



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ISAÍAS FILIPE ASSUNÇÃO DE SOUSA

**SEQUELAS PULMONARES PÓS INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 SOB
ANÁLISE DOS ACHADOS CLÍNICOS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

**Barreiras-BA
2021**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDE CURSO DE MEDICINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SEQUELAS PULMONARES PÓS INFECÇÃO POR SARS-CoV-2
SOB ANÁLISE DOS ACHADOS CLÍNICOS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

ISAÍAS FILIPE ASSUNÇÃO DE SOUSA

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado à Universidade Federal do Oeste da Bahia,
Bacharel em Medicina.
Professor orientador:
Marcello Da Silveira
Paschoalini.

**Barreiras-
BA 2021**

FICHA CATALOGRÁFICA

- S725 Isaías Filipe Assunção de Sousa
Sequelas pulmonares pós infecção por sars-cov-2 sob análise dos achados clínicos: uma revisão de literatura. / Isaías Filipe Assunção de Sousa. – 2021.
- 38f.: il.
- Orientador: Prof. Marcello da Silveira Paschoalini
TCC - Graduação em Medicina, Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde - Barreiras, BA, 2021.
1. Coronavírus; 2. Sars-CoV-2. 3. Covid-19; I. Paschoalini, Marcello da Silveira II. Universidade Federal do Oeste da Bahia –III. Título.

CDD 610

ABSTRACT

In 2020 it was clarified that the etiologic agent that caused this pneumonia was SARS-CoV-2, a pathogen that is responsible for Severe Acute Respiratory Syndrome, which was baptized as the 2019 coronavirus disease, called Covid-19. The infection occurs mainly through inhalation or contact with droplets released in the respiratory secretions, through coughing, sneezing or speaking from an infected person. It is also important to note that SARS-CoV-2 can remain viable in aerosols for approximately three hours and on surfaces for up to nine days. **Objective:** to evaluate which pulmonary sequelae left by covid 19, its severity and prevalence. **Method:** This is a systematic literature review study based on the analysis of methodological aspects, which will aim to summarize results of national and international studies that analyzed pulmonary sequelae in patients who were infected with SARS-CoV-2. Scientific articles indexed in the LILACS, MedLine / PubMed, and SciELO databases will be used. The criteria for inclusion of the studies will be: studies that analyze sequelae of patients with COVID-19, focusing on pulmonary sequelae; articles published in Portuguese and English; and studies published from 2020. **Results and Conclusion:** In summary, this systematic review presents results that show pulmonary sequelae left after SARS-CoV-2 infection, not only in patients who developed the severe form of the disease, but also in those who presented mild symptoms. Fatigue and Cough are the most common symptoms after data compilation. Therefore, it is noted that the process of pulmonary rehabilitation requires greater attention. Finally, these findings also underscore the importance of rehabilitation intervention for individuals who have been infected with SARS-CoV-2 and have been cured.

Keywords: coronavirus; SARS-CoV-2; Covid-19; Sequelae; Pulmonary sequelae.

RESUMO

Em 2020 foi elucidado que o agente etiológico que causava pneumonia era SARS-CoV-2 um patógeno que é responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave, a qual foi batizada como a doença do coronavírus 2019, denominada, Covid-19. A infecção ocorre principalmente por meio da inalação ou contato com gotículas liberadas nas secreções respiratórias, pela tosse, espirros ou fala de uma pessoa infectada. É importante ainda destacar que SARS-CoV-2 pode permanecer viável em aerossóis por aproximadamente três horas e em superfícies por até nove dias. **Objetivo:** Avaliar quais as sequelas pulmonares deixadas pela covid 19, sua severidade e prevalência. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática de literatura baseado na análise de aspectos metodológicos, que tem a finalidade de sumarizar resultados de estudos nacionais e internacionais que analisaram as sequelas pulmonares em pacientes que foram infectados por SARS-CoV-2. Será utilizado artigos científicos indexados nas bases de dados LILACS, MedLine/PubMed e SciELO. Os critérios para inclusão dos estudos serão: estudos que analisem sequelas de pacientes com COVID-19, com enfoque em sequelas pulmonares; artigos publicados em português e inglês; e estudos publicados a partir de 2020. **Resultados e Conclusão:** Em suma, essa revisão sistemática apresenta resultados que evidencia sequelas pulmonares deixadas pós infecção por SARS-CoV-2, não somente em pacientes que desenvolveram a forma grave da doença, como aqueles que apresentaram sintomas leves. A Fadiga e a Tosse são os sintomas mais comuns após a compilação dos dados. Diante disso, nota-se que o processo de reabilitação pulmonar exige uma atenção maior. Por fim, esses achados também ressalta a importância de intervenção de reabilitação para indivíduos que foram infectados por SARS-CoV-2 e foram curados.

Palavras-chave: coronavírus; sars-CoV-2; covid-19; Sequelas; Sequelas Pulmonares.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

G-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos;

IL-2: Interleucina 2;

IL-7: Interleucina 7;

IP-10: Interferon-gama Induzido por Proteína 10;

MCP-1: Proteína 1 Quimioatrativa de Monócitos;

MIP-1A: Proteína Inflamatória Macrófago 1alfa;

NF- κ B: Fator Nuclear kappa B;

TNF: Fator de Necrose Tumoral;

SARS: Síndrome Respiratória Aguda Grave

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA:

Figura 1: Estrutura do SARS-CoV-2. **10**

Figura 2: Ciclo de replicação do SARS-CoV-2. **11**

RESULTADOS:

Figura 3: Desenho de estudo **21**

Tabela 1: Estudos incluídos na Revisão **22**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REFERENCIAL TEÓRICO	8
2.1 ORIGEM DO SARS-COV-2	8
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19	9
2.3 CARACTERÍSTICAS, PATOGÊNESE E SÍNDROMES CLÍNICAS	9
2.3.1 ESTRUTURA E REPLICAÇÃO VIRAL DO SARS-COV-2	9
2.3.2 TRANSMISSÃO E QUADRO CLÍNICO DA COVID-19	12
2.4 PRINCIPAIS ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA COVID-19 E DAS COMORBIDADES	13
2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DA COVID-19	15
3. JUSTIFICATIVA	16
4. PROBLEMA	17
5. OBJETIVOS	17
5.1. OBJETIVO GERAL	17
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
6. METODOLOGIA	18
6.1. DESENHO DO ESTUDO	18
6.2 TIPO DE ESTUDO	19
6.3. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	19
6.4. DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS	19
6.5. DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DOS DADOS	20
6.6. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO	20
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
8. CONCLUSÃO	28
9. REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

Os vírus representam um grupo de patógeno importante no ramo da medicina que estuda e classifica as doenças humanas. Isso se deve, não apenas por desenvolver uma gama de doenças infecciosas com grande complexidade e gravidade, mas também por refletir em vários setores sociais e econômicos. Combater doenças causadas por vírus é uma tarefa difícil, pois apesar de não possuírem características complexas, enzimas para replicação de material genético, mitocôndrias e habilidades de sobrevivências sem parasitar outras células, os vírus têm grande capacidade de adaptação e seu processo de multiplicação pode ser bem complexo (REINALDO S., 2017).

No final de 2019, foi identificado um surto de pneumonia com causa desconhecida na província de Hubei, na cidade de Wuhan, na China. Em 2020 foi elucidado que o agente etiológico que causava essa pneumonia era SARS-CoV-2, um patógeno que é responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave, que foi batizada como doença do coronavírus 2019, denominada, Covid-19 (CAVALCANTE, 2020).

A última orientação provisória da OMS de fevereiro de 2021, elucidou que as formas de contágio acontecem principalmente quando os infectados estão próximos de outras pessoas. As principais formas de contato são por gotículas maiores contendo antígeno do patógeno e por aerossóis menores expelidos pela tosse, respiração profunda, canto, espirro ou fala. Além disso, o contato próximo pode resultar em inoculação do vírus no nariz, na boca e nos olhos. Outra forma de transmissão é por fômites (objetos inanimados que conseguem transmitir a carga viral do vírus), que pode ocorrer por meio do toque nos fômites e depois na boca, nariz ou olhos (OMS, 2021).

Segundo o Ministério da Saúde (MS, 2021), as manifestações do SARS-CoV-2 podem variar em quadros assintomáticos, leves, moderados e graves. Os sintomas podem ser manifestados com tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia. Já os casos graves apresentam sintomas relacionados à Síndrome Respiratória Aguda Sistêmica, sendo como uma síndrome gripal que apresenta dispneia/desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto.

Sendo assim, espera-se que este estudo além de registrar de forma sistemática as sequelas pulmonares pós infecção por SARS-CoV-2, possa, através de um olhar panorâmico, evidenciar os principais sintomas persistentes, ou seja, sequelas pulmonares,

ênfatizando a prevalência e a severidade deixada em pacientes infectados com esse patógeno.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ORIGEM DO SARS-CoV-2

Os coronavírus que infectam os humanos foram caracterizados pela primeira vez na década de 1960. No entanto, o seu interesse científico foi aumentado exponencialmente em 2002 após serem reconhecidos como causadores do surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS) na China, o qual se disseminou por cinco continentes, infectando mais de 8 mil pessoas e provocando 774 mortes. O agente etiológico dessa infecção é denominado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV). Dez anos após esse surto, o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) surgiu na península Arábica e foi exportado para 27 países, onde causou um total de 2.494 infecções e 88 mortes (LI *et al.*, 2020b; PARASKEVIS *et al.*, 2020). Recentemente, um coronavírus anteriormente desconhecido, chamado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) surgiu no final de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. A infecção por esse novo coronavírus teve rápida disseminação internacional provocando uma grave emergência mundial de saúde pública (LU *et al.*, 2020; PARASKEVIS *et al.*, 2020).

