incluídos nestas revisões sistemáticas acompanhou pacientes após hospitalização por COVID-19. Todavia, estudos individuais que incluíram pacientes acometidos por quadros leves a moderados (e manejados ambulatorialmente) também mostraram que uma proporção significativa destes apresentou sintomas prolongados.

Lemhöfer (et al.) realizou um estudo transversal com 1027 pacientes após quadro leve ou moderado de COVID-19. Dentre estes, 61,9% relataram sintomas persistentes por mais de 3 meses, e 49% referiram que estes causavam restrições às suas atividades diárias (93).

Uma coorte de 958 pacientes estudada por Augustin (et al.) foi dividida em 2 grupos que foram acompanhados por 4 e 7 meses após infecção. Dentre estes, 27,8% e 34,8%, respectivamente, persistiam com sintoma ao final do acompanhamento definido (88).

Carvalho-Schneider (et al.) acompanhou 150 pacientes após COVID-19 não crítica. 68% apresentaram sintomas persistentes após 30 dias e 66% após 60 dias (82).

Nehme (et al.) acompanhou 669 pacientes após quadro de COVID-19 manejado de forma ambulatorial com reavaliações periódicas (como parte do programa COVICARE do Hospital de Genebra). Entre estes, 32% persistiam com pelo menos 1 sintoma após 30-45 dias. Uma segunda avaliação foi realizada após 7-9 meses e, dentre os 410 pacientes contatados nesta fase, 39% relataram sintomas residuais (85,94).

No Brasil, uma equipe liderada por de Miranda acompanhou 646 pacientes mensalmente por até 14 meses após quadro de COVID-19 (com manejo domiciliar, ambulatorial ou hospitalar). Destes, 50,2% apresentaram a chamada síndrome de COVID longa. A maioria dos pacientes apresentou 2-3 sintomas ao mesmo tempo. A COVID longa iniciou após infecção leve, moderada e grave em 60, 13 e 27% dos casos respectivamente, e não foi restrita a grupos etários específicos (95).

Um estudo publicado em agosto de 2022 por Ballering et al., parte do Lifelines (um estudo de coorte multidisciplinar e prospectiva que analisa a saúde e hábitos de vida da população do norte da Holanda) aplicou questionários padronizados (sobre 23 sintomas relacionados à COVID-19) a participantes da sua coorte, repetidos 24 vezes entre março de 2020 a agosto de 2021. Dos 76422 participantes da coorte que responderam aos questionários, 4231 tiveram COVID-19 e foram pareados (por sexo,

idade e tempo) com 8462 controles que não contraíram a doença. Os sintomas considerados característicos de condição pós COVID-19 (que incluíam dor torácica, dispneia, dor ao respirar, mialgias, ageusia, anosmia, parestesias, sensação de “bola” na garganta, sensação de calor e frio alternadamente, sensação de peso nos membros, cansaço geral) foram avaliados 90-150 dias após quadro agudo de COVID-19 e comparados tanto com relação à sua presença previamente à infecção (nos próprios pacientes) quanto com os controles pareados.

Os autores concluíram que em 12,7% dos pacientes os sintomas poderiam ser atribuídos à COVID-19, visto que 21,4% dos que contraíram a doença, contra 8,7% dos controles, apresentaram pelo menos um destes referidos sintomas aumentado a intensidade pelo menos moderada 90-150 dias após o diagnóstico de COVID-19 (96).

Este estudo é de particular importância pois, além de ter um grupo controle adequado, foi o primeiro (e até a redação deste documento, o único) a avaliar a presença e intensidade dos sintomas de forma sistemática antes e após a infecção.

Avaliando este corpo de evidências percebe-se a dificuldade de estimar com segurança a proporção de pacientes que irão desenvolver condições prolongadas após quadro de COVID-19. Dentre os motivos para tal podemos citar a dificuldade para definir esta condição, a paucidade de critérios clínicos objetivos para seu diagnóstico, a subjetividade de parte dos seus sintomas e a heterogeneidade das amostras e metodologias dos estudos que se propuseram a avaliar sua prevalência. Todavia, mesmo considerando as estimativas mais conservadoras podemos observar a importância clínica desta entidade clínica, especialmente tendo em vista o número de indivíduos já acometidos pela COVID-19, sua incidência atual e possibilidade de novas ondas de infecção.

