



Avaliação das sequelas da Covid-19 de pacientes frequentantes de um ambulatório de pneumologia da região metropolitana de Goiânia

Rafaela de Brito Itacarambi^{1,2}, Ana Laura Marto de Andrade², Caroline Fernandes Araújo Maia², Heitor Costa Tavares², Rafaella de Carvalho Caetano³, Hidelberto Matos Silva⁴

¹ Participante do Programa de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde – PIVIC/UniRV. E-mail: rafaelaitacarambi2@gmail.com

² Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde, campus Aparecida de Goiânia.

³ Coordenadora e docente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde, campus Aparecida de Goiânia. E-mail: rafaella.caetano@unirv.edu.br

⁴ Orientador e docente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde, campus Aparecida de Goiânia. E-mail: hidelbertomatos@unirv.edu.br

Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:

Profa. Dra. Andrea Sayuri
Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:

Profa. Dra. Lidiane Bernardes
Faria Vilela

Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/
CNPq 2021-2022

Resumo: A pandemia da doença Coronavírus-19 representou uma crise de saúde mundial sem precedentes, sendo um desafio global aos sistemas de saúde. Devido ao seu alto poder de disseminação, o Sars-Cov-2 rapidamente se espalhou entre a população, contaminando diversos sistemas corporais e gerando milhões de mortes e sequelas, levantando limitações relacionadas ao atendimento. A quantidade de complicações somadas ao conhecimento incerto até então, impossibilitam o esclarecimento da extensão da doença, dessa forma os instrumentos de avaliação dos pacientes recuperados são ferramentas científicas relacionadas com a melhoria da atenção à saúde. O objetivo do presente trabalho foi analisar os efeitos clínicos pós-Covid-19 nos usuários de um ambulatório da região metropolitana de Goiânia-GO. Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal, que relacionou a prevalência de manifestações clínicas em pacientes recuperados com as seguintes variáveis: hábitos de vida, presença de comorbidades associadas e condições socioeconômicas através de entrevistas direcionadas por questionários previamente elaborados. As repercussões mais frequentes apresentadas pelos pacientes foram no sistema musculoesquelético com piora das aptidões físicas, alterações do comportamento, dor torácica, tosse residual, eflúvio telógeno e alterações no SNC (sistema nervoso central). Associado a isso, as principais comorbidades verificadas nos pacientes com repercussões foram: obesidade, HAS e DM tipo 2. Ademais, sedentarismo, tabagismo prolongado e exposição a queima de biomassa por longos períodos foram hábitos de vida e condições socioeconômicas relacionados à presença de sequelas pós-Covid-19. Os dados apresentados no presente estudo corroboram a bibliografia atual, sendo que as sequelas ou manifestações crônicas ainda permanecem incertas.

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

Abstract: The Coronavirus-19 pandemic represented an unprecedented global health crisis and is a global challenge to health systems. Due to its high power of dissemination, Sars-Cov-2 quickly spread among the population, contaminating various body systems and generating millions of deaths and sequelae, raising limitations related to care. The amount of complications added to the uncertain knowledge so far, make it impossible to clarify the extent of the disease, so the instruments for evaluating the recovered patients are scientific tools related to the improvement of health care. The goal of this study was to analyze the post-Covid-19 clinical effects in users of an outpatient clinic in the metropolitan region of Goiânia-GO. This is an observational, descriptive and cross-sectional study, which related the prevalence of clinical manifestations in patients recovered with the following variables: life habits, presence of associated comorbidities and socioeconomic conditions through interviews directed by previously elaborated questionnaires. The most frequent repercussions presented by patients were in the musculoskeletal system with worsening of physical aptitudes, behavioral changes, chest pain, residual cough, telogen effluvium and changes in the CNS (central nervous system). Associated with this, the main comorbidities observed in patients with repercussions were: obesity, hypertension and type 2 DM. In addition, sedentary lifestyle, prolonged smoking and exposure to biomass burning for long periods were life habits and socioeconomic conditions related to the presence of post-Covid-19 sequelae. The data presented in the present study corroborate the current bibliography, and the sequelae or chronic manifestations still remain uncertain.

Key words: Coronavirus Infections. Pandemics. SARS-CoV-2.