Desde o surgimento da SARS há 18 anos, um grande número de coronavírus relacionados à SARS (SARSr-CoVs) foi descoberto em morcegos, hospedeiros que servem de reservatório natural do vírus. Comparado com os SARS-CoV e MERS-CoV, o SARS-CoV-2 possui a sequência do genoma mais semelhante aos de CoVs de morcegos (HAMPTON, 2005; WU *et al.*, 2020). Um estudo mostrou que a sequência genômica do novo coronavírus compartilha 79,6% de identidade da sequência com SARS-CoV e é 96% idêntico ao coronavírus de morcego (ZHANG *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020c). Isso indica que os morcegos são a origem provável do vírus e sugeriu a alta possibilidade de transmissão de animal para humano (ZHANG *et al.*, 2020). Uma investigação epidemiológica em Wuhan, no início do surto, identificou associação inicial da transmissão do vírus com um mercado de frutos do mar que vendia animais, onde a maioria dos pacientes havia trabalhado ou visitado e que foi posteriormente fechado para desinfecção. No entanto, à medida que o surto progredia, a disseminação de pessoa para pessoa se tornou o principal modo de contágio (LU *et al.*, 2020).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

Os dados epidemiológicos acerca da covid-19 sofrem constantes alterações, uma vez que a pandemia ainda está em curso. Segundo o último alerta epidemiológico da OMS, “Ondas e surtos recorrentes de Covid-19”, desde os primeiros infectados por SARS-CoV-2 em 2019 até 5 de outubro de 2020 havia sido registrado em todo o mundo um total de 35.109.317 casos, sendo que 1.035.341 resultaram em mortes. Sendo que a região das Américas corresponde 49% do total de casos e 55% de mortes registradas no mundo todo (OMS, 2020). No Brasil já são registrados 22.143.091 casos e 615.636 óbitos até o final de novembro de 2021, evidenciando a gravidade da doença no país.

2.3 CARACTERÍSTICAS, PATOGÊNESE E SÍNDROMES CLÍNICAS

2.3.1 Estrutura e replicação viral do SARS-CoV-2

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é um vírus da família Coronaviridae e pertencente a linhagem B do gênero betacoronavírus. Essas características são semelhantes ao do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) (GORBALENYA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020c). Sua estrutura consiste em um nucleocapsídeo formado pelo genoma, composto de um RNA de sentido único e positivo, de cadeia simples, o qual se encontram aderidas várias cópias da proteína N (proteína de nucleocapsídeo). Tal proteína possui 2 domínios, um N-terminal (NTD) e outro C-terminal (CTD), e embora usem mecanismos diferentes, ambos são capazes de reconhecer o RNA viral (FEHR; PERLMAN, 2015; WANG *et al.*, 2003). O nucleocapsídeo adota uma estrutura helicoidal e é moldado por um fio envolvido pelo envelope no qual as proteínas virais são inseridas: E, M e S. A proteína E (proteína de envelope) participa da montagem da partícula e é muito importante no processo de produção e maturação das partículas virais (SCHOEMAN; FIELDING, 2019). A proteína M (proteína de membrana) colabora na fixação do nucleocapsídeo à membrana de estruturas internas, como o complexo de Golgi, e é responsável pelo transporte transmembranar de nutrientes, pela liberação do vírion e pela formação do envelope (CUI; LI; SHI, 2019; FIELDS, 2013). Por fim, a proteína S (spike) está envolvida diretamente na fusão das membranas celular e viral. A glicoproteína S é clivada por uma protease celular, do tipo furina, em dois peptídeos de mesmo tamanho, S1 e S2. S1 é muito variável entre diferentes coronavírus, enquanto S2 é altamente conservado. Na subunidade S1, é encontrado o domínio de ligação ao receptor (RBD), o qual é encarregado por fazer com

que a proteína S se organize em espículas em forma de trímeros. Por outro lado, na subunidade S2 está localizado o peptídeo de fusão, que é responsável por desencadear uma cascata de eventos culminando na integração da membrana viral e celular, durante a entrada do vírus na célula, além do efeito citopático (SCHOEMAN; FIELDING, 2019).

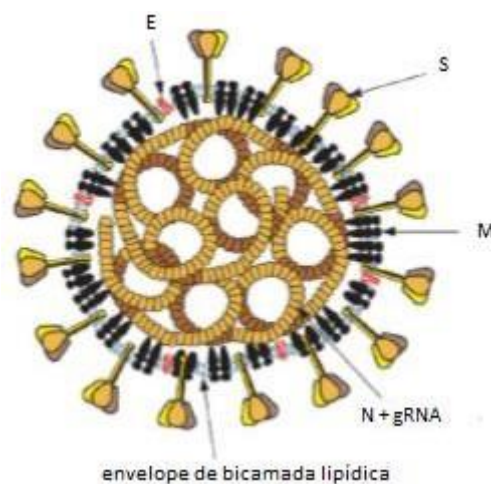


Figura 1: Estrutura do SARS-CoV-2.

Fonte: Adaptado de (FIELDS, 2013). Legenda: E – proteína de envelope; S – proteína spike; M – proteína de membrana; N – proteína de nucleocapsídeo; gRNA – RNA genômico.

O processo de replicação é iniciado com a entrada do vírus nas células. Para infectar as células humanas, foi demonstrado que o SARS-CoV-2 utiliza o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), o mesmo receptor utilizado pelo SARS-CoV (ZHOU *et al.*, 2020c). A ACE2 é uma enzima ligada às membranas celulares das células presentes nas artérias, coração, rim e, especialmente, em células epiteliais do pulmão e intestino delgado, que são os principais alvos da SARS-CoV (LI, 2008; LI *et al.*, 2005). Após o reconhecimento do receptor, a entrada viral é facilitada pela ativação da glicoproteína de pico viral e clivagem do segmento C-terminal da ACE2 por proteases como TMPRSS2 e FURINA que são prontamente expressas no tecido pulmonar (MH *et al.*, 2001; SIMMONS *et al.*, 2011). Dessa forma, os coronavírus entram no citoplasma por endocitose e a fusão com vesículas ácidas permitem a liberação do nucleocapsídeo (MILEWSKA *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2019). Uma vez que o nucleocapsídeo é liberado no citoplasma, começa a tradução e a expressão do gene da replicase viral. Por um mecanismo de deslocamento complexo, os ribossomos celulares se traduzem em dois polipeptídeos definidos pp1a (440–500 kDa) e pp1ab (740–810 kDa) de comprimentos

diferentes. Através de um processo de autoproteção, eles expressam as proteínas não estruturais (designadas nsp1 a nsp16) necessárias para formar o complexo replicase-transcriptase (RTC) e completar um ciclo de infecção bem-sucedido (BRIERLEY; DIGARD; INGLIS, 1989; MASTERS, 2006). A jusante do gene da replicase estão os genes estruturais S, M, E e N, que serão expressos a partir do RNA mensageiro (mRNA) subgenômico, uma vez que o RTC está formado e ativo. As fábricas replicativas de coronavírus provocam remodelamentos estruturais membranosos muito complexos nas células infectadas, com finalidade de protegê-lo da ribonucleases e evitar o reconhecimento da resposta imune inata, que é primeira linha de defesa contra os microrganismos (KNOOPS *et al.*, 2008). As proteínas estruturais M, S e E são expressas associadas ao retículo endoplasmático de onde serão transportadas para o local da montagem e juntamente com os nucleocapsídeos formarão as novas partículas virais. Então, os coronavírus serão reunidos através do sistema ERGIC (compartimento intermediário Golgi-retículo endoplasmático) e as partículas maduras serão exportadas para a membrana plasmática, e dentro de vesículas, serão secretadas por exocitose. Os coronavírus liberados irão infectar outras células, reiniciando o ciclo de replicação (DE HAAN; ROTTIER, 2005; MASTERS, 2006; RUCH; MACHAMER, 2012).

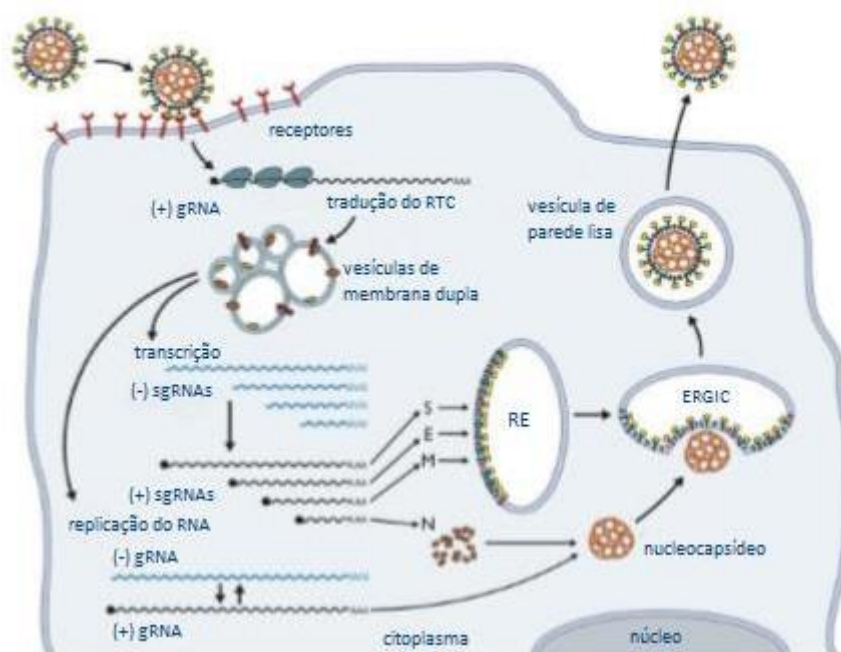


Figura 2: Ciclo de replicação do SARS-CoV-2.