3.2.5 Fatores de risco

Um estudo realizado a partir de dados coletados pelo aplicativo Covid Symptom Study App incluiu 4.182 casos confirmados de COVID-19, dentre os quais 558 (13,3%) apresentaram sintomas persistentes por mais de 28 dias, 189 (4,5%) por mais de 8 semanas e 95 (2,3%) por mais de 12 semanas. Os sintomas prolongados foram associados ao número de sintomas presentes na primeira semana de doença (especificamente cinco sintomas ou mais, com razão de chances de 3,53 (IC 95% 2,76-4,50) e idade (com aumento na razão de chances a cada decil de idade). A única comorbidade preexistente significativamente associada com os sintomas prolongados foi asma (RC 2,14, IC 95% 1,55-2,96). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos socioeconômicos (80).

Outro inquérito via telefone realizado por Tenforde e colaboradores observou que idade (com razão de chances de 2,29, intervalo de confiança 1,14-4,58 para mais de 50 anos) e presença de comorbidades preexistentes estava associado com maior chance de “não retornar a seu estado de saúde basal” após 14-21 dias de doença. Dentre as condições preexistentes, as que apresentaram associação com este desfecho foram obesidade (RC 2,31, IC 95% 1,21-4,42) e condições psiquiátricas (RC 2,32, IC 95% 1,17-4,58) (97). Cabe ressaltar que o tempo de acompanhamento utilizado pelos autores foi curto, não sendo suficiente para caracterizar condições pós COVID-19 pelas definições atuais (como as propostas pela OMS, CDC ou NIH).

Uma coorte de 277 pacientes acompanhada por Moreno-Pérez e colaboradores observou que, dentre estes, 141 (50,9%) apresentavam sintomatologia persistente 10-14 semanas após o início da doença. Todavia, os autores não encontraram nenhuma

característica clínica basal significativamente associada com o desfecho (98).

Na revisão sistemática de Cabrera Martimbianco (citada na seção de prevalência) os autores sugerem como potenciais fatores de risco idade avançada, sexo feminino, estado clínico grave, presença de múltiplas comorbidades, internação hospitalar e necessidade de oxigênio, porém denotam a incerteza dos achados dadas as limitações dos estudos incluídos.

Conclui-se que os fatores de risco associados ao desenvolvimento de condições pós COVID-19 ainda não estão claramente estabelecidos. Apesar de haver dados que sugiram associação de características como idade, sexo feminino, comorbidades prévias e gravidade inicial da doença com o desenvolvimento das condições, as limitações dos estudos que se propuseram a avaliá-las (similares às de estudos de prevalência) bem como inconsistência de seus resultados não nos permitem chegar a uma resposta satisfatória no momento. Além disto, no caso da associação com gravidade do quadro inicial, deve ser considerada a possibilidade de confusão com outras causas de sintomatologia prolongada que, embora inerentes à síndrome respiratória aguda grave ou outras condições clínicas que necessitem de tratamento intensivo, não são específicas da COVID-19 (como a síndrome pós cuidados intensivos ou PICS - *post-intensive care syndrome*).

3.2.6 Vacinação e condições pós COVID-19

Uma revisão sistemática publicada por Notarte e colaboradores em agosto de 2022 identificou 6 estudos que avaliaram o impacto da vacinação no risco de desenvolver condições pós COVID-19 em uma posterior infecção por SARS-CoV-2. Os autores concluíram que, de uma maneira geral, as evidências apontam para um

efeito protetor das vacinas neste sentido, e que duas doses são mais efetivas que uma. Também foram encontrados 11 estudos que avaliaram o efeito da vacinação em pacientes que já sofriam com condições pós COVID-19, com resultados conflitantes: 7 estudos sugeriram uma melhora sintomática pós vacinação, enquanto 4 demonstraram piora ou ausência de efeito (99).

Um estudo de coorte também publicado em agosto de 2022 (portanto não incluído na revisão sistemática supracitada) por Azzolini e colaboradores que acompanhou profissionais de saúde de 9 centros italianos de março de 2020 a abril de 2022 corrobora estes achados. Dos 2560 participantes, 739 apresentaram COVID-19. Dentre estes, 229 (31%, IC 95% 27,7%-34,5%) desenvolveram condições pós COVID-19. O número de doses de vacinas foi associado a um menor risco de desenvolvê-las: 41,8% (IC 95%, 37,0%-46,7%) em não vacinados, 30% (IC 95%, 6,7%-65,2%) com uma dose, 17,4% (IC 95%, 7,8%-31,4%) com duas doses e 16% (IC 95%, 11,8%-21,0%) com 3 doses (100).

