

Levantamento de sintomas persistentes em pacientes com COVID longa

Survey of persistent symptoms in long-term COVID patients

DOI: 10.46919/archv4n3-001

Recebimento dos originais: 10/07/2023

Aceitação para publicação: 10/08/2023

Sophia Luiza Eich

Graduanda em Fisioterapia

Instituição: Universidade de Santa Cruz do Sul

Endereço: Avenida Independência, 2293, Universitário, Santa Cruz do Sul – RS, CEP: 96815-900

E-mail: sophialuiza@mx2.unisc.br

Eduarda Schneider

Graduada em Fisioterapia pela Universidade de Santa Cruz do Sul

Instituição: Universidade de Santa Cruz do Sul

Endereço: Avenida Independência, 2293, Universitário, Santa Cruz do Sul – RS, CEP: 96815-900

E-mail: eduardaschneider@gmail.com

Manuela da Silva Weber

Graduanda em Fisioterapia

Instituição: Universidade de Santa Cruz do Sul

Endereço: Avenida Independência, 2293, Universitário, Santa Cruz do Sul – RS, CEP: 96815-900

E-mail: manuelaweber@mx2.unisc.br

Elisabete Antunes San Martin

Pós-Graduada em Reabilitação Cardiovascular e Metabólica

Instituição: Fisioterapia Hospitalar CCGS, Hospital Santa Cruz

Endereço: Marechal Deodoro, 815, Centro, Santa Cruz do Sul – RS, CEP: 96810-072

E-mail: elisabete.sanmartin@hotmail.com

Cecília Vieira Prestes

Graduanda em Fisioterapia

Instituição: Universidade de Santa Cruz do Sul

Endereço: Avenida Independência, 2293, Universitário, Santa Cruz do Sul – RS, CEP: 96815-900

E-mail: ceciliaprestes@mx2.unisc.br

Andréa Lúcia Gonçalves da Silva

Doutora em Biologia Celular e Molecular

Instituição: Universidade de Santa Cruz do Sul

Endereço: Avenida Independência, 2293, Universitário, Santa Cruz do Sul – RS, CEP: 96815-900

E-mail: andreag@unisc.br

RESUMO

Introdução: Pacientes persistem com sintomas da COVID19 e essa condição é chamada de COVID Longa. Objetivo: Identificar sintomas persistentes em pacientes com COVID Longa. Métodos: Estudo transversal, amostragem de conveniência. Variáveis: dados clínicos: hospitalização, % de comprometimento pulmonar (%CP), sintomas reportados durante o período da COVID19 e na COVID Longa. Resultados: 38 pacientes,

idade entre 40 e 60 anos, 22 homens, AC: entre 25% e >75 %, hospitalização 4,0±9,7dias, perda de peso médio 7,9 kg. Principais sintomas na COVID19: respiratórios (tosse n=18, falta de ar n=16) e clínico (febre n=12, dor de cabeça n=11, cansaço n=10). COVID Longa: cansaço (n=12) e respiratório (falta de ar n=13; tosse n=8). COVID Longa: AC≤50% persiste cansaço (n=14), falta de ar (n=05) e tosse (n=02); >50%AC persiste falta de ar (n=06), tosse (n=05) e cansaço (n=04). Conclusão: Sobreviventes da COVID19 apresentavam como principais sintomas persistentes, cansaço, a falta de ar e a tosse.

Palavras-chave: pandemia, COVID-19, síndrome, sintomas.

ABSTRACT

Introduction: Patients persist with symptoms of COVID19 and this condition is called Long COVID. **Objective:** To identify persistent symptoms in patients with Long COVID. **Methods:** Cross-sectional study, convenience sampling. **Variables:** clinical data: hospitalization, % pulmonary involvement (%CP), symptoms reported during the period of COVID19 and the Long COVID. **Results:** 38 patients, aged between 40 and 60 years, 22 men, CA: between 25% and >75%, hospitalization 4.0±9.7 days, average weight loss of 7.9 kg. **Main symptoms in COVID19:** respiratory (cough n=18, shortness of breath n=16) and clinical (fever n=12, headache n=11, tiredness n=10). **COVID Long:** fatigue (n=12) and respiratory (shortness of breath n=13; cough n=8). **Long COVID:** AC≤50% persists tiredness (n=14), shortness of breath (n=05) and cough (n=02); >50%AC persists shortness of breath (n=06), cough (n=05) and tiredness (n=04). **Conclusion:** COVID19 survivors had as main persistent symptoms, fatigue, shortness of breath and cough.