Introdução

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, com genoma de RNA, da família Coronaviridae. Foi descrito pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, com alto poder de disseminação e mortalidade rapidamente se espalhou pelo mundo, protagonizando a maior pandemia dos últimos 100 anos. Sua afecção pode afetar diferentes tipos de órgãos e sistemas, como trato respiratório, gastrointestinal, sistema nervoso central (SNC) e/ou periférico (SNP), gerando amplas repercussões fisiopatológicas (WU et al., 2020). Até o momento, a vacinação provou ser um fator protetivo contra

internações e óbitos, mesmo diante de um cenário no qual houve aumento de casos e redução do isolamento social (SARDÁ et al., 2022).

A infecção pelo Sars-Cov-2 inicia-se através da proteína spike (S) presente na superfície do vírus. A proteína S se liga a um receptor de superfície celular chamado de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), por meio de um processo de endocitose e fusão de membranas. O agente etiológico SARS-CoV-2 ao entrar na célula-alvo entra em processo de replicação, desencadeando uma resposta imunológica no hospedeiro, surgindo os primeiros sintomas e manifestações clínicas (ZHANG et al., 2020). A COVID-19 apresenta-se mais frequentemente como pneumonia, com seus sinais e sintomas associados, incluindo febre, tosse seca e dispneia, com alterações radiológicas características de opacidades pulmonares bilaterais (ZHANG et al., 2020). Sendo que, as principais manifestações clínicas dos pacientes infectados com COVID-19 são: febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%) (RODRIGUEZ-MORALES, 2020).

Na tentativa de se conhecer todos os tipos de manifestações e a relação com os fatores de risco envolvidos nas formas mais graves da doença muitos estudos estão em andamento, pois nesse cenário em que a história natural da doença está em constante evolução, não é possível determinar todas as complicações crônicas (WU et al., 2020). É um desafio definir e avaliar condições pós-Covid-19, pois ainda não se sabe se a gama de sintomas e problemas persistentes experienciados pelos pacientes representam uma nova condição exclusiva da doença ou se há sobreposição com a recuperação de outras doenças infecciosas e críticas (MIKKELSEN et al., 2022).

Na literatura científica atual, os órgãos-alvo já relatados incluem pulmões, mas a falta de oxigênio e a inflamação generalizada também podem danificar de forma aguda os rins (27%) (WADMAN et al. 2020), fígado (50%) (XU et al., 2020), trato gastrointestinal (20%) (WU et al., 2020) e causar alterações na cascata de coagulação e sistema hematopoiético, coração e sistema cardiovascular (CASCELLA et al., 2020). Além disso, relatos crescentes que trazem dados clínicos de pacientes infectados por SARS-CoV-2, revelam também a presença de manifestações neurológicas (FELICE et al., 2020).

No entanto, com as pesquisas clínicas avançando rapidamente, observa-se uma maior variedade de sintomas, com evidências crescentes de que a doença se apresenta de maneira diferente, de-

pendendo da idade e do estado geral do paciente. Embora não exista terminologia determinada na literatura sobre os estágios de recuperação da Covid-19, geralmente consideram-se sintomas agudos até quatro semanas após o início da doença e manifestações crônicas o agrupamento de sintomas crônicos que se desenvolvem durante ou após a Covid-19 e continuam por 2 meses ou mais, causando impacto na vida do paciente e não explicados por outro diagnóstico (MIKKELSEN et al., 2022). A maioria das desordens sistêmicas após a fase aguda da doença são incomuns e não sabemos ainda se elas surgem por agressão direta, lesão hepática, entre outras (CAMPOS et al., 2020). Apesar dos esforços dessas investigações, pouco se sabe sobre o comprometimento a longo prazo que os sobreviventes da Covid-19 enfrentarão. Os resultados encontrados na literatura são poucos e indicam baixa consistência.

Diante disso, sabe-se da importância das pesquisas científicas como instrumento de estudo terapêutico, o presente estudo objetiva identificar as principais manifestações encontradas nos pacientes recuperados da Covid-19 e sua relação com comorbidades clínicas de base, seus hábitos de vida e condições socioeconômicas, em um ambulatório de pneumologia situado na região metropolitana de Goiânia do estado de Goiás, de forma a identificar as complicações mais incidentes e mapear o perfil dos pacientes participantes da pesquisa com as maiores complicações.

Material e Métodos

Este é um estudo transversal, de base populacional e abordagem quantitativa que analisou a presença das manifestações clínicas em pacientes recuperados da Covid-19 e sua relação com a presença ou não de comorbidades, hábitos de vida e condições socioeconômicas em um ambulatório de especialidades situado na região metropolitana de Goiânia, Goiás.