Fonte: Adaptado de (MAHY; VAN REGENMORTEL, 2010). Legenda: RTC – complexo replicase-transcriptase; RE – retículo endoplasmático; ERGIC – compartimento

intermediário retículo endoplasmático-Golgi; gRNA – RNA genômico; sgRNAs – RNAs subgenômicos.

2.3.2 Transmissão e quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2

A infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre principalmente por meio da inalação ou contato com gotículas liberadas nas secreções respiratórias, pela tosse, espirros ou fala de uma pessoa infectada. É importante ainda destacar que SARS-CoV-2 pode permanecer viável em aerossóis por aproximadamente três horas e em superfícies por até nove dias (VAN DOREMALEN *et al.*, 2020). Adicionalmente, o RNA do SARS-CoV-2 foi detectado em amostras de sangue e fezes, mas a transmissão fecal-oral ainda não parece ser um fator significativo na disseminação do vírus (CHEN *et al.*, 2020b). As elevações da temperatura e da umidade relativa do ar têm um efeito sinérgico na inativação da viabilidade do SARS-CoV, enquanto temperaturas mais baixas e baixa umidade suportam a sobrevivência prolongada do vírus em superfícies contaminadas. Foi demonstrado que o SARS-CoV pode sobreviver, pelo menos, duas semanas após a secagem nas condições de temperatura e umidade encontradas em um ambiente com ar condicionado. O vírus é estável por 3 semanas à temperatura ambiente em um ambiente líquido, mas é facilmente eliminado pelo calor a 56 °C por 15 minutos. Assim como o vírus da gripe, os coronavírus possuem envoltório, o que os torna sensíveis às condições ambientais, como as temperaturas altas, mas ainda não se sabe como o vírus se comporta na prática. O que se sabe com clareza é que a desvantagem das temperaturas mais baixas é uma maior probabilidade de aglomerações de pessoas em locais fechados, o que é um grande facilitador da transmissão (CHAN *et al.*, 2020).

O período de incubação do SARS-CoV-2 é de dois a 14 dias após a exposição, e durante essa fase o indivíduo pode se apresentar assintomático, mas transmitindo o vírus, o que explica a velocidade da transmissão. Na maioria dos casos, os sintomas aparecem, aproximadamente, quatro a cinco dias após a exposição (CHAN *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020c).

Os sinais e sintomas clínicos são principalmente respiratórios, podendo variar de um simples resfriado a uma pneumonia severa, uma vez que o espectro clínico da infecção por SARS-CoV-2 é muito amplo. Nesse sentido, a pneumonia parece ser a manifestação grave mais frequente da infecção, caracterizada principalmente por febre, tosse, dispneia e infiltrados bilaterais na imagem torácica. É importante destacar que a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma complicação importante em pacientes com

doença grave e pode manifestar-se logo após o início da dispneia (GUAN *et al.*, 2020b). Em um estudo que avaliou 99 pacientes internados com pneumonia e diagnóstico laboratorial de COVID-19 no hospital de Wuhan em janeiro de 2020, observou que os principais sintomas foram febre (83%), tosse (82%), falta de ar (31%), dor muscular (11%), confusão (9%), dor de cabeça (8%), dor de garganta (5%), rinorreia (4%) e dor no peito (2%). Segundo exames de imagem Raio-x e Tomografia computadorizada, 74 pacientes apresentaram pneumonia bilateral, 14 pacientes apresentaram manchas múltiplas e opacidade em vidro fosco e 1 paciente evoluiu com pneumotórax (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020a). Embora não destacado nos estudos de coorte iniciais da China, distúrbios do olfato e do paladar, como anosmia e disgeusia, também foram relatados como sintomas comuns em pacientes com COVID-19 (GIACOMELLI *et al.*, 2020). Além de sintomas respiratórios, sintomas gastrointestinais, como náusea e diarreia, também estão sendo relatados (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020a).

2.4 PRINCIPAIS ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA COVID-19 E DAS COMORBIDADES

A COVID-19 evolui em duas fases com características fisiopatológicas muito distintas, decorrentes principalmente da resposta imunológica. A primeira fase, que geralmente progride favoravelmente, reflete a resposta do sistema imune contra o SARS-CoV-2 que está infectando os pneumócitos (BILINSKA *et al.*, 2020). Inicialmente, as células do sistema imune inato ao reconhecer padrões moleculares associados ao dano (DAMP) ou ao patógeno (PAMP) vão induzir tanto a expressão da citocina IFN tipo I, responsável por conter a infecção e a replicação viral, como a expressão de citocinas do tipo pró-inflamatórias (IL-6 e IL-1 β), que vão contribuir para o dano tecidual (VARDHANA; WOLCHOK, 2020). Nessa etapa, a supressão da resposta antiviral pelo IFN tipo I poderia contribuir para o agravamento da doença, como tem sido mostrado em estudos que avaliaram a infecção por outros coronavírus, a exemplo das espécies que causam a MERS e a SARS (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017; DE WIT *et al.*, 2016). Em seguida, a resposta imune específica é estabelecida, com a interação dos linfócitos T e B aos antígenos virais. Então, dentro de alguns dias, anticorpos neutralizantes específicos surgem e contribuem diretamente para o controle da doença e imunidade protetora.

No entanto, em um pequeno número de casos, aparece a segunda fase da doença que é caracterizada por uma inflamação sistêmica difusa, e clinicamente dominada por

manifestações respiratórias (MIOSSEC, 2020). A gravidade dessas manifestações pode levar a hipóxia, a qual é resultante da alteração de ambos os lados da barreira alvéolo-capilar, com uma inflamação maciça secundária à migração de neutrófilos ativados seguidos por monócitos e linfócitos. Essas células ao liberar enzimas proteolíticas vão alterar a membrana dos alvéolos, resultando em vazamento de fluido inflamatório, o que contribui para amplificar os efeitos da hipóxia. Huang et al (2020) avaliaram 41 pacientes hospitalizados pela COVID-19 e notaram altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-2, IL-7, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A e TNF nos casos graves da doença (HUANG *et al.*, 2020). Essa “tempestade” de citocinas parece estar associada a sepse viral e lesão pulmonar, que pode levar a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), choque, falência de órgãos, e conseqüentemente provocar um agravamento das doenças de base pré-existentes (cardiopatias, hepatopatias, doença renal crônica, diabetes) e morte.

A presença de comorbidades subjacentes tem sido um dos principais fatores observados nos casos mais graves e fatais da COVID-19, no entanto, os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão totalmente elucidados. Dentre as principais comorbidades estão a hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, doença pulmonar e renal crônica, doenças cardiovasculares e câncer (GUAN *et al.*, 2020b; WU; MCGOOGAN, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020a), sendo as três primeiras as mais frequentes (EBINGER *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020b). Um estudo mostrou que pacientes com diabetes ou hipertensão tiveram duas vezes mais chance de desenvolver a forma grave da doença ou necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), enquanto aqueles com doença cardio-cerebrovascular tiveram três vezes mais chance (LI *et al.*, 2020a).

Na obesidade ocorre um processo inflamatório no tecido adiposo, o que aumenta a vulnerabilidade à infecções (MISUMI *et al.*, 2019). Uma possível explicação para isso seria a superexpressão de adipocinas inflamatórias dos depósitos de gordura visceral que pode afetar a resposta imune, prejudicar a quimiotaxia e alterar a diferenciação de macrófagos (FLOREZ; HIRSCHHORN; ALTSCHULER, 2003). Além disso, pacientes com obesidade geralmente apresentam uma maior atividade do fator de transcrição NF- κ B, e conseqüentemente conduzem a uma maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6 (HOTAMISLIGIL, 2006), o que pode contribuir com a “tempestade” de citocinas observada nos casos graves da COVID-19 e a resistência a insulina em indivíduos com diabetes tipo 2 (BERBUDI *et al.*, 2019). A obesidade tem sido o principal

fator de risco associado a mortalidade por COVID-19 entre jovens (IACOBELLIS; MALAVAZOS; FERREIRA, 2020).

Assim como na obesidade, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 também possuem uma maior susceptibilidade à contrair infecções (ASSOCIATION, 2013). Essa vulnerabilidade parece ser resultante de múltiplas perturbações da imunidade inata e adaptativa devido à hiperglicemia, como a supressão da produção de citocinas (IL-6, IL-1 β , TNF, IFN tipo I), defeitos na fagocitose, disfunção das células imunológicas e falha em matar os microrganismos (BERBUDI *et al.*, 2019).

Em relação a hipertensão arterial tem sido demonstrado que as células do sistema imune contribuem para o processo inflamatório, e conseqüentemente para o aumento da pressão arterial. Uma das substâncias que contribui para esse processo são as espécies reativas de oxigênio (EROs), como superóxido e peróxido de hidrogênio, produzidas por neutrófilos e macrófagos para matar os patógenos. As EROs, além de favorecer a disfunção endotelial, também reduzem a biodisponibilidade do óxido nítrico, o qual possui função vasodilatadora. Adicionalmente, citocinas liberadas pelas células do perfil Th1 e Th17 também participam desse processo inflamatório, induzindo a constricção dos vasos, que resulta no aumento da pressão sanguínea (como revisado por AGITA; ALSAGAFF, 2017).