Keywords: pandemic, COVID-19, syndrome, symptoms.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Coronavírus 2019 (COVID-19) é causada pelo novo Coronavírus-2 Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS-CoV-2), que preliminarmente impacta no sistema respiratório, variando os sintomas entre leve a muito grave e necessitando de admissão em unidades de terapia intensiva (LAVENEZIANA P, SESÉ L, GILLE T, 2021). No agravamento no quadro clínico de pacientes acometidos pela COVID-19, o que acontece em cerca de 20% dos casos, pode ocorrer disfunção de múltiplos órgãos além da insuficiência respiratória (SILVA RN, et al.,2021).

No Brasil, até o momento (27 de agosto de 2021) o número de indivíduos infectados pela SARS-CoV-2, chega a 20.703.906, sendo que 578.326 vieram a óbito em decorrência da doença e 16.629.675 se recuperaram. Em acompanhamento permanecem 495.905 indivíduos, segundo dados apresentados no site do Governo Federal sobre a COVID-19 (MINISTÉRIO DA SAÚDE). A atuação do fisioterapeuta é importantíssima desde a fase aguda da doença, não se restringindo ao sistema respiratório, devendo conduzir e exercer mobilizações que diminuirão os déficits musculoesqueléticos consequentes do imobilismo prolongado (SILVA COL, PINA TA,ORMOND SL, 2021).

Quando o paciente ainda apresenta um ou mais sintomas persistentes, mesmo tendo passado semanas ou meses do contágio e desenvolvimento da COVID-19, utiliza-se o termo COVID- Longa ou Síndrome pós

COVID para se referir a tal quadro (RAVEENDRAN AV, JAYADEVAN R, SASHIDHARAN S, 2021). Sabe-se que essa síndrome nada mais é do que o tempo intermediário entre a regeneração microbiológica e a recuperação clínica. A COVID - Longa pode ser subdividida em “COVID Pós Agudo”, quando os sintomas duram mais de 3 semanas, e “COVID crônico”, que os sintomas duram mais de 12 semanas (RAVEENDRAN AV, JAYADEVAN R, SASHIDHARAN S, 2021).

Em universidades dos Estados Unidos, México e Suécia, na denominada "COVID Longa" foi identificado o número de 5 sintomas principais: fadiga (58% dos pacientes), dor de cabeça (44% dos pacientes), dificuldade de atenção (27% dos pacientes); perda de cabelo (25% dos pacientes); dificuldade de respirar (24% dos pacientes). Estima-se que 80% das pessoas infectadas possuíam pelo menos dois sintomas após a suposta cura da doença, não necessariamente pacientes em quadro grave (RAVEENDRAN AV, JAYADEVAN R, SASHIDHARAN S, 2021).

Durante as pesquisas sobre a COVID-Longa na literatura contemporânea identificou-se lacunas no que se refere ao nome utilizado para estas manifestações clínicas persistentes. Muitos autores utilizam os termos “*Long-COVID19*”, “*Long-Haulers*”, “COVID-19 pós –agudo”, “Sintomas persistentes de COVID-19”, “Manifestações pós-COVID-19”, “Efeitos de longo prazo do COVID-19”, “Síndrome-pós COVID-19”, dentre outros, para as semelhantes ou diferentes situações clínicas observadas (LÓPEZ-LEÓN S, 2021). Nós hipotetizamos que pacientes com COVID-19 Longa apresentam sintomas físicos e mentais persistentes. Diante do exposto, nós delineamos este estudo para identificar os principais sintomas clínicos persistentes em pacientes com COVID Longa que buscaram um serviço de reabilitação cardiopulmonar.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa caracteriza-se por delineamento transversal, do tipo estudo de casos, com pacientes do Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar (LARECARE), localizado junto ao Hospital Santa Cruz, em Santa Cruz do Sul-RS, no período de março a julho de 2021. Este estudo é um braço temático do projeto de pesquisa maior intitulado “Distúrbios do Sono, Cardiopulmonares e Físico-funcionais em portadores de DPOC: um estudo epidemiológico”, devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul sob protocolo nº 2.565.942.