Os critérios de inclusão foram: pacientes maiores de idade, que tiveram o diagnóstico de Covid-19 – sendo necessário estar fora do período de incubação do vírus de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o intervalo de 1 a 14 dias – e ter disponibilidade para responder a entrevista e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos os casos de pacientes com Covid-19 ainda em período de incubação, menores de idade e pacientes sem condições de responderem aos questionários.

Para coleta de dados foram aplicados dois questionários, o primeiro investigando a presença de comorbidades durante a infecção pelo Coronavírus-19, hábitos de vida e fatores socioeconômicos determinantes e um segundo interrogatório puramente sintomatológico. Visando analisar as variáveis envolvidas, foi realizado um levantamento quantitativo dos dados coletados no interrogatório sintomatológico, que foram lançados em planilhas do Excel e posteriormente, cruzados com as informações obtidas no primeiro questionário. As variáveis analisadas foram: hábitos de vida, comorbidades associadas e condições socioeconômicas. Todos os dados foram analisados estatisticamente no programa de estatísticas GraphPad Prism 7. Este trabalho foi aprovado pelo CEP-UNIRV com parecer de número 4.769.919.

Resultados e Discussão

Um total de 50 participantes foram identificados e selecionados para avaliar a presença de sintomas após a resolução do quadro de Covid-19, sendo que, 28 pacientes eram mulheres (56%) e 22 eram homens (44%). Em relação a faixa etária, a média de idade foi de 48,2 anos, com a maioria (52%) com idade menor que 60 anos. Perfil semelhante dos pacientes avaliados no trabalho de Costa e Nasser (2022), onde verificou-se que dentre os indivíduos mais acometidos pela Síndrome Pós-Covid, são do sexo feminino, na faixa etária entre 25 e 60 anos.

As principais manifestações pulmonares relatadas foram tosse residual (26%), dor torácica (20%), pigarro (8%), fibrose pulmonar (6%) e rinorreia (4%). Posto isto, sabendo que dentre os órgãos acometidos, aquele que apresenta a maior taxa de complicações é o pulmão, George et. al. (2020) demonstrou que mesmo após a recuperação, as alterações radiológicas pulmonares podem não sofrer resolução completa e evoluir para uma forma pulmonar residual, deixando sequelas, de gravidade variável, como exemplo a fibrose pulmonar. Dados também observados no trabalho de Rai e colaboradores (2021). Ademais, repercussões no sistema musculoesquelético com piora das aptidões físicas foram referidas como dispneia em 62% dos casos (n=31), piora da dispneia em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (6%) (n=3), astenia em 36% (n=18), mialgia em 14% (n=7) e perda ponderal em 2% dos pacientes (n=1). Dados semelhantes também foram observados por Barker-Davies e colaboradores (2020), que demonstrou complicações

como ossificação heterotópica, perda de massa muscular, dor prolongada, fraqueza e dispnéia.

Em se tratando no sistema nervoso central, as principais manifestações foram perda de memória anterógrada em 16% (n=8), alterações do sono em 14% (n=7) – como sono não reparador, insônia e sonolência excessiva, cefaleia em 10% (n=5), tontura (10%), tremor de repouso 6% (n=3), anosmia/hiposmia em 6%, ageusia em 4% (n=2) e parestesia em mãos em 4%. Esses dados são condizentes com outros estudos realizados que identificaram como principais manifestações neurológicas associadas ao Coronavírus desde cefaleia, tontura, alteração de consciência até distúrbios do olfato ou paladar, como hiposmia ou anosmia, disgeusia, hipogeusia ou ageusia (FELICE et al., 2020; SERVICK, 2020; LEE et al., 2020; WHITTAKER et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2022).

Além disso em 22% (n=11) dos pacientes avaliados, foram referidas alterações do comportamento e condições psiquiátricas, como ansiedade e labilidade emocional. A despeito dessa temática, sabe-se que o isolamento social e as medidas de lockdown impostas durante o período da pandemia da COVID-19 promoveram aumento dos casos de depressão, de comportamentos agressivos e de ansiedade. Em um estudo Oliveira et. al. (2020) demonstraram que ocorrem alterações cerebrais induzidas por estresse social, tanto em camundongos, quanto em humanos. As principais áreas afetadas em camundongos foram o córtex pré-frontal, o hipocampo e a amígdala e em humanos, o córtex pré-frontal, córtex cingulado, o hipocampo e a amígdala. Tais similaridades confirmaram uma mudança da plasticidade cerebral direcionada pelo isolamento social, como também pelo próprio efeito do vírus no tecido neurológico.