2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DA COVID-19

Um caso provável de COVID-19 deve ser considerado principalmente em pacientes com febre a pouco tempo e/ou sintomas do trato respiratório como tosse e dispneia. Também deve ser considerada em pacientes com doença grave do trato respiratório inferior sem causa clara. Embora tais sintomas possam ocorrer com outras doenças respiratórias virais, a probabilidade de COVID-19 é aumentada se o paciente reside ou viajou nos últimos 14 dias para um local endêmico, ou teve contato próximo com um caso confirmado ou suspeito nos 14 dias anteriores. O contato próximo inclui estar a aproximadamente dois metros (seis pés) de um paciente por um período prolongado ou ter contato direto com secreções infecciosas, enquanto não estiver usando equipamento de proteção individual (EPI). O diagnóstico, então, é possível através da positividade do teste chamado transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) positivo ou presença de alta suspeição clínica (clínica compatível e epidemiologia favorável) associada à tomografia computadorizada com padrão em vidro fosco periférico bilateral de lobos inferiores (BURKE *et al.*, 2020). Os pacientes que atendem aos critérios de teste discutidos

acima devem ser submetidos a testes SARS-CoV-2, além de testar outros patógenos respiratórios como influenza e vírus sincicial respiratório. O diagnóstico laboratorial da infecção por SARS-CoV-2 é baseado na detecção do genoma viral através de técnicas de biologia molecular, como RT-PCR (PATEL *et al.*, 2020). Nos Estados Unidos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda a coleta de uma amostra de swab nasofaríngeo para testar o SARS-CoV-2. Um swab orofaríngeo pode ser coletado, mas não é essencial; se coletado, deve ser colocado em mesmo recipiente que a amostra nasofaríngea. O escarro expectorado deve ser coletado de pacientes com tosse produtiva e a indução deste não é recomendada. Um aspirado do trato respiratório inferior ou lavagem broncoalveolar devem ser coletados dos pacientes que são intubados (AI *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que um único resultado de teste negativo para a detecção do vírus SARS-CoV-2, especialmente se ele foi realizado em uma amostra do trato respiratório superior, não exclui a possibilidade de infecção. Nesses casos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda reamostragem e teste em vários locais do trato respiratório. Da mesma forma, um resultado positivo para um patógeno alternativo não exclui necessariamente a possibilidade de uma co-infecção. Quanto aos testes sorológicos, uma vez disponíveis em geral, estes devem ser capazes de identificar os pacientes que têm infecção anterior, mas um teste de PCR negativo (GUO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020c).

3. JUSTIFICATIVA:

O surto pela infecção do novo coronavírus se iniciou na China em dezembro de 2019 e se disseminou por todos os continentes em poucos meses. Desde o início do surto, inúmeros estudos têm sido publicados sobre a infecção pelo SARS-CoV-2 em humanos, mas as complicações pulmonares por Covid-19 ainda não estão bem esclarecidas (SUAREZ-GARCIA, 2020).

A Covid-19 é uma doença que afeta vários órgãos, sendo que um dos seus principais alvos é o pulmão. As alterações pulmonares causadas por esse vírus podem gerar lesão epitelial grave e lesões vasculares microtrombóticas que dificultam a ventilação – perfusão, levando a hipoxemia (DUARTE-NETO, 2020). Foram identificadas até 2 de maio de 2020, mais de três milhões de pessoas em todo mundo infectadas pela SARS-CoV-2, e entre suas principais manifestações clínicas está a pneumonia intersticial que pode ser agravada com a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (SUAREZ-GARCIA,

2020). Dessa forma, analisar as consequências a longo prazo é crucial para que sejam estabelecidos novos protocolos de conduta para acompanhamento de pacientes com lesões pulmonares visando diminuir sequelas.

4. PROBLEMA:

Quais são as principais sequelas pulmonares, a partir de uma análise clínica, pós infecção por SARS – CoV- 2?

5. OBJETIVO

5.1. OBJETIVO GERAL

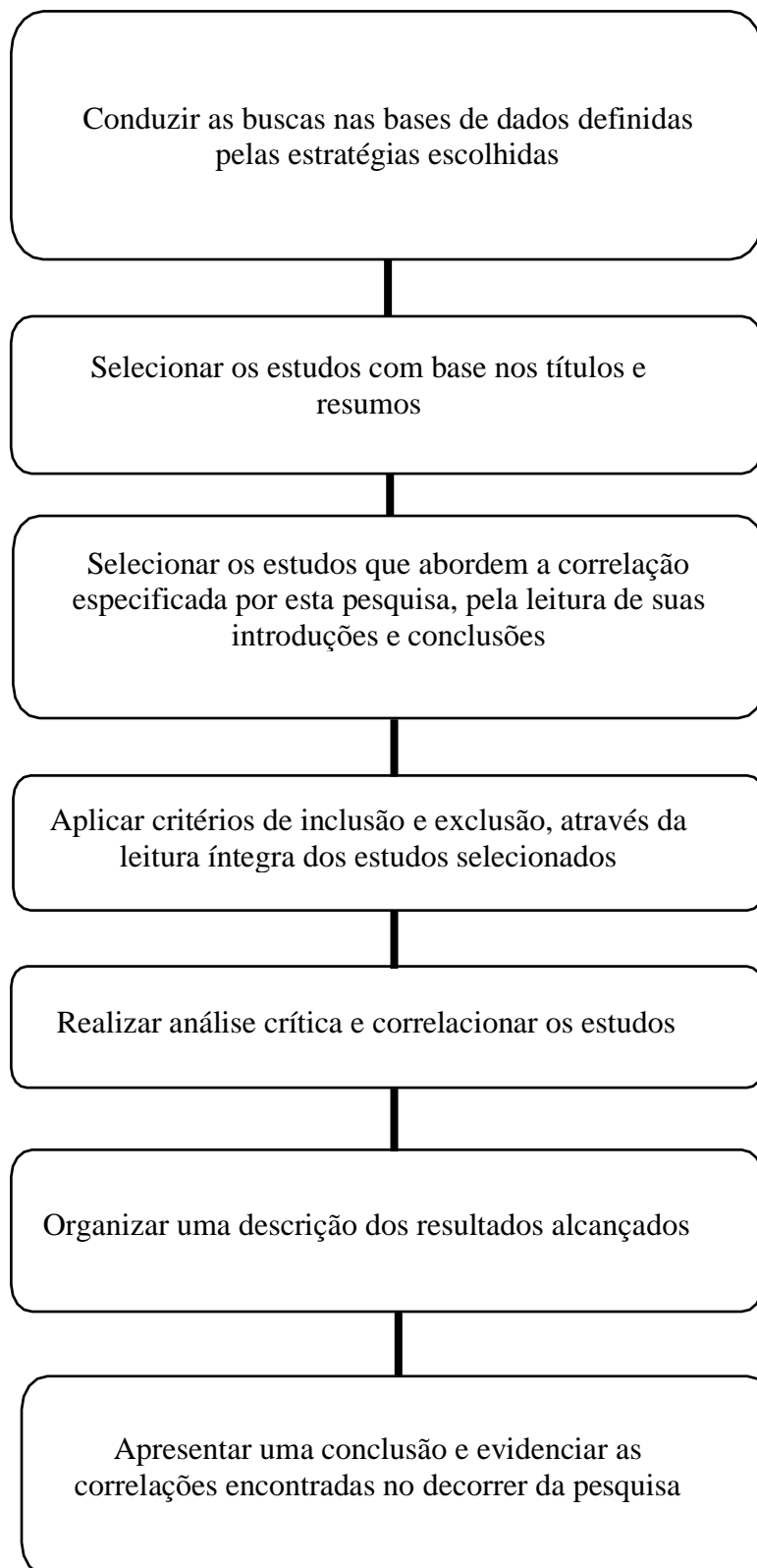
Avaliar quais as sequelas pulmonares deixadas pela covid 19, sua severidade e prevalência;

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.** Entender quais patologias pulmonares podem surgir após infecção por SARS- CoV- 2 e suas sequelas clínicas.
- 2.** Descrever as alterações e os sintomas pulmonares persistentes causados pela COVID-19

6. METODOLOGIA

6.1 DESENHO DO ESTUDO



6.2. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de literatura baseado na análise de aspectos metodológicos, que teve a finalidade de sumarizar resultados de estudos nacionais e internacionais que analisaram as sequelas pulmonares em pacientes que foram infectados por SARS-CoV-2. As revisões sistemáticas tornaram-se extremamente importantes na assistência à saúde, uma vez que os médicos as leem para se manterem atualizados em suas áreas e frequentemente as utilizam como ponto de partida ao desenvolverem instruções para a prática clínica (SWINGLER; VOLMINK; IOANNIDIS, 2003). Dessa forma, esse tipo de revisão não é apenas uma mera repetição do que já foi dito ou escrito sobre determinado assunto, mas sim, uma forma de proporcionar uma análise de um tema sob novo enfoque ou abordagem, chegando a conclusões inovadoras.

6.3. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Os estudos foram obtidos através das bases de dados eletrônicas LILACS/BVS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS – Biblioteca Virtual em Saúde) MedLine/PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed) e SciELO, disponíveis *online*, e publicados no período de janeiro de 2020 até novembro de 2021.

6.4. DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS

Para a revisão foram selecionados, por meio de uma busca avançada, artigos científicos indexados nas bases de dados LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>), MedLine/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) e SciELO (www.scielo.org). Os artigos foram pesquisados em dois idiomas, Português e Inglês com os seguintes termos baseados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS):

Português: *infecções por coronavírus, sequelas por coronavírus, Síndrome Respiratória Aguda Grave, Covi-19 + Tosse, Covid-19 + Dispneia, Covid-19 + Dor No Peito, Covid-19 + Expectoração, Covid-19 + Hemoptise, Covid-19 + Sons Respiratórios.* **Inglês:** *Coronavirus infections, coronavirus sequelae, Severe Acute Respiratory Syndrome, Cough + Covid-19, Dyspnea + Covid-19, Chest Pain + Covid-19, Expectoratation + Covid-19, Hemoptyse + Covid-19, Respiratory Sounds + Covid-19.* Tais palavras foram combinadas

entre si com operadores booleanos “E” (“AND”) a fim de tornar a busca mais objetiva e assertiva, visto que as referências são vastas para essa temática.