2.1 CARACTERIZAÇÃO DOS SUJEITOS DA PESQUISA

Amostragem de conveniência, não probabilística, foi composta por sujeitos curados de COVID-19 que buscaram o LARECARE entre março e julho de 2021 e atenderam os critérios de inclusão da pesquisa, ou seja, ambos os sexos, adultos (≥ 18 anos de idade), com capacidade cognitiva preservada para entendimento dos questionários de pesquisa propostos e que aceitaram participar desta pesquisa mediante a assinatura do Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE. Foram excluídos desta pesquisa sujeitos que mesmo após a assinatura prévia do TCLE declinaram verbalmente durante a etapa do estudo e acometimento de função neurológica que comprometam a comunicação com os pesquisadores.

2.2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A pesquisa teve início com a seleção de todos os pacientes que buscaram o LARECARE, curados da COVID-19 e sem risco de infecção cruzada. Após inclusão dos sujeitos deu-se a coleta de dados pelo instrumento de pesquisa que caracterizou-se por um questionário de levantamento de saúde geral e dados clínicos. Este questionário contemplava os dados demográficos iniciais incluíram sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), raça e comorbidades. Os dados clínicos do COVID-19 incluíram a duração dos sintomas do COVID-19, necessidade de hospitalização no momento da infecção por COVID-19, histórico tabágico e comprometimento pulmonar. Os resultados relatados pelo paciente (desfecho reportado pelo paciente) incluíram sintomas durante o período de infecção e manifestação da COVID-19 e os sintomas persistentes no momento da chegada no LARECARE.

2.3 ANÁLISE E TRATAMENTO DOS DADOS

Os dados foram inseridos em planilha Excel e descritos de acordo com a natureza da distribuição das variáveis, as medidas de tendência central e de dispersão, ou seja, média e desvio padrão.

3 RESULTADOS

Neste estudo nós avaliamos 38 pacientes curados da COVID-19 cujas características clínicas e de curso da doença estão descritas na Tabela 1. Como é possível observar, em nossa amostragem havia muitos adultos jovens, entre 40 a 60 anos, maior frequência do sexo masculino, predominância de pessoas caucasianas e com importante comprometimento pulmonar. Grande parte dos pacientes apresentavam sobrepeso, maioria dos pacientes não tinha histórico tabágico, para os que hospitalizaram a média do tempo de internação dos pacientes foi de 14 dias e, durante a infecção, a perda de peso destes pacientes variou em média 7,9 kg.

Tabela 1. Caracterização clínica e curso da doença dos pacientes curados da COVID.

Variáveis	Número de Sujeitos (N=38)
Idade	55,4±12,0
Sexo Masculino, n	22
Etnia, n	
Caucasiana	36
Afrodescendente	02
IMC, Kg/m²	29,2±3,9
Normal	07
Sobrepeso	13
Obesidade	15

Histórico Tabágico, n	
Nunca Fumou	26
Ex- fumante	12
Tempo de Internação (n=33) em dias	14,0±9,7
Perda de peso durante a infecção, Kg	7,9±4,4
% Comprometimento Pulmonar, conforme TC, n=30 sujeitos	
Até 25%, n	03
> 25% a 49%, n	08
≥ 50% a 75%, n	17
> 75%, n	01

Dados expressos em média ± desvio padrão; n: número amostral; IMC: Índice de massa corporal; =kg/m²: quilograma por metro quadrado; TC: Tomografia Computadorizada de tórax.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Nesta Tabela 2 estão representados os sintomas reportados pelos pacientes durante o período de manifestação da COVID-19 e quando os mesmos chegaram ao serviço de reabilitação LARECARE. É possível observar que durante o período de infecção da doença os principais sintomas foram os respiratórios como tosse, falta de ar, seguido de sintomas clínicos como febre, dor de cabeça e cansaço. Ao ingressarem no LARECARE identificamos uma mudança nos sintomas e a persistência de uma forma mais acentuada o cansaço, sintoma clínico, e em segundo lugar a falta de ar e tosse, sintomas respiratórios (TABELA 2).