Outro estudo realizado por pesquisadores brasileiros liderados por Nascimento que acompanhou pacientes hospitalizados por COVID-19 apontou que indivíduos previamente não vacinados (ou com vacinação incompleta) apresentaram uma maior frequência de sintomas persistentes 90 dias após alta. Após ajuste por confundidores os fatores independentemente associados com um ou mais sintomas persistentes por 90 dias ou mais foram vacinação ausente ou incompleta (RC 1,819, IC 95% 1,175-2,815), sexo feminino (RC 2,435, IC 95% 1,575-3,764) e necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo (RC 1,697, IC 95% 1,062-2,712) (101).

Em vista dos dados expostos podemos observar que a vacinação prévia contra COVID-19 reduz o risco de desenvolver condições pós COVID-19 em infecção

posterior (*breakthrough infection*), mesmo quando ajustados para gravidade desta. Apesar disto, ainda não é possível afirmar o tempo de duração dessa proteção ou se o mesmo efeito é reproduzido contra variantes mais recentes. Tampouco dispomos de dados sobre possível diferença de efeito entre os tipos de vacina disponíveis.

O efeito da vacinação em pacientes que já apresentavam condições pós COVID-19 previamente ainda é incerto vistas as divergências em resultados de estudos a respeito.

3.2.7 Tratamento

Não há, até o momento, evidências de benefícios de tratamentos direcionados especificamente contra condições pós COVID-19, sendo seu manejo majoritariamente voltado aos sintomas manifestados pelo paciente (como tratamentos sintomáticos ou programas de reabilitação) ou complicações associadas (71,102,103).

Como previamente citado, há a possibilidade da vacinação contra COVID-19 trazer uma melhora sintomática a paciente com tais sintomas. Todavia, resultados inconsistentes (incluindo desfechos contrários) ainda não nos permitem ter uma posição definitiva a respeito (99).

O ainda incipiente conhecimento sobre a fisiopatologia das condições pós COVID-19 constitui possivelmente a maior barreira para o desenvolvimento de tratamentos específicos. Os principais mecanismos propostos até o momento são a persistência de microtrombos secundários à hipercoagulabilidade (levando a um estado de hipoperfusão crônica em órgãos como cérebro ou pulmões), a persistência viral (ou de fragmentos do vírus) em tecidos e órgãos, uma hiperativação persistente do sistema imune ou uma combinação destes (104–108). Embora escassas, as

evidências acerca destes mecanismos já provocaram o início de ensaios clínicos com terapias específicas (ainda em andamento ou cujos resultados não foram divulgados até o momento).

3.2.8 Impacto global

Um estudo de modelagem (ainda em estágio de pré-publicação até o momento da revisão final desta dissertação realizado por pesquisadores da Universidade de Washington liderados por Hanson estimou que, globalmente, em 2020 e 2021, 144,7 milhões de pessoas (II 95%, 54,8-312,9) foram afetadas por pelo menos 1 dos 3 clusters de sintomas prolongados pós COVID-19, correspondendo a 3,69% (1,38-7,96) das infecções (109).

A partir de junho de 2022 Centro Nacional de Estatísticas em Saúde dos EUA (National Center for Health Statistics - NCHS), em parceria com o Census Bureau, passou a incluir questionamentos sobre condições pós COVID-19 como parte do inquérito experimental Household Pulse Survey (que objetiva estimar o impacto da pandemia de COVID-19 nos EUA). Em seu último relatório foi estimado que aproximadamente 25,1% dos indivíduos com condições pós COVID-19 têm sintomas que afetam significativamente sua capacidade de realizar tarefas do dia-a-dia (110,111).

Um estudo feito pelo Banco da Reserva Federal de Minneapolis (Estados Unidos da América) a partir de inquérito longitudinal realizado pela Universidade da Califórnia do Sul estimou que aproximadamente 25,9% dos pacientes com condições pós COVID-19 sofreram prejuízo na sua capacidade laboral por conta destas. A análise estimou que estes pacientes apresentaram, na metade de 2021, uma taxa de

desemprego 10% maior e carga horária em média 50% menor que pessoas sem as referidas condições (112).

Segundo um inquérito on-line organizado pelo Trades Union Congress (TUC, uma federação de sindicatos do Reino Unido) aproximadamente 20% dos indivíduos com condições pós COVID-19 não estavam trabalhando, e 16% trabalhando com carga horária reduzida. Além disto, os trabalhadores que referiram sofrer destas condições também relataram múltiplas dificuldades no ambiente de trabalho por conta destas, como discriminação, assédio, descrença (por parte de superiores, que duvidavam da existência ou veracidade dos seus sintomas) e demissões (113).

Similarmente, outro inquérito realizado por Davis e colaboradores e publicado em julho de 2021 demonstrou que 22,3% dos pacientes com sintomas prolongados não estavam trabalhando (e 45,2% com carga horária reduzida em comparação a antes da doença) (114).