Em relação ao sistema cardiovascular, 18% (n=9) dos pacientes tiveram diagnóstico de TEP e estavam em acompanhamento, 12% (n=6) referiram precordialgia e 4% (n=2) taquicardia. Resultados que corroboram outros estudos (NEEDHAM et al., 2020; ZHENG et al., 2020). Ademais, nesse contexto Needham et al. (2020) verificou que a COVID-19 pode aumentar o risco de desenvolver CIVD (coagulação intravascular disseminada).

Outras manifestações relatadas foram eflúvio telógeno em 18% dos casos (n=9) e epigastralgia (2%), que foram verificadas também em outros estudos (KOROMPOKI et al., 2021; ORONSKY et al., 2021). De forma geral, as comorbidades associadas, em ordem decrescente de incidência: 56% eram obesos, 44% tinham HAS, 18% DM tipo 2, 14% hipoti-

reoidismo, 12% DPOC, 8% asma, 8% dislipidemia, 6% arritmia cardíaca, 4% já tiveram episódio anterior de IAM ou AVC, 4% fibromialgia, 2% artrite reumatoide e 2% hanseníase. Tais dados são demonstrados por Costa e Nasser (2022), que identificaram que entre os indivíduos mais acometidos pela Síndrome Pós-Covid, encontram-se fundamentalmente pessoas com comorbidades como Obesidade, Diabetes ou Hipertensão.

No que se refere aos hábitos de vida, 52% dos pacientes analisados eram sedentários, 8% praticavam atividade física no mínimo uma hora por dia, 3x/semana e 40% praticavam atividade física de forma irregular. Dados também observados por Simpson e Katsanis (2020), que descreveram indivíduos fisicamente ativos com melhor controle sobre suas infecções virais latentes, além da prática de atividade física apresentar efeitos neutralizantes sobre o estresse de isolamento e confinamento. Além disso, no que tange a inalação de fumaça, 40% dos pacientes tinham história de tabagismo ativo, com alta carga tabágica, 16% de tabagismo passivo e 38% foram expostos à queima de biomassa, em média por 28,3 anos, dessa forma, o estudo mostrou uma relação direta com esse fator e a presença de repercussões pós-Covid-19. Esse fato é corroborado por Da Silva et al. (2020) que comprovaram que o tabagismo é um fator de pior prognóstico, que gera maior repercussão pulmonar.

Em relação às complicações crônicas, a literatura é inconsistente, uma vez que essas vão desde sintomas prolongados que permanecem mesmo após fase aguda da doença até consequências das alterações químicas e estruturais instaladas durante a infecção, portanto somente com o decorrer do tempo e a conclusão dos estudos científicos atuais será possível esclarecer a completa extensão da infecção pelo Coronavírus.

Conclusão

Torna-se claro que as manifestações crônicas de pacientes acometidos pela Covid-19 ainda permanecem incertas, sendo que as sequelas pós-Covid-19 podem advir tanto da lesão direta do hospedeiro nas células, quanto dos mecanismos fisiológicos gerados em resposta à presença do vírus. Entretanto, as repercussões que se mostraram mais frequentes no estudo são na árvore respiratória, sendo frequentemente associadas às seguintes comorbidades: HAS, obesidade, DM tipo 2, hipotireoidismo e DPOC. Quanto aos hábitos de vida e condições socioeconômicas destacam-se respectivamente o

sedentarismo, história de tabagismo pesado e exposição à biomassa por longos períodos. O perfil de pacientes associado à maior incidência de sequelas foram mulheres, abaixo de 60 anos, pneumopatas prévios, pacientes com maior número de comorbidades associadas e sedentários.

Sendo assim, diante do impacto gerado pela pandemia no sistema de saúde torna-se necessário a formulação de novas estratégias e políticas, com vistas a elucidar a completa extensão da doença do Coronavírus a longo prazo. No entanto, tal objetivo só será alcançado a partir do reconhecimento da gravidade da doença associada a valorização das pesquisas científicas nesse meio.

Agradecimentos

Ao Programa de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde pela oportunidade de participação no Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC-UNIRV) do ano 2021-2022, que proporcionou a realização da pesquisa.

Referências Bibliográficas

BARKER-DAVIES, R. M.; O'SULLIVAN, O.; SENARATNE, K. P. P.; BAKER, P.; CRANLEY, M.; DHARM-DATTA, S.; ELLIS, H.; GOODALL, D.; GOUGH, M.; LEWIS, S.; NORMAN, J.; PAPADOPOULOU, T.; ROSCOE, D.; SHERWOOD, D.; TURNER, P.; WALTER, T.; MISTLIN, A.; PHILLIP, R.; NICOL, A. M.; BENNETT, A. N.; BAHADUR, S. The Stanford Hall consensus statement for post COVID-19 rehabilitation. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, p. 949–959, 2020.