Tabela 2. Dados referentes aos sintomas descritos pelos pacientes no período de manifestação da COVID-19 e ao chegar no serviço de reabilitação- LARECARE.

Variáveis Sintomas	Período de manifestação da COVID-19	Período de ingresso no LARECARE
	n=38	n=38
Tosse	18	08
Falta de ar	16	13
Febre	12	01
Dor de cabeça	11	02
Cansaço	10	21
Perda de paladar	09	03
Dor no corpo	08	03
Perda de olfato	05	01
Diarreia	05	-
Dor de garganta	05	01
Mal-estar	03	-
Suor Náusea	03	-
Fraqueza	03	-
Dor nas costas	02	02
Dor abdominal	02	-
Calafrio	02	01
Fadiga	01	03
Sensação de sufocação	01	-
Dor nas pernas	01	01
Perda de apetite	01	-
Alteração de memória	01	01
Tontura	01	-
Dor torácica esquerda	01	-
Dor no peito	-	01
Perda de cabelo	-	01
Mancha no corpo	-	01

Dados expressos em número amostral.
Fonte: Dados da Pesquisa.

Nós estratificamos os sujeitos conforme o grau de acometimento pulmonar da doença e para observar se este influenciou nos sintomas persistentes (TABELA 3). Observamos que no período de infecção persistiram sintomas como a tosse e a falta de ar de forma mais frequente, independente no grau de acometimento pulmonar. Na chegada ao LARECARE, os pacientes que apresentaram menor % de acometimento pulmonar referiram mais cansaço, enquanto aqueles que tiveram maior % de acometimento exibiram maior frequência de sintomas respiratórios persistentes (TABELA 3).

Tabela 3. Distribuição dos sintomas persistentes conforme o grau de acometimento pulmonar pela TC.

Sintomas	≤50% de comprometimento pulmonar (TC) (n=19)		>50% de comprometimento pulmonar (TC) (n=10)	
	Período de manifestação da COVID-19, n	Período de ingresso no LARECARE, n	Período de manifestação da COVID-19, n	Período de ingresso no LARECARE, n
	Tosse	07	02	09
Falta de ar	07	05	07	06
Cansaço	07	14	01	04
Febre	04	0	05	01
Dor de cabeça	04	0	03	01

Dados expressos em número de sujeitos. Pré: sintomas durante a infecção, Pós: sintomas quando chegaram ao LARECARE; TC: Tomografia Computadorizada.

Fonte: Dados da Pesquisa.

4 DISCUSSÃO

Esta pesquisa buscou identificar os principais sintomas persistentes em pacientes com COVID LONGA e como principais achados destacamos: 1) Durante o período de infecção da doença os principais sintomas foram os respiratórios como tosse e falta de ar, e em sequência os sintomas clínicos como febre, dor de cabeça e cansaço; 2) Ao comparecerem no LARECARE foram identificadas mudanças nos sintomas, persistindo de forma mais intensa o cansaço (sintoma clínico), e em segundo lugar a falta de ar e tosse (sintomas respiratórios). 3) Ao ingressarem no LARECARE os pacientes com menor grau de acometimento pulmonar (≤50%) referiram o cansaço como sintoma mais persistente, enquanto aqueles que tiveram maior grau de acometimento pulmonar (>50%) referiram sintomas respiratórios (Tosse e falta de ar) seguido de cansaço como principais sintomas persistentes.

Nos primeiros 30 dias de doença, os pacientes apresentam maior risco de morte e uso de recursos da saúde, decorrentes de sequelas no sistema respiratório (insuficiência respiratória, distúrbio respiratório inferior, sinais e sintomas respiratórios, insuficiência e parada respiratória) (AL-ALY Z, XIE Y, BOWE B, 2021). Também há evidência de uma alta carga de uso incidente de broncodilatadores, agentes anti-asmáticos e glicocorticóides, agentes antitússicos e expectorantes, distúrbios de saúde mental (relacionados à ansiedade e

medo, ao estresse e trauma, sono-vigília). Estas descobertas foram associadas a carga abundante do uso incidente de não opioides e opioides analgésicos (benzodiazepínicos, agentes antidepressivos, ansiolíticos e agentes sedativos) e distúrbios metabólicos (obesidade, metabolismo lipídico, diabetes mellitus). Os desfechos acima citados mostram um risco aumentado de acordo com a gravidade da COVID-19. Os resultados exibiram uma perda substancial da saúde que abrange o sistema pulmonar e vários órgãos extrapulmonares nos pacientes que sobreviveram à fase aguda da doença (AL-ALY Z, XIE Y, BOWE B, 2021).