Com base nestes dados o instituto Brookings estimou que de 3 a 4 milhões de cidadãos dos Estados Unidos da América podem estar desempregados ou afastados do trabalho devido a condições pós COVID-19, com um conseqüente prejuízo de mais de 200 bilhões de dólares ao ano (aproximadamente 1% do produto interno bruto do país) (115).

Em vista disto podemos observar o impacto das condições pós COVID-19 em aspectos laborais e econômicos diretos e imediatos (sendo assunto de especial interesse para múltiplos setores da sociedade além da saúde). Entretanto, seu impacto referente a custos específicos para o cuidado dos pacientes com esta condição a sistemas de saúde ainda não foi propriamente mensurado. Tampouco dispomos de dados sobre sua carga de doença (como em anos de vida perdidos, tempo perdido por incapacidade ou

anos de vida ajustados pela incapacidade) dado o relativo curto período de tempo transcorrido desde o surgimento da condição clínica.

3.2.9 Perspectivas

Segundo dados oficiais do Ministério da Saúde, pelo menos 35 milhões de brasileiros já contraíram COVID-19. Mesmo considerando os dados de prevalência mais conservadores, como 6,2% (estudo de meta-regressão do grupo Global Burden of Disease) ou 12,7% (coorte prospectiva de Ballering et al.), podemos estimar que pelo menos 2,1 a 4,4 milhões de brasileiros sofrem com sintomas prolongados.

A atenção a estes pacientes configura um novo desafio para o sistema de saúde brasileiro, ainda em fase de recuperação do período mais crítico da pandemia. Tendo em vista os dados até agora expostos podemos elencar os pontos críticos de maior dificuldade para pacientes, profissionais de saúde assistentes e equipes de gestão responsáveis:

- A dificuldade de diagnóstico e reconhecimento da condição. O conhecimento ainda incipiente, escassez de critérios diagnósticos objetivos e ausência de testes complementares específicos, aliados ao caráter subjetivo de parte das suas manifestações clínicas, tornam as condições pós COVID-19 de difícil reconhecimento por profissionais de saúde.

- O descrédito e estigmatização sofridos pelo paciente que apresenta os sintomas. Estes, que podem partir de pares, familiares, colegas de trabalho, empregadores ou profissionais de saúde (derivando possivelmente dos mesmos fatores descritos no item anterior) podem desencorajar o paciente a buscar auxílio, atrasar o diagnóstico e terapêutica (116).

- A ausência, até o momento, de terapias específicas para condições pós

COVID-19. Isto demanda uma abordagem caso-a-caso por parte da equipe de saúde assistente, com manejo e intervenções planejados conforme sintomas, gravidade e características pessoais do paciente.

- A frequente necessidade de manejo multidisciplinar. Neste inclui-se a atuação de profissionais de saúde não médicos como enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, terapeutas ocupacionais e educadores físicos.

- O caráter crônico e flutuante dos sintomas. Apesar dos dados disponíveis sugerirem que a maioria dos pacientes com condições pós COVID-19 apresentam melhora lenta e gradual dos sintomas, ainda há incerteza sobre o tempo necessário para tal (ou se há possibilidade de sintomas permanentes). Isto, associado ao caráter flutuante dos sintomas (períodos de aparente melhora intercalados por piora) apresentado por parte dos pacientes pode ser fonte importante de frustração para estes e sua equipe assistente.

Tendo em vista os fatores expostos, as principais qualidades desejáveis em um serviço apto a atender pacientes com condições pós COVID-19 são a garantia de acesso ao cuidado, redução de carga de doença, responsabilização clínica, provimento de cuidado continuado, reabilitação multidisciplinar, investigação e manejo baseado em evidências, e aprimoramento da base de conhecimentos e serviços clínicos (117).

A atenção primária à saúde (APS), além de ser responsável pelo cuidado da maioria dos pacientes com condições pós COVID-19 (dado seu caráter de porta de entrada), também é o nível de atenção melhor preparado para abordar os pontos aqui descritos e local de preferência para centralização do cuidado destes pacientes. Da mesma forma, a abordagem integral e longitudinal do profissional de saúde capacitado para a APS lhe dá posição privilegiada nesse aspecto, especialmente caso já possua

vínculo com o paciente previamente ao quadro de COVID-19.

Sob esta perspectiva ressalta-se o papel do médico de família e comunidade e seu uso do método clínico centrado na pessoa, ferramenta que possibilita uma compreensão e abordagem individualizada dos pacientes que sofrem com as referidas condições, integrando sua experiência de doença com elementos intrínsecos e extrínsecos como contexto onde se insere. Adicionalmente, este enfoque ajuda a evitar investigações e intervenções desnecessárias ou potencialmente danosas (prevenção quaternária), às quais pacientes com as condições em estudo são frequentemente expostos.