6.5. DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DOS DADOS

Os estudos encontrados em cada pesquisa serão analisados por meio de uma triagem, através da leitura de seus resumos e títulos. Após essa triagem, com base nos títulos e resumos, foram feitas uma nova análise com base na leitura de introduções e conclusões que abordem a correlação especificada por este trabalho. Adicionalmente, foram avaliadas as palavras-chaves; ano de publicação; revista; e base de dados para filtrar os artigos. Artigos fora do tema proposto ou repetidos serão excluídos. Por conseguinte, os artigos selecionados para fase seguinte da triagem serão lidos em sua totalidade para averiguar sua elegibilidade.

6.6. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para a seleção dos artigos foram adotados os seguintes critérios de inclusão: Estudos que analisem sequelas de pacientes com COVID-19, com enfoque em sequelas pulmonares clínicas; artigos publicados em português e inglês; estudos publicados a partir de janeiro de 2020. Todos os estudos que atenderam esses critérios foram lidos na sua totalidade. Por outro lado, foram excluídos desta revisão sistemática, artigos duplicados; estudos pré-prints; estudos que relacionam sintomas persistentes da COVID-19 a crianças, gestantes e idosos; estudos que avaliam sequelas de pacientes com comorbidades (por exemplo: Diabetes, Hipertensão); estudos publicados em formato de relato de caso e editorial; estudos pagos e estudos que não se adequaram aos critérios de inclusão supracitados.

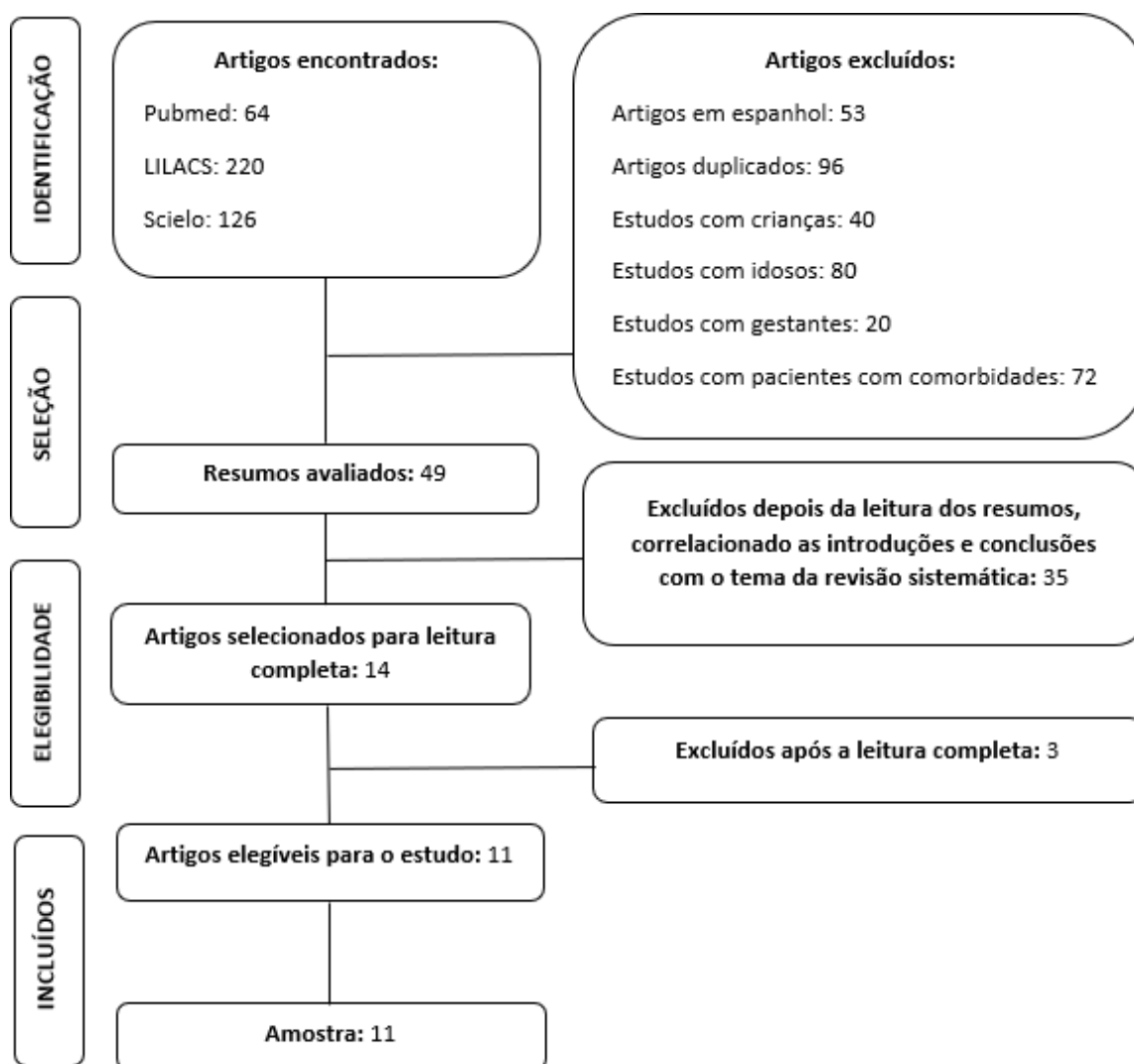
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados, um total de 410 artigos, a partir de buscas nos três bancos de dados: PUBMED, LILACS e SCIELO, sendo encontrados 64 artigos do PUBMED, 220 do LILACS e 126 do SCIELO (figura 1). Após a análise dos títulos foram excluídos 53 artigos em Espanhol, 96 artigos duplicados e 72 estudos que avaliaram pacientes com comorbidades (10 Diabetes; 5 obesidades; 8 HIV; 4 Neuropatias; 8 Insuficiência Renal e

37 Cardiopatias). Além disso, foram eliminados também 20 artigos com pacientes gestantes, 80 com pacientes idosos e 40 com pacientes pediátricos. Dessa forma, restaram apenas 49 estudos. Com isso, seguindo para a próxima etapa do desenho do estudo da revisão sistemática, avaliou-se os resumos e selecionou-se os estudos com abordagem específica com a proposta da pesquisa, com base nas introduções e conclusões. Por fim, foram excluídos 35 artigos, que divergiram do tema da pesquisa.

Em suma, restaram 14 artigos para a leitura completa e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Após a leitura completa dos estudos, foram retirados 3 artigos por não se adequarem ao tipo de estudo (2 artigos), já que se tratavam de uma meta-análise e não apresentaram clareza nos resultados e na discussão (1 artigo). Restando, assim, 11 artigos elegíveis e inclusos para o compilado dos dados desta revisão (tabela-1).

Figura 3 - Desenho de Estudo



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela -1 – Estudos Incluídos na Revisão

Autor	Jornal/livro	Ano	Tipo de estudo	Local do estudo	Nº de participantes	Média de idade	Período de acompanhamento pós alta	Métodos de Análises	Principal queixa pulmonar
Mahmud R	PLoS One	2021	Coorte	Bangladesh	355	38,9	1 mês	Questionário	Fadiga
Zhang	JAMA Network Open	2021	Coorte	Wuhan, China	2.433	60,0	1 ano (12 meses)	Questionário + teste de avaliação DPOC CAT	Fadiga
Fernández-de-Las-Peñas C	Lung	2021	Coorte	Espanha	1.950	61	1 ano (12 meses)	Entrevista Eletrônica	Fadiga
Chevinsky JR	Clin Infect Dis	2021	Coorte	EUA	74.446	---	120 dias (4 meses)	Entrevista Presencial	Sons respiratórios
Osikomaiya B	BMC Infect Dis	2021	Coorte	Nigéria	273	41,8	15 dias	Consulta Ambulatorial (anamnese + exame físico)	Fadiga
Carfi A	JAMA	2020	Coorte	Itália	143	56,5	60 dias (2 meses)	Consulta (Questionário padronizado)	Fadiga
Huang C	Lancet	2021	Coorte	Wuhan, China	1733	57	180 dias (6 meses)	Questionário + exame físico + teste de caminhada + exame de sangue	Fadiga
Zhao YM	EClinicalMedicine	2020	Coorte	Henan, China	55	47,74	3 meses	Tomografia computadorizada + espirometria + IgG	Fadiga
Wang X	QJM	2020	Coorte	Wuhan, China	131	42,62	4 semanas (1 mês)	Prontuário dos pacientes + Questionário	Tosse
Tenforde	MMWR Morb	2020	Coorte	EUA	292	42,5	14-21 dias	Entrevista por telefone	Fadiga

MW	Mortal Wkly Rep								
Logue JK	JAMA Netw Open	2021	Coorte	EUA	177	48	9 meses	Questionário de acompanhamento	Fadiga

FONTE: elaborada pelo autor

Mahmud, et al (2021) conduziu um estudo de coorte, do qual, 486 pessoas foram selecionadas para o estudo, dentre essas 400 passaram pelo teste de elegibilidade e 355 terminaram o estudo. Vale ressaltar que a proporção de indivíduos do sexo masculino e feminino foi de 1,4:1, sendo que a maioria dos participantes (60%) tinha idade abaixo dos 40 anos e apresentava a doença leve (62%). Os pacientes foram acompanhados por pelo menos um mês após a alta hospitalar por meio de um guia eletrônico. Esse estudo iniciou-se em 01 de junho de 2020 e se estendeu até 10 de agosto de 2020 e tinha por objetivo determinar a extensão dos sintomas pós-COVID-19 juntamente com seus fatores de risco.