Conforme estudo de (LIR et al., 2020) a tosse, falta de ar e febre são sintomas comuns durante a infecção da COVID-19. Na literatura contemporânea, a teoria mais relevante é de que as células são invadidas pelo vírus com a contribuição da enzima de angiotensina 2 (ACE2). Algumas áreas do corpo humano possuem esses receptores de forma abundante, são eles, intestino delgado, miocárdio, epitélio pulmonar, tronco cerebral, endotélio vascular, pele, miocárdio, córtex cerebral e bulbo olfativo. Por consequência, os primeiros sintomas são identificados em alguns desses sistemas, como, respiratório e de defesa do corpo (BARJUD MB, 2020). Em nosso estudo, nós também observamos uma maior frequência de sintomas respiratórios, o que pode ser justificado pelo descrito na literatura acima.

De acordo com Barjud (BARJUD MB, 2020), na fase inflamatória (fase II), ocorre a multiplicação viral, apresentando inflamação dos pulmões de forma bem localizada. É nessa fase que muitos pacientes desencadeiam o quadro de pneumonia viral, com sinais de febre e tosse, mas apesar do diagnóstico de inflamação pulmonar ser constatado, os pacientes que se encontram na fase IIA não apresentam baixo teor de oxigênio nos tecidos – isso costuma ocorrer na fase IIB. Ainda, de acordo com o mesmo autor, apenas uma pequena parte dos pacientes acometidos pela COVID-19 chega até a fase de hiperinflamação sistêmica, conhecida como fase III, a mais grave da doença, marcada pela manifestação de uma síndrome sistêmica extrapulmonar.

Pacientes com sobrepeso ou obesidade hospitalizados por COVID-19 apresentam flutuações de peso amplas e rápidas que podem piorar a composição corporal com ganho de gordura (DI FILLIPO L, et al., 2021). Nós observamos uma perda de peso (7,4 Kg em média) importante em nossos pacientes e hipotetizamos que ela possa ter relação com a frequência de sintomas de fadiga. A perda de peso não intencional e a desnutrição são altamente prevalentes em sobreviventes de COVID-19 avaliados após a remissão clínica, podendo atingir uma perda de mais de 5% do peso corporal basal. A inflamação sistêmica, o desuso muscular e o repouso na cama são as causas da perda de peso de massa magra observada em sobreviventes de COVID-19 o que pode impactar negativamente no tempo de recuperação total e o estado de saúde dos pacientes (DI FILLIPO L, et al., 2021).

O presente estudo relaciona-se com os achados de Tabacof. (TABACOF L, et al., 2020) no que se refere aos sintomas permanentes pós COVID-19 em pacientes adultos jovens após alta hospitalar, onde identificou-se

como sintomas mais relatados a fadiga, a névoa no cérebro, a dor de cabeça, os distúrbios do sono e a tontura. Sobre os sintomas mais recorrentes na COVID Longa, ainda não existe uma causa definida ou porque a persistência dos sintomas ocorrem, segundo estudo de Yelin. (YELIN, et al, 2021). O mesmo relaciona que mecanismos de invasão viral direta, trombose, hiperativação do sistema imunológico e desregulação hormonal foram sugeridos como causadores das manifestações agudas de COVID-19, mas não está claro qual desempenha um papel no COVID-19 Longa.

Além disso, Dennis et al. (DENNIS, A et al., 2020) demonstraram a disfunção de múltiplos órgãos por meio da ressonância magnética que é sugestiva de um processo inflamatório contínuo em pacientes em recuperação. Em seu estudo Yong (YONG SJ, 2021) sugere que embora as possíveis causas do COVID Longa incluem dano tecidual a longo prazo, persistência viral e inflamação crônica, a revisão propõe, talvez pela primeira vez, que a disfunção persistente do tronco cerebral também pode estar envolvida. Com isso, é possível identificar que as causas da persistência dos sintomas na COVID Longa ainda não estão esclarecidas.