Todavia, mostra-se necessária a implementação de um grupo de medidas que objetivam o preparo do sistema de saúde para tal. Entre estas consideramos prioritárias:

1. A capacitação de profissionais e equipes de saúde sobre as condições pós COVID-19, visando não somente o adequado reconhecimento, diagnóstico e manejo destas mas também facilitar o acolhimento e evitar estigmatização de pacientes acometidos;
2. Disponibilização de rede de reabilitação multidisciplinar;
3. Definição de fluxos de encaminhamento a especialistas (quando necessário, conforme critérios clínicos) incluindo adequado compartilhamento de informações entre atenção primária, secundária e terciária (referência e contrarreferência).

Por fim, considerando a possibilidade de novas variantes do SARS-CoV-2 seguirem causando sintomas prolongados independente da gravidade do quadro agudo, medidas de prevenção primária com quebra da cadeia de transmissão

continuam imperativas. Promoção da vacinação (incluindo ações para reduzir a hesitação vacinal), reforço de intervenções não farmacológicas, identificação e isolamento de novos casos e rastreamento de contatos são as melhores ferramentas disponíveis para mitigarmos o impacto das condições pós COVID-19 no sistema de saúde e população brasileira como um todo.

3.3 Conclusão

Ainda há lacunas no corpo de conhecimento acerca das condições pós COVID-19 apesar dos esforços científicos internacionais e crescente literatura a respeito. Dentre estas incluem-se dados ainda inconclusivos sobre fatores de risco, associação com novas variantes de atenção do SARS-CoV-2, tempo de duração dos sintomas ou seu comportamento frente a diferentes esquemas de vacinação (ausente, incompleta, completa, com doses de reforço). Ademais, são escassos os dados de prevalência desta condição em nosso meio até o momento. Por conseguinte, estudos que visam avaliar estes dados bem como as características de pacientes brasileiros com as condições descritas são fundamentais para a conscientização de profissionais de saúde envolvidos na atenção direta ao paciente e auxiliar gestores no direcionamento de recursos e estratégias efetivas a respeito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 16 de setembro de 2021;184(19):4848–56.
2. Xiao X, Newman C, Buesching CD, Macdonald DW, Zhou ZM. Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 7 de junho de 2021;11(1):11898.
3. Patel A, Jernigan DB, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, et al. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 7 de fevereiro de 2020;69(5):140–6.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 de março de 2020;382(13):1199–207.
5. Wang W, Wang Y, Zhang X, Jia X, Li Y, Dang S. Using WeChat, a Chinese Social Media App, for Early Detection of the COVID-19 Outbreak in December 2019: Retrospective Study. *JMIR MHealth UHealth*. 5 de outubro de 2020;8(10):e19589.
6. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. [citado 2 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
7. Listings of WHO’s response to COVID-19 [Internet]. [citado 4 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
8. Allam Z. The First 50 days of COVID-19: A Detailed Chronological Timeline and Extensive Review of Literature Documenting the Pandemic. *Surv Covid-19*

Pandemic Its Implic. 2020;1–7.

9. CDC. CDC Museum COVID-19 Timeline [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 31 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>

10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 de fevereiro de 2020;395(10223):497–506.

11. LeDuc JW, Barry MA. SARS, the First Pandemic of the 21st Century¹. *Emerg Infect Dis*. novembro de 2004;10(11):e26.

12. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. abril de 2020;87(4):281–6.

13. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1063–77.

14. Correspondent WS. Japan confirms first case of infection from Wuhan coronavirus; Vietnam quarantines two tourists. *The Straits Times* [Internet]. 16 de janeiro de 2020 [citado 8 de novembro de 2022]; Disponível em: <https://www.straitstimes.com/asia/east-asia/japan-confirms-first-case-of-infection-with-new-china-coronavirus>

15. Thailand confirms first case of mystery virus from Wuhan, Chinese woman quarantined. *The Straits Times* [Internet]. 13 de janeiro de 2020 [citado 8 de novembro de 2022]; Disponível em: <https://www.straitstimes.com/asia/se-asia/chinese-woman-with-mystery-virus-quarantined-in-thailand>

16. China says second person dies in Wuhan pneumonia outbreak. *Reuters* [Internet]. 17 de janeiro de 2020 [citado 8 de novembro de 2022]; Disponível em:

<https://www.reuters.com/article/us-china-health-pneumonia-idUSKBN1ZG01B>

17. Wuhan virus: 2 more cases confirmed in Thailand [Internet]. CNA. [citado 8 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.channelnewsasia.com/asia/wuhan-virus-china-two-more-cases-found-thailand-786231>

18. Zhao S, Musa SS, Lin Q, Ran J, Yang G, Wang W, et al. Estimating the Unreported Number of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Cases in China in the First Half of January 2020: A Data-Driven Modelling Analysis of the Early Outbreak. *J Clin Med*. 1o de fevereiro de 2020;9(2):E388.