E como medida e principais resultados, viu-se que a recorrência de síndrome pós COVID-19 foi de 46%, em que a fadiga pós-viral foi vista em 117 (33%) dos pacientes, seguidos pela tosse persistente (8,5%) e dispneia pós-esforço (7%). Em relação ao sexo, segundo esse estudo, esses sintomas eram mais prevalentes no sexo feminino. Nota-se que esse estudo não estava preocupado em avaliar a fisiopatologia dos sintomas, por isso, não se sabe o motivo do paciente desenvolver a fadiga pós-viral e acredita-se que a tosse persistente e dispneia pós-esforço pode ser explicado por danos pulmonares recorrentes.

Zhang, et al (2021) organizou um estudo de coorte, em que 3.988 pacientes foram selecionados para o processo de elegibilidade, sendo que 1.555 foram excluídos e o restante (2433) passou para etapa de entrevista do questionário eletrônico. Desse restante, 1205 (49,5%) eram homens e 1228 (50,5%) eram mulheres e 680 (27,9%) foram considerados com a forma grave da doença. 1753 participantes foram considerados com a forma não grave da doença, sendo que 844 (48,1%) do sexo masculino e 909 (51,9%) do sexo feminino. Como comorbidade mais comum, evidenciou-se a hipertensão, 712 (29,3%) pacientes, e por fim, a duração de internação teve uma média de 14 dias (9 - 20 dias), incluindo a forma leve e grave da doença, e o tempo médio do acompanhamento foi de 364 dias.

Já como resultado, Zhang, et al (2021), trouxe alguns dados interessantes. Por uma vista panorâmica, durante esse acompanhamento por 1 ano, 1.338 (50%) estava sem queixas de sintomas relacionados a COVID-19, porém o restante havia se queixado de pelo menos um dos sintomas. Dos pacientes que apresentaram a forma leve da doença (1753), os sintomas mais relevantes para este estudo foram os pulmonares, incluindo: fadiga 524 (25,8); tosse 58(3,3%); falta de ar 58(3,3%); expectoração 41(2,3%); dispneia 49(2,2%) e hemoptise 5 (0,3%). Além disso, nota-se que os pacientes do sexo feminino tiveram maior porcentagem de quaisquer sintomas em relação aos pacientes do sexo masculino. Dessa forma, é notório que o sintoma mais comum é a fadiga e isso se deve aos danos

pulmonares causados pela COVID-19 que leva um prejuízo a capacidade física e qualidade de vida.

No estudo de Coorte desenvolvido por Fernandez-de-las-Penas et al (2021), foram selecionados 2100 participantes, sendo que 1950 foram incluídos na pesquisa. A amostra final consistia em 1035 participantes do sexo masculino e 915 participantes do sexo feminino. Nesse estudo não foram relatadas as porcentagens de pacientes que desenvolveram a forma leve da doença ou a forma grave, como foi feito nos estudos supracitados. Além disso, os autores tinham como objetivo avaliar a prevalência de tosse em indivíduos que obtiveram alta hospitalar após serem infectados por SARS-CoV-2. Assim, como resultado do acompanhamento por 1 ano, as principais queixas pulmonares foram fadiga (61,2%), dispneia (23,3%) e tosse (2,5%). Apesar do estudo estar relacionado a tosse com outras causas, isso não deixou de contribuir para a pesquisa deste trabalho, pois, Fernandez-de-las-Penas, et al (2021), tiveram que fazer o levantamento dos principais sintomas que conseguiram registrar durante 1 ano de acompanhamento, e desses sintomas os achados clínicos pulmonares foram relevantes para essa pesquisa.

Chevinsky JR, et al (2021) desenvolveram um estudo de coorte, que utilizou o banco de dados de pagadores, Premier Healthcare Database Special COVID-19 Release, que abrangeu dados em 1856 hospitais e 269 clínicas dos EUA. Além disso, o Encontro de Índice foi utilizado para se ter a melhor manipulação e veracidade dos dados. O encontro de índice é definido como o ponto da alta hospitalar para pacientes internados ou ponto de encontro para pacientes ambulatoriais. E sobre a definição de sintomas tardios, esse estudo relata que são condições que os pacientes não haviam descrito antes e que apareceram depois do encontro de índice (1-4 meses). A data de cada encontro foi definida em quatro momentos: 1-30 dias (Encontro de Índice); 31-60 dias; 61-90 dias e 91-120 dias.

O interessante do estudo de Chevinsky JR, et al (2021) foi a demarcação dos períodos para os encontros, assim, observou quando surgiram os sintomas pós-COVID-19. Esse fator foi único quando comparado a outros estudos avaliados por essa revisão. Dessa maneira, esse trabalho trouxe que a incidência da síndrome pós-COVID-19, em adultos, ocorreu predominantemente entre 31-60 dias. Além disso, sugere que exista uma estrutura de base para infecção por SARS-CoV-2, onde se tem uma infecção aguda (0-14 dias), doença inflamatória pós-aguda (14-30 dias) e sequelas tardias (após 30 dias). Já relacionado a sintomas pulmonares, em pacientes ambulatoriais, encontrou-se 499 com sintomas respiratórios e 417 com fadiga.

Osikomaiya, et al (2021) fizeram um estudo retrospectivo de casos ambulatoriais de COVID-19 no estado de Lagos, Nigéria, com pacientes oriundos de alta hospitalar de instalações de isolamento da COVID-19. Essas altas foram baseadas em 2 critérios da OMS (Organização Mundial de Saúde): (1) Dois resultados negativos de RT-PCR SARS-CoV-2 com no mínimo de 24h de intervalos e (2) resolução dos sintomas com pelo menos 3 dias. Assim, pacientes que encaixaram a esses dois critérios foram nomeados como “sobreviventes”. Dessa forma, foram incluídos 274 sobreviventes no estudo, sendo que a maioria era do sexo masculino 181 (66,1%) e a maioria apresentava a forma leve da doença 139 (50,7%). 215 (78,5%) participantes não tinha nenhuma comorbidade e 112 (40,9%) apresentavam sintomas persistentes.

Esse estudo retrospectivo, demonstrou que dentre os sobreviventes que apresentavam sintomas persistentes 48,9% tinham três ou mais sintomas iguais aos de COVID-19 persistente. Avaliando por sistemas, foi descrito que as queixas mais prevalentes no sistema respiratório foram: 35 (12,8%) fadiga, 25 (9,2%) tosse, 26 (9,5%) dispneia e 27 (9,8%) dor no peito. Além disso, esses pacientes foram acompanhados por 15 dias após alta hospitalar, e apesar de um curto período de tempo de avaliação parecer pouco confiável para avaliação de sequelas deixadas por uma doença, chegaram a resultados semelhantes, quando comparados com o estudo de Zhang, et al (2021), que acompanhou os pacientes por 1 ano.

Estudo de coorte realizado por Carfi A, et al (2021), em Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS em Roma, Itália, teve como objetivo descrever os sintomas encontrados durante aproximadamente 60 dias após alta hospitalar, a partir de um questionário padronizado, organizado pelos autores, que foi utilizado durante a consulta. Assim, dispuseram-se da escala visual analógica EuroQol que possui uma pontuação de 0 a 100, em que 0 (saúde decadente) e 100 (saúde desejável), visto que uma diferença de 10 pontos expressa uma piora na qualidade de vida.

Carfi A, et al (2021), selecionaram 179 pacientes para o processo de elegibilidade, sendo que somente 143 foram incluídos na pesquisa, com a média de idade de 56,5 anos e 53 participantes (37%) do sexo feminino. Diante disso, os selecionados foram avaliados aproximadamente 60 dias após os primeiros sintomas e obtiveram os seguintes resultados: 32 % com 1 ou 2 sintomas; 55% com 3 ou mais sintomas e apenas 12,6% ficaram livres de quaisquer sintomas. O resultado da escala visual analógica EuroQol mostrou que 44% dos participantes alegaram uma piora na qualidade de vida, sendo que os sintomas pulmonares mais prevalentes foram fadiga (53,1%) e dispneia (43,4%). Desse modo, observou-se nesse

estudo algumas limitações, quando comparado a outros estudos, já que algumas informações poderiam ser acrescidas para agregar o conhecimento, como a gravidade dos sintomas durante a infecção por SARS-CoV-2 e análise sintomatológica dos pacientes após a alta hospitalar.

Huang C et al (2021) desenvolveram um trabalho de coorte no Hospital Jin Yin-Tan, Wuhan, China, com pacientes que foram infectados por SARS-CoV-2 e tiveram alta hospitalar entre 7 de janeiro a 29 de maio de 2020. Os pesquisadores recrutaram 2.469 pacientes e somente 1733 passaram no processo de elegibilidade, aos que passaram dessa etapa, utilizou-se métodos de acompanhamentos como: questionários, exame físico, teste de caminhada e exame de sangue, por aproximadamente 186 dias dos primeiros sintomas. Do total de inclusos no estudo, 897 (52%) eram homens e 836 (48%) eram mulheres, sendo que desses, 439 (214 do sexo masculino e 225 do sexo feminino) foram considerados com a forma leve da doença.