Quando analisamos nossos pacientes separados pelo % de acometimento pulmonar, naqueles com menor % de acometimento o sintoma mais frequente e persistente relatado pelos pacientes na chegada ao LARECARE, foi o cansaço. Enquanto aqueles que tiveram maior % de acometimento pulmonar exibiram maior frequência de sintomas respiratórios persistentes, ao ingressarem no LARECARE. Porém, não foi encontrado nenhum estudo que esclarecesse a causa do cansaço permanecer nos pacientes com menor comprometimento pulmonar na chegada ao LARECARE. Embora, é possível reconhecer que os pacientes com menor % de comprometimento pulmonar retornaram para casa mais rápido e também a sua rotina de atividades de vida diária e laboral precocemente, o que pode ser o fator causal do maior cansaço.

Nosso estudo, apesar de inovador, apresenta limitações como a falta de consenso na literatura atual sobre o termo correto para os “sintomas persistentes” ou “COVID Longa” ou “Síndrome Pós COVID-19”, bem como a dificuldade de diferenciação entre os termos e percepção do “cansaço” e “fadiga” no embasamento teórico e para os próprios pacientes no desfecho auto- reportado.

5 CONCLUSÕES

Pacientes sobreviventes da Covid-19 que buscaram atendimento junto ao LARECARE apresentavam como principais sintomas persistentes em ordem de frequência os sintomas clínicos como o cansaço, a falta de ar e a tosse. Demais sintomas como cansaço, dor de cabeça, dores no corpo também estavam presentes em menor frequência. O grau de acometimento pulmonar parece influenciar nos sintomas persistentes, porém há necessidade de estudos mais robustos para generalização dos achados.

REFERÊNCIAS

- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–64. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
- Li R, Tian J, Yang F, Lv L, Yu J, Sun G, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127:104363. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104363>
- Barjud MB. COVID 19, uma doença sistêmica. *Rev da FAESF*. 2020;4:4–10. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- Laveneziana P, Sesé L, Gille T. Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors. *Breathe*. 2021;17(3). <https://doi.org/10.1183/20734735.0065-2021>
- Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(4):573–80. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00793>
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–64. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
- Barjud MB. COVID 19, uma doença sistêmica. *Rev da FAESF*. 2020;4:4–10. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- Coronavírus Brasil. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde [Internet]. Ministério da Saúde; 2021 [citado 26 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- Dennis A, Wamil M, Kapur S, Alberts J, Badley AD, Decker GA, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *medRxiv*. 2020;2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>
- Di Filippo L, De Lorenzo R, Cinel E, Falbo E, Ferrante M, Cilla M, et al. Weight trajectories and abdominal adiposity in COVID-19 survivors with overweight/obesity. *Int J Obes*. 2021;45(9):1986–94. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00861-y>
- Laveneziana P, Sesé L, Gille T. Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors. *Breathe*. 2021;17(3). <https://doi.org/10.1183/20734735.0065-2021>
- Li R, Tian J, Yang F, Lv L, Yu J, Sun G, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127:104363. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104363>
- López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta- Analysis. *SSRN Electron J*. 2021;1-19. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3769978>
- Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2021;15(3):869–75. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
- Silva COL, Pina TA, Ormond SL. Fisioterapia e funcionalidade em pacientes pós covid19: revisão de literatura. *hígia - Rev das Ciências da Saúde e Ciências aplicadas do Oeste Baiano-Higia*. 2021;6(1):169–84.
- Silva RN, Goulart CDL, Oliveira MR, Tacao GY, Back GD, Severin R, et al. Cardiorespiratory and skeletal muscle damage due to COVID-19: making the urgent case for rehabilitation. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021;15(9):1107–20. <https://doi.org/10.1080/1747634820211893169>

Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, Cortes M, Kontorovich A, Rizk D, et al. Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts health and wellbeing despite less severe acute infection. medRxiv. 2020;2020.11.04.20226126. <https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226126>

Yelin D, Margalit I, Yahav D, Runold M, Bruchfeld J. Long COVID-19—it's not over until? Clin Microbiol Infect. 2021;27(4):506–8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.001>

Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. ACS Chem Neurosci. 2021;12(4):573–80. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00793>