19. Report 1 - Estimating the potential total number of novel Coronavirus (2019-nCoV) cases in Wuhan City, China [Internet]. Imperial College London. [citado 8 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious-disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-1-case-estimates-of-covid-19/>

20. Coronavirus Disease 2019 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 8 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0117-coronavirus-screening.html>

21. World Health Organization. Advice on the use of masks in the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: interim guidance, 29 January 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [citado 10 de novembro de 2022]. Report No.: WHO/nCov/IPC_Masks/2020.1. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330987>

22. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 3 [Internet]. World Health Organization; 2020 jan [citado 10 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330762>
23. Bernard Stoecklin S, Rolland P, Silue Y, Mailles A, Campese C, Simondon A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. Eurosurveillance. 13 de fevereiro de 2020;25(6):2000094.
24. publisher E. WHO confirms first cases of novel coronavirus (2019-nCoV) in the Eastern Mediterranean Region [Internet]. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [citado 10 de novembro de 2022]. Disponível em: <http://www.emro.who.int/media/news/who-confirms-first-cases-of-novel-coronavirus-2019-ncov-in-the-eastern-mediterranean-region.html>
25. PAHO Director urges readiness to detect cases of new coronavirus in the Americas - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [citado 10 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/news/27-1-2020-paho-director-urges-readiness-detect-cases-new-coronavirus-americas>
26. WHO ramps up preparedness for novel coronavirus in the African region [Internet]. WHO | Regional Office for Africa. [citado 10 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.afro.who.int/news/who-ramps-preparedness-novel-coronavirus-african-region>
27. IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [citado 10 de novembro de 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))

28. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [citado 31 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
29. Strategic preparedness and response plan for the novel coronavirus [Internet]. [citado 10 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus>
30. World experts and funders set priorities for COVID-19 research [Internet]. [citado 10 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/12-02-2020-world-experts-and-funders-set-priorities-for-covid-19-research>
31. Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença [Internet]. [citado 10 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca>
32. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 19 de março de 2020;91(1):157–60.
33. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citado 10 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
34. Nacional I. PORTARIA No 454, DE 20 DE MARÇO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. [citado 11 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou>
35. Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de maio de

2004;38(10):1420–7.

36. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* janeiro de 2021;174(1):69–79.

37. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *The Lancet.* 1o de maio de 2021;397(10285):1603–5.

38. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Al-Malkey M, Alsubki R, Ezzikouri S, Al-Hababi FH, et al. Airborne transmission of SARS-CoV-2 is the dominant route of transmission: droplets and aerosols. *Infez Med.* 1o de março de 2021;29(1):10–9.

39. Duval D, Palmer JC, Tudge I, Pearce-Smith N, O’Connell E, Bennett A, et al. Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. *BMJ.* 29 de junho de 2022;377:e068743.

40. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* maio de 2020;26(5):672–5.

41. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* maio de 2020;20(5):565–74.

42. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 19 de março de 2020;382(12):1177–9.

43. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al.

Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 28 de maio de 2020;382(22):2081–90.

44. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [citado 14 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

45. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 19 de junho de 2020;69(24):759–65.

46. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239–42.

47. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet Lond Engl*. 23 de abril de 2022;399(10335):1618–24.

48. Cardoso CC, Rossi ÁD, Galliez RM, Faffe DS, Tanuri A, Castiñeiras TMPP. Olfactory Dysfunction in Patients With Mild COVID-19 During Gamma, Delta, and Omicron Waves in Rio de Janeiro, Brazil. *JAMA*. 9 de agosto de 2022;328(6):582–3.

49. Coelho DH, Reiter ER, French E, Costanzo RM. Decreasing Incidence of Chemosensory Changes by COVID-19 Variant. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 3 de maio de 2022;1945998221097656.

50. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the

COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*. 8 de fevereiro de 2022;327(6):583–4.

51. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. março de 2022;116:38–42.

52. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 November 2022 [Internet]. [citado 28 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-november-2022>

53. Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, Nycz E, Lee A, Iachan R, et al. Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies - United States, September 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 29 de abril de 2022;71(17):606–8.

54. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med*. 21 de julho de 2020;

55. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 1o de agosto de 2020;396(10247):313–9.