CAMPOS, M. R.; SCHRAMM, J. M. A.; EMMERICK, I. C. M.; RODRIGUES, J. M.; AVELAR, F. G.; PIMENTEL, T. G. Carga de doença da Covid-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (daly) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n. 11, e00148920, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00148920>>. Acesso em 26 de outubro de 2022.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; ALEEM, A.; DULEBOHN, S. C.; NAPOLI, R. D. Features, Evaluation and Treatment of Coronavirus (Covid-19). **Treasure island: statpearls publishing**, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>>. Acesso em: 26 de outubro de 2022

CHEN, T.; WU, D.; CHEN, H.; YAN, W.; YANG, D.; CHEN, G.; MA, K.; XU, D.; YU, H.; WANG,

H.; WANG, T.; GUO, W.; CHEN, J.; ZHANG, X.; HUANG, J.; HAN, M.; LI, S.; LUO, X.; ZHAO, J.; NING, Q. Clinical characteristics of 113 de - ceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**, v. 368, n. 1091, 2020.

COSTA, M. A. L. C. D.; NASSER, T. F. SARS-Cov-2 – Sequelas causadas pela Covid-19 em pacientes com comorbidades. **Recistec – Revista Científica saúde e tecnologia**, v. 2, n. 1, e26158, 2022. Disponível em <<https://recisatec.com.br/index.php/recisatec/article/view/158>>. Acesso em: 31 ago. 2022

DA SILVA, A. L. O.; MOREIRA, J. C.; MARTINS, S. R. COVID-19 and smoking: A high-risk association. **Cadernos de Saude Publica**, v. 36, n. 5, 2020.

FELICE, F.G.; TOVAR-MOLL, F.; MOLL, J.; MUÑOZ, D.P.; FERREIRA, S.T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. **Trends in Neurosciences**, v. 43, n. 6, 2020.

GEORGE, P.P.; BARRATT, S.L.; CONDLIFFE, R.; DESAI, S.R.; DEVARAJ, A.; FORREST, I.; GIBBONS, M. A.; HART, N.; JENKINS, G.; MCAULEY, D. F.; PATEL, B. V.; THWAITE, E.; SPENCER, L.G. Respiratory follow-up of patients with COVID- 19 pneumonia. **Thorax**, v. 75, p. 1009-1016, 2020.

KOROMPOKI, E.; GAVRIATOPOULOU, M.; HICKLEN, R. S.; NTANASIS-STATHPOULOS, I.; KASTRITIS, E.; FOTIOU, D.; STAMATELOPOULOS, K.; TERPOS, E.; KOTANIDOU, A.; HABNERG, C. A.; DIMOPOULOS, M. A.; KONTOYIANIS, D. P. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID-19: A narrative review. **Journal of Infection**, v. 83, p. 1-16, 2021.

LEE, Y.; MIN, P.; LEE, S.; KIM, S. W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 18, e174, 2020.

MIKKELSEN, M. E.; ABRAMOFF, B. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness (“Long COVID”). **UpToDate**, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-and-management-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid?sectionName=COVID=19-20%RECOVERY&search=sindrome%20p%C3%B3s%20covid&topicRef=128323&anchor=H1945726940&source=see_link#H1200905678>. Acesso em: 06 set. 2022

NEEDHAM, E. J.; CHOU, S. H-Y.; COLES, A. J.; MANON, D. K. Neurological implications of Co-

vid-19 infections. **Neurocrit care**, v. 32, n. 3, p. 667-671, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-020-00978-4>>. Acesso em: 24 de dezembro de 2020

NOGUEIRA, J. F.; FIGUEIREDO, B. Q. de.; MELO, A. L. de C.; ARAÚJO, A. P. F.; ALVES, I. B. L.; CARVALHO, J. P. de M.; MIRANDA, L. D.; PORTO, S. S.; ALMEIDA, M. G. de. Olfactory disorders resulting from SARS-CoV-2 infection: pathophysiology, risk factors and possible interventions. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, e180101119618, 2021. Disponível em: <https://rsd-journal.org/index.php/rsd/article/view/19618>. Acesso em: 5 oct. 2022.