Analisando os resultados de Huang C et al (2021), foi visto que 76% (1265 de 1655) dos participantes apresentaram mais de um sintoma e que a maioria foi observada em mulheres. Dos pacientes com sintomas leves 344 de 424 participantes relataram um ou mais sintomas, como: fadiga (66%) e dificuldades para dormir (27%). Desses, 6 % relataram dificuldade em locomoção e 1% problemas com atividade normal do dia a dia. Um total de 349 pacientes participaram e completaram o teste de função pulmonar, sendo que os resultados de comprometimento da função pulmonar foram de 22% nos integrantes que desenvolveram a forma leve da doença, 29% para forma moderada e 56% para forma grave. Por fim, esse estudo trouxe constatações semelhantes às abordadas pelos estudos de Zhang et al (2021) e Mahmud et al (2021). O que diferiu foi que no estudo de Huang C et al (2021) as mulheres se tornaram fatores de risco para desenvolver sintomas psicológicos persistentes, o que futuramente poderia ser transcrito como sintomas de dispneia e dor no peito, vistos, principalmente, pacientes em crises de ansiedade e depressão.

Zhao YM et al (2020) conduziram um estudo coorte multicêntrico retrospectivo, em três hospitais na província de Henan, China, que objetivou conhecer as sequelas deixadas após infecção por SARS-CoV-2 durante 3 meses após alta hospitalar. Diante disso, diferente de outros trabalhos, Zhao YM et al buscaram encontrar danos fisiopatológicos da doença com ajuda de exames como TCAR (Tomografia Computadorizada de Alta Resolução), teste de função pulmonar (espirometria) e teste de IgG para SARS-CoV-2. Foram recrutados a participar do processo de elegibilidade 77 pacientes, porém foram incluídos na pesquisa 55, de modo que 4 leves, 47 moderados e 4 casos graves. É

importante destacar que 41,82% eram do sexo feminino e que nenhum dano pulmonar de base foi observado durante admissão dos 55 participantes.

Como resultado, Zhao YM, mostrou que 3 meses após a alta hospitalar 39 pacientes apresentaram anormalidades radiológicas e 16 apresentaram normalidade nos exames de imagens. Outro fator importante a ser pontuado, foi que o grupo de TC anormal era mais velho que o grupo de TC normal. Já na espirometria foram detectados 14 pacientes com anormalidades. Concluindo, a pesquisa descreveu a grande incidência de anormalidades radiológicas e fisiológicas, principalmente pulmonares, após 3 meses da saída da unidade de atendimento.

Wang X et al (2020) apresentaram um estudo de coorte realizado no Hospital Tongji, Wuhan, China onde foram selecionados 147 casos de COVID-19 que tiveram alta hospitalar e o estudo foi concluído com 131 pacientes. Esse trabalho elucidou os resultados clínicos, a distribuição dos locais da quarentena e o estado de infecção dos pacientes após alta hospitalar. Esses pacientes foram acompanhados a cada 7 dias por 4 semanas e de 131 participantes, eram 59 homens e 72 mulheres. 62 casos foram classificados como tipo não grave e 69 graves. Dado que se assemelha aos estudos supracitados: os casos mais graves ocorreram em pacientes de idade mais avançada.

Como resultados e medidas, foram elucidados que 78 pacientes não apresentavam nenhum sintoma no momento da alta, 35,48% na primeira semana apresentavam tosse, 9% fadiga, 8% expectoração e, com três e quatro semanas somente 12,9% alegaram tosse como sendo o único sintoma. Dessa forma, nesse estudo de coorte o sintoma mais prevalente em pacientes que tiveram a forma leve da doença, foi a tosse.

Tenforde MW et al (2020), organizaram um estudo para demonstrar o retorno à saúde e a sua normalidade em pacientes que tiveram infecção por SARS-CoV-2 e que tiveram tratamentos ambulatoriais. Além disso, utilizaram-se de 14 sistemas de saúde acadêmicos de 13 estados, nos EUA, para identificar os pacientes e marcar uma entrevista via telefone. De 582 candidatos, 292 passaram pelo processo de elegibilidade, sendo que 274 (94%) relataram ter um sintoma ou mais na primeira entrevista. Desses, 270 responderam aos questionários sobre a volta da vida à normalidade, 175(65%) relataram voltar ao estado normal da saúde e 95 (35%) relataram não voltar ao estado normal da saúde desde o momento da primeira entrevista. Nessa pesquisa, os dados foram estratificados de acordo com a idade, por exemplo, 22 (26%) dos 95 que relataram não voltar ao estado normal de saúde eram de uma faixa etária de 18-34 anos, 31(32%) de uma faixa etária de 35-49 e 42 (47%) de uma faixa etária ≥ 50 .

Como resultados, Tenforde MW et al (2020), trouxeram que as principais queixas dos 274 pacientes ambulatoriais sintomáticos foram: fadiga 71 %, tosse 61% e dor de cabeça. Os sintomas com menor probabilidade de resolução foram sintomas pulmonares, como tosse 43 % de 166 e fadiga 35% de 192. Esse estudo demonstrou dados diferentes dos estudos supracitados, que trouxeram como queixas mais relatadas a fadiga e a tosse, respectivamente, já nesse estudo a ordem foi inversa.

Logue JK et al (2021) conduziram um estudo de coorte prospectiva longitudinal em adultos na Universidade de Washington, nos EUA. Um total de 234 participantes foram selecionados para o estudo e passaram por um acompanhamento entre 3 a 9 meses após o início dos sintomas. 177 pacientes completaram a pesquisa: 101 do sexo feminino e 76 masculinos; 11 (6,2%) assintomáticos, 150 (84,7%) pacientes ambulatoriais com doença leve e 16 (9,0%) doença moderada ou grave que necessitou de internação.

Por conseguinte, Logue JK et al (2021), trouxeram os seguintes achados: a relação da persistência de sintomas com a faixa etária - 17 de 64 participantes tinham idade 18 e 39 anos; 25 de 83 pacientes com idade de 40 e 64 anos e 13 de 30 pacientes com idade ≥ 65 . O sintoma mais comum nesse estudo foi a fadiga, apresentada por 24 de 177 dos pacientes e 30% de 177, aproximadamente, relataram sintomas persistentes. Os resultados desse estudo assemelham-se ao que foi desenvolvido por Tenforde MW et al (2020), em que pacientes com idade mais avançada têm maior probabilidade de apresentar sintomas persistentes.

Os sintomas mais prevalentes em pacientes que desenvolveram COVID-19, após as análises dos estudos, foram fadiga e tosse (Mahmud et al, 2021; Zhang et al, 2021; Fernandez-de-las-Penas et al, 2021; Chevinsky JR et al, 2021; Osikomaiya et al, 2021; Carfi A et al, 2021; Huang C et al, 2021; Zhao YM et al, 2020; Wang X et al, 2020; Tenforde MW et al, 2020; Logue JK et al, 2021). Além disso, essa revisão, trouxe dados relacionados a queixas persistentes de 82.033 pacientes, com média de idade de 47,74, analisados estudos de vários países como China, Espanha, Nigéria, Itália e EUA.

Após as correlações dos dados, no que se refere ao sexo dos pacientes, participantes do sexo feminino tem maior probabilidade de desenvolver sequelas pós infecção por SARS-CoV-2 mesmo nos casos mais leves (Mahmud et al ,2021; Zhang et al, 2021; Huang C et al, 2021). Concomitantemente, após a compilação das informações, a maioria dos trabalhos trouxeram que a idade avançada pode ser considerada fator de risco a sequelas, principalmente, pulmonares (Mahmud et al ,2021; Zhang et al, 2021; Fernandez-de-las-Penas et al, 2021; Chevinsky JR et al, 2021; Osikomaiya et al, 2021; Carfi A et al, 2021;

Huang C et al, 2021; Zhao YM et al, 2020; Wang X et al, 2020; Tenforde MW et al, 2020; Logue JK et al, 2021).

Por fim, as limitações da maioria dos estudos, estão voltadas para a coleta de dados, já que foram feitas através de questionários eletrônicos, o que faz dos resultados dependentes do julgamento, honestidade e veracidade das queixas alegadas pelos participantes.

8. CONCLUSÃO

Em suma, essa revisão sistemática apresenta resultados que evidenciam sequelas pulmonares deixadas pela infecção por SARS-CoV-2, não somente em pacientes que desenvolveram a forma grave da doença, como aqueles que apresentaram sintomas leves. O intuito desta revisão foi elencar os principais sintomas e evidenciar de forma indireta que o tratamento da COVID-19 necessita de mais continuidade do cuidado, já que as sequelas transcendem o meio hospitalar, perpetuando na vida dos pacientes, com consequências clínicas que favorecem a limitação do desempenho do indivíduo em seu meio laboral e social.

A Fadiga e a Tosse são os sintomas mais comuns após a compilação dos dados. Diante disso, nota-se que o processo de reabilitação pulmonar exige uma aplicação maior, já que alguns estudos evidenciam que o treinamento da respiração ou acompanhamento com fisioterapeuta auxiliam na redução desses sintomas persistentes (Tang et al 2021), e reduzem os custos posteriores de procura ao serviço de saúde.

Por fim, esses achados também ressaltam a importância de intervenção e reabilitação para indivíduos que foram infectados por SARS-CoV-2, que partam de cuidados que vão além do meio intra-hospitalar, incentivando a continuidade do cuidado. Assim, para melhor entender essas sequelas pulmonares é necessário um plano de monitorização sistemático que busque avaliar e analisar a longo prazo, os problemas que ainda podem surgir.