56. Barber RM, Sorensen RJD, Pigott DM, Bisignano C, Carter A, Amlag JO, et al. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *The Lancet*. 25 de junho de

2022;399(10344):2351–80.

57. Kuehn BM. Delta Variant Wasn't Linked With More Severe Disease. JAMA. 14 de dezembro de 2021;326(22):2251.

58. Bastos LS, Ranzani OT, Souza TML, Hamacher S, Bozza FA. COVID-19 hospital admissions: Brazil's first and second waves compared. Lancet Respir Med. 1o de agosto de 2021;9(8):e82–3.

59. Zeiser FA, Donida B, Costa CA da, Ramos G de O, Scherer JN, Barcellos NT, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. Lancet Reg Health – Am [Internet]. 1o de fevereiro de 2022 [citado 11 de dezembro de 2022];6. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(21\)00103-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(21)00103-4/fulltext)

60. Lin DY, Gu Y, Xu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H, et al. Effects of Vaccination and Previous Infection on Omicron Infections in Children. N Engl J Med. 22 de setembro de 2022;387(12):1141–3.

61. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. N Engl J Med. 21 de abril de 2022;386(16):1532–46.

62. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. Soc Sci Med 1982. janeiro de 2021;268:113426.

63. Lowenstein F. Opinion | We Need to Talk About What Coronavirus Recoveries Look Like. The New York Times [Internet]. 13 de abril de 2020 [citado 15 de novembro de 2022]; Disponível em: <https://www.nytimes.com/2020/04/13/opinion/coronavirus-recovery.html>

64. BMJ. Paul Garner: For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion [Internet]. The BMJ. 2020 [citado 15 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/>
65. Harding L. 'Weird as hell': the Covid-19 patients who have symptoms for months. The Guardian [Internet]. 15 de maio de 2020 [citado 15 de novembro de 2022]; Disponível em: <https://www.theguardian.com/world/2020/may/15/weird-hell-professor-advent-calendar-covid-19-symptoms-paul-garner>
66. Rao M, Harding L, Colbert S, Kacoutié A, Jackson N, Maynard P. The Covid long haul: why are some patients not getting better? – podcast. the Guardian [Internet]. 10 de agosto de 2020 [citado 15 de novembro de 2022]; Disponível em: <http://www.theguardian.com/news/audio/2020/aug/10/the-covid-long-haul-why-are-some-patients-not-getting-better>
67. Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? – Patient Led Research Collaborative [Internet]. [citado 15 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/>
68. How long does COVID-19 last? [Internet]. [citado 15 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://health-study.joinzoe.com/post/covid-long-term>
69. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 11 de agosto de 2020;324(6):603–5.
70. Rubin R. As Their Numbers Grow, COVID-19 “Long Haulers” Stump Experts. JAMA. 13 de outubro de 2020;324(14):1381–3.

71. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 11 de agosto de 2020;370:m3026.
72. Parker AM, Brigham E, Connolly B, McPeake J, Agranovich AV, Kenes MT, et al. Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care. *Lancet Respir Med*. 1o de novembro de 2021;9(11):1328–41.
73. 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*. abril de 2022;22(4):e102–7.
74. CDC. Post-COVID Conditions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 15 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
75. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 6 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
76. COSEMS/SP. Notas Técnicas complementam informações de manifestações clínicas das condições pós-covid [Internet]. COSEMS/SP - Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo. 2021 [citado 15 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.cosemssp.org.br/noticias/notas-tecnicas-complementam-informacoes-de-manifestacoes-clinicas-das-condicoes-pos-covid/>
77. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 9 de agosto de 2021;11(1):16144.

78. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 26 de maio de 2021;4(5):e2111417.
79. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 13 de outubro de 2021;4(10):e2128568.
80. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. abril de 2021;27(4):626–31.
81. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, á Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis [Internet]*. 30 de novembro de 2020 [citado 6 de junho de 2021];(ciaa1792). Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1792>
82. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 1o de fevereiro de 2021;27(2):258–63.
83. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 1o de fevereiro de 2021;8(2):130–40.
84. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 16 de janeiro de 2021;397(10270):220–32.
85. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D,

- Chappuis F, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med.* 8 de dezembro de 2020;174(5):723–5.
86. Horvath L, Lim JWJ, Taylor JW, Saief T, Stuart R, Rimmer J, et al. Smell and taste loss in COVID-19 patients: assessment outcomes in a Victorian population. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1o de março de 2021;141(3):299–302.
87. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 20 de abril de 2021;174(4):576–8.
88. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health - Eur.* julho de 2021;6:100122.
89. Munro KJ, Uus K, Almufarrij I, Chaudhuri N, Yioe V. Persistent self-reported changes in hearing and tinnitus in post-hospitalisation COVID-19 cases. *Int J Audiol.* 1o de dezembro de 2020;59(12):889–90.
90. Kenny G, McCann K, O'Brien C, Savinelli S, Tinago W, Yousif O, et al. Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms. *Open Forum Infect Dis.* abril de 2022;9(4):ofac060.
91. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 25 de outubro de 2022;328(16):1604–15.
92. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini M, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14357.