OLIVEIRA, G.M.; ROSSI, M.I. COVID-19, Social Isolation and Human Stress Comparative Behavior & Welfare. **New York Science Journal**, v. 13, n. 5, p. 14-22, 2020.

ORONSKY, B.; LARSON, C.; HAMMOND, T. C.; ORONSKY, A.; KESARI, S.; LYBECK, M.; REID, T. R. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v.1, p. 1-9, 2021.

RAI, D. K.; SHARMA, P.; KUMAR, R. Post Covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 68, p. 330-333, 2021.

RODRIGUEZ-MORALES A.J.; CARDONA-OSPINA, J.A.; GUTIÉRREZ-OCAMPO E.; VILLAMIZARPEÑA R.; HOLGUIN-RIVERA Y.; ESCALERA-ANTEZANA J.P.; ALVARADO-ARNEZ, L.E.; BONILLA-ALDANA, D. K.; FRANCO PAREDES, C.; HENGO-MARTINEZ, A. F.; PANIZ-MONDOLFI, A.; LAGOS-GRISALES, G. J.; RAMÍREZ-VALLEJO, E.; SUÁREZ, J.A.; ZAMBRANO, L. I.; VILLAMIL-GÓMEZ, W.; VILLAMIL GOMES, V.; BALBIN-RAMON, G. J.; RABAAN, A. A.; HARAPAN, H.; DHAMA, K.; NISHIURA, H.; KATAOKA, H.; AHMAD, T.; SAH, R. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, 2020.

SARDÁ, B.C.; SILVA, G.P.; DESTRI, I.D.L.; WARREN, L.A.; NUERNBERG, N.B. COVID-19 na cidade de Londrina: impacto da vacinação sobre os indicadores de saúde. **Revista de Saúde Pública do Paraná**, v. 5, n. 2, 2022.

SERVICK K. For survivors of severe covid-19, beating the virus is just the beginning. **Science**, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/news/2020/04/survivors-severe-covid-19-beating-virus-just-beginning>>. Acesso em: 21 de dezembro de 2020

SIMPSON, R.J.; KATSANIS, E. The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 6-7, 2020.

WADMAN, M.; COUZIN-FRANKEL, J.; KAISER, J.; MATAICIC, C. How does Coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. **Science**, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes>>. Acesso em: 21 de março de 2021

WHITTAKER, A.; ANSON, M.; HARKY, A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 142, n. 1, p. 14-22, 2020.

WU, D.; SHU, T.; YANG, X.; SONG, J-X.; ZHANG, M.; YAO, C.; LIU, W.; HUANG, M.; YU, T.; YANG, Q.; ZHU, T.; XU, J.; MU, J.; WANG, Y.; WANG, H.; TANG, T.; REN, Y.; WU, Y.; LIN, S-H.; QIU, Y.; ZHANG, D-Y.; SHANG, Y.; ZHOU, X. Plasma metabolomic and lipidomic alterations associated with Covid-19. **National Science Review**, v. 7, n. 7, p. 1157–1168, 2020.

WU, F.; ZHAO, S.; YUM B.; CHEN Y-M.; WANG, W.; SONG, Z-G.; HU, YI.; TAO, Z-W.; TIAN, J-H.; PEI, Y-Y.; YUAN, M-L.; ZHANG, Y-L.; DAI, F-H.; LIU, Y.; WANG, Q-M.; ZHENG, J-J.; XU, L.; HOLMES, E.C.; ZHANG, Y-Z. A new Coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, p. 265-269, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>>. Acesso em: 26 de dezembro de 2021

WU, Y.; GUO, C.; TANG, L.; HONG, Z.; ZHOU, J.; DONG, X.; YIN, H.; XIAO, Q.; TANG, Y.; QU, X.; KUANG, L.; FANG, X.; MISHRA, N.; LU, J.; SHAN, H.; JIANG, G.; HUANG, X. Prolonged presence of Sars-Cov-2 viral RNA in faecal samples. **Lancet gastroenterology hepatology**, v. 5, n. 5, p. 434-435, 2020.

XU, L.; LIU, J.; LU, M.; YANG, D.; ZHENG, X. Liver injury during highly pathogenic human Coronavirus infections. **Liver int**, v. 40, n.5, p. 998-1004, 2020.

ZHANG, C.; SHI, J.; WANG, F-S. Liver injury in Covid-19: management and challenges. **Lancet gastroenterology Hepatology**, v.5, n.5, p. 428-430, 2020.

ZHENG, Y-Y.; MA, Y.T.; ZHANG, J.Y. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, v.17, p. 259–260, 2020.