9. REFERÊNCIAS

- AGITA, Arisya; ALSAGAFF, M. Thaha. Inflammation, Immunity, and Hypertension. **Acta medica Indonesiana**, Indonesia, v. 49, n. 2, p. 158–165, 2017.
- AI, Tao *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. **Radiology**, [S. l.], p. 200642, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>. Acesso em: 15 Jul. 2020.
- ASSOCIATION, American Diabetes. **Standards of medical care in diabetes - 2013**. [S. l.]: American Diabetes Association, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>. Acesso em: 16 Jul. 2020.
- BERBUDI, Afiat *et al.* Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. **Current Diabetes Reviews**, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 442–449, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>. Acesso em: 16 Jul. 2020.
- BILINSKA, Katarzyna *et al.* Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 1555–1562, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00210>
- BRIERLEY, Ian; DIGARD, Paul; INGLIS, Stephen C. Characterization of an efficient coronavirus ribosomal frameshifting signal: Requirement for an RNA pseudoknot. **Cell**, [S. l.], v. 57, n. 4, p. 537–547, 1989. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90124-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90124-4). Acesso em: 15 Jul. 2020.
- BURKE, Rachel M. *et al.* Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [S. l.], v. 69, n. 9, p. 245–246, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6909e1>. Acesso em: 15 Jul. 2020.
- CARFÌ, Angelo; BERNABEI, Roberto; LANDI, Francesco. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 6, p. 603–605, 2020.
- CAVALCANTE, J. R. *et al.* COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 29, n. 4, p. e2020376, 2020.
- CHAN, Jasper Fuk Woo *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019

novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10223, p. 514–523, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9). Acesso em: 15 Jul. 2020

CHANNAPPANAVAR, Rudragouda; PERLMAN, Stanley. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology**. [S. l.]: Springer Verlag, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>. Acesso em: 16 Jul. 2020.

CHEN, Weilie *et al.* **Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity**. [S. l.]: Taylor and Francis Ltd., 2020 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1732837>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

Clinical features and outcomes of discharged a prospective cohort study.pdf.

CUI, Jie; LI, Fang; SHI, Zheng Li. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

DE HAAN, Cornelis A. M.; ROTTIER, Peter J. M. **Molecular Interactions in the Assembly of Coronaviruses**. [S. l.]: Adv Virus Res, 2005. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(05\)64006-7](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(05)64006-7). Acesso em: 15 Jul. 2020.

DUARTE-NETO, A. N. *et al.* Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. **Histopathology**, v. 77, n. 2, p. 186–197, 2020.

EBINGER, Joseph E. *et al.* Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity.

PLOS ONE, [S. l.], v. 15, n. 7, p. e0236240, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236240>. Acesso em: 10 Aug. 2020

FEHR, Anthony R.; PERLMAN, Stanley. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *In: Coronaviruses: Methods and Protocols*. [S. l.]: Springer New York, 2015. v. 1282p. 1–23. *E-book*. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1. Acesso em: 15 Jul. 2020.

FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Demystifying the Literature Review As a Basis Forscientific Writing: Ssf Method. **Revista ACB**, v. 21, n. 3, p. 550–563, 2016.

FIELDS, Bernard. **Fields virology**. 6th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013. *E-book*.

- FLOREZ, Jose C.; HIRSCHHORN, Joel; ALTSHULER, David. **THE INHERITED BASIS OF DIABETES MELLITUS: Implications for the Genetic Analysis of Complex Traits**. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 257–291, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.4.070802.110436>. Acesso em: 15 Jul. 2020
- GENTILE, F. et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 27, n. 13, p. 1442–1446, 2020.
- GIACOMELLI, Andrea *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
- GORBALENYA, Alexander E. *et al.* **The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2**. [S. l.]: Nature Research, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>. Acesso em: 15 Jul. 2020.
- GUAN, Wei-jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. Acesso em: 15 Jul. 2020.
- GUO, Li *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- HAMPTON, Tracy. **Bats may be SARS reservoir**. [S. l.]: American Medical Association, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.294.18.2291>. Acesso em: 15 Jul. 2020.
- HOTAMISLIGIL, Gökhan S. **Inflammation and metabolic disorders**. [S. l.]: Nature, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature05485>. Acesso em: 15 Jul. 2020.
- HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, [S. l.], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Acesso em: 15 Jul. 2020.
- IACOBELLIS, Gianluca; MALAVAZOS, Alexis Elias; FERREIRA, Tanira. COVID-19 rise in Younger adults with Obesity: Visceral Adiposity can predict the Risk. *Obesity*, [S. l.], p. oby.22951, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.22951>. Acesso em: 16 Jul. 2020.

KNOOPS, Kèvin *et al.* SARS-Coronavirus Replication Is Supported by a Reticulovesicular Network of Modified Endoplasmic Reticulum. **PLoS Biology**, [S. l.], v. 6, n. 9, p. e226, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060226>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

Late Conditions Diagnosed 1-4 Months Following an Initial Coronavirus Disease 2019.pdf.

LI, Bo *et al.* **Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China**. [S. l.]: Springer, 2020 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>. Acesso em: 16 Jul. 2020.

LI, Fang. Structural Analysis of Major Species Barriers between Humans and Palm Civets for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 82, n. 14, p. 6984–6991, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.00442-08>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

LI, Geng *et al.* **Coronavirus infections and immune responses**. [S. l.]: John Wiley and Sons Inc., 2020 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>

LI, Wenhui *et al.* Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. **EMBO Journal**, [S. l.], v. 24, n. 8, p. 1634–1643, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600640>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

LU, Roujian *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8). Acesso em: 15 Jul. 2020.

MAHMUD, Reaz; RAHMAN, Md Mujibur; RASSEL, Mohammad Aftab; *et al.* Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. **PLoS ONE**, v. 16, n. 4 April, 2021.

MAHY, B. W. J.; VAN REGENMORTEL, M. H. V. **Desk encyclopedia of general virology**. Oxford, UK; San Diego: Academic Press, 2010. Disponível em: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=477392>

MENTER, T. *et al.* Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. **Histopathology**, v. 77, n. 2, p. 198–209, 2020.

MH, Vaarala *et al.* Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. **The Journal of pathology**, [S. l.], v. 193, n. 1, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)9999:9999<::AID-PATH743>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH743>3.0.CO;2-T).

Acesso em: 15 Jul. 2020.

MILEWSKA, Aleksandra *et al.* Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 92, n. 3, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.01933-17>.

Acesso em: 15 Jul. 2020.

MIOSSEC, Pierre. Understanding the cytokine storm during COVID-19: Contribution of preexisting chronic inflammation. **European Journal of Rheumatology**, [S. l.], 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.2062>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

MISUMI, Ichiro *et al.* Obesity Expands a Distinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection. **Cell Reports**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 514- 524.e5, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.030>. Acesso em: 16 Jul. 2020.

OSIKOMAIYA, Bodunrin; ERINOSO, Olufemi; WRIGHT, Kikelomo Ololade; *et al.* ‘Long COVID’: persistent COVID-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 2021.

PARASKEVIS, D. *et al.* Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. **Infection, Genetics and Evolution**, [S. l.], v. 79, p. 104212, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

PATEL, Anita *et al.* **Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4,**

2020. [S. l.]: Department of Health and Human Services, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6905E1>. Acesso em: 15 Jul. 2020

RAMANATHAN, Kollengode; ANTOGNINI, David; COMBES, Alain; *et al.* Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. n. January, p. 19–21, 2020.

REINALDO, S. **Infectologia-Bases Clínicas e Tratamento.** Rio de Janeiro-RJ: Grupo GEN, 2017. 978852732628 Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978852732628>. Acesso em: 11 Apr 2021.

SAÚDE, O. P.-A. DA. Alerta epidemiológico: Ondas e surtos recorrentes de COVID-19 (9 de outubro de 2020). 2020.

SCHOEMAN, Dewald; FIELDING, Burtram C. **Coronavirus envelope protein: Current knowledge**. [S. l.]: BioMed Central Ltd., 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

SUÁREZ-GARCÍA, I. et al. SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in a hospital in Madrid, Spain. **Journal of Hospital Infection**, v. 106, n. 2, p. 357–363, 2020.

TANG, Yunliang; JIANG, Jian; SHEN, Peng; *et al.* Liuzijue is a promising exercise option for rehabilitating discharged COVID-19 patients. **Medicine**, v. 100, n. 6, p. e24564, 2021.

UMAKANTHAN, S. et al. **Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)** *Postgraduate Medical Journal* BMJ Publishing Group, , 1 dez. 2020.

VAN DOREMALEN, Neeltje *et al.* **Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1**. [S. l.]: Massachusetts Medical Society, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

VARDHANA, Santosha A.; WOLCHOK, Jedd D. **The many faces of the anti-COVID immune response**. [S. l.]: Rockefeller University Press, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1084/JEM.20200678>. Acesso em: 16 Jul. 2020.

WANG, Wenling *et al.* **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens**. [S. l.]: American Medical Association, 2020 c. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 : Occupational health and safety for health workers. **Who**, n. February, p. 1–16, 2021.

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. **Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention**. [S. l.]: American Medical Association, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. Acesso em: 16 Jul. 2020.

YANG, Jing *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 94, p. 91–95, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>. Acesso em: 16 Jul. 2020.

ZHANG, Linlin *et al.* Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. **Science**, [S. l.], v. 368, n. 6489, p. 409–412, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>. Acesso em: 15 Jul. 2020.

ZHANG, Xue; WANG, Fang; SHEN, Ye; *et al.* Symptoms and Health Outcomes among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year after Discharge from Hospitals in Wuhan, China. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 9, 2021.

ZHOU, Fei *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020 a. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Acesso em: 16 Jul. 2020.

ZHOU, Fei *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020 b. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Acesso em: 10 Aug. 2020.

ZHOU, Peng *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, [S. l.], v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020 c. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>. Acesso em: 15 Jul. 2021