93. Lemhöfer C, Sturm C, Loudovici-Krug D, Best N, Gutenbrunner C. The impact of Post-COVID-Syndrome on functioning - results from a community survey in patients after mild and moderate SARS-CoV-2-infections in Germany. *J Occup Med Toxicol Lond Engl*. 7 de outubro de 2021;16(1):45.
94. Nehme M, Braillard O, Chappuis F, Courvoisier DS, Guessous I. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Ann Intern Med* [Internet]. 6 de julho de 2021 [citado 6 de julho de 2021]; Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-0878>
95. de Miranda DAP, Gomes SVC, Filgueiras PS, Corsini CA, Almeida NBF, Silva RA, et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 6 de maio de 2022;trac030.
96. Ballering AV, Zon SKR van, Hartman TC olde, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *The Lancet*. 6 de agosto de 2022;400(10350):452–61.
97. Tenforde MW. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 7 de setembro de 2021];69. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930e1.htm>
98. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. março de 2021;82(3):378–83.
99. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al.

Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *eClinicalMedicine* [Internet]. 10 de novembro de 2022 [citado 10 de setembro de 2022];53. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00354-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00354-6/fulltext)

100. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*. 16 de agosto de 2022;328(7):676–8.

101. Nascimento TCDC, do Valle Costa L, Ruiz AD, Ledo CB, Fernandes VPL, Cardoso LF, et al. Vaccination status and long COVID symptoms in patients discharged from hospital. *Sci Rep*. 11 de fevereiro de 2023;13(1):2481.

102. Greenhalgh T, Sivan M, Delaney B, Evans R, Milne R. Long covid—an update for primary care. *BMJ*. 22 de setembro de 2022;378:e072117.

103. Nurek M, Rayner C, Freyer A, Taylor S, Järte L, MacDermott N, et al. Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. novembro de 2021;71(712):e815–25.

104. Klein J, Wood J, Jaycox J, Lu P, Dhodapkar RM, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci*. 10 de agosto de 2022;2022.08.09.22278592.

105. Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A, et al. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. agosto de 2022;163(2):495-506.e8.

106. Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, Vance SE, Dahlen A, Hedlin H, et al.

Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med.* 10 de junho de 2022;3(6):371-387.e9.

107. Goh D, Lim JCT, Fernández SB, Joseph CR, Edwards SG, Neo ZW, et al. Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Front Immunol.* 2022;13:939989.

108. Buonsenso D, Di Giuda D, Sigfrid L, Pizzuto DA, Di Sante G, De Rose C, et al. Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health.* setembro de 2021;5(9):677–80.

109. Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. A global systematic analysis of the occurrence, severity, and recovery pattern of long COVID in 2020 and 2021. *medRxiv.* 27 de maio de 2022;2022.05.26.22275532.

110. Updated COVID-19 Data Featured in Latest Release from Household Pulse Survey | NCHStats [Internet]. [citado 12 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://nchstats.com/2022/10/05/updated-covid-19-data-featured-in-latest-release-from-household-pulse-survey/>

111. Long COVID - Household Pulse Survey - COVID-19 [Internet]. 2022 [citado 12 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm>

112. Ham DI. Long-Haulers and Labor Market Outcomes [Internet]. Federal Reserve Bank of Minneapolis; 2022 [citado 19 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.21034/iwp.60>

113. Workers' experiences of long Covid [Internet]. 2021 [citado 19 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.tuc.org.uk/research-analysis/reports/workers->

experiences-long-covid

114. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1o de agosto de 2021 [citado 19 de fevereiro de 2023];38. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00299-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00299-6/fulltext)
115. Bach K. New data shows long Covid is keeping as many as 4 million people out of work [Internet]. Brookings. 2022 [citado 19 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.brookings.edu/research/new-data-shows-long-covid-is-keeping-as-many-as-4-million-people-out-of-work/>
116. Au L, Capotescu C, Eyal G, Finestone G. Long covid and medical gaslighting: Dismissal, delayed diagnosis, and deferred treatment. *SSM Qual Res Health*. dezembro de 2022;2:100167.
117. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 20 de dezembro de 2020;20(1):1144.