



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Eduarda Martins de Faria

**Análise sintomatológica longitudinal de indivíduos sobreviventes
da COVID-19 e pacientes com Síndrome Pós-COVID**

Rio de Janeiro

2024

Eduarda Martins de Faria

**Análise sintomatológica longitudinal de indivíduos sobreviventes da COVID-19
e pacientes com Síndrome Pós-COVID**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo

Coorientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/A

F224 Faria, Eduarda Martins de
Análise sintomatológica longitudinal de indivíduos sobreviventes da
COVID-19 e pacientes com Síndrome Pós-COVID / Eduarda Martins
de Faria. – 2024.
95 f.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo
Coorientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em
Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Telemonitoramento – Teses. 2. Síndrome de COVID-19 Pós-
Aguda – Fisiopatologia – Teses. 3. COVID-19 – Complicações –
Teses. I. Melo, Pedro Lopes de. II. Lopes, Agnaldo José. III.
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências
Médicas. IV. Título.

CDU 616.98

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial
desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Eduarda Martins de Faria

Análise sintomatológica longitudinal de indivíduos sobreviventes da COVID-19 e pacientes com Síndrome Pós-COVID

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 30 de setembro de 2024.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof. Dr. Rodolfo Acatauassu Nunes
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Profa. Paula Morisco de Sá Peleteiro
Universidade da Força Aérea Brasileira

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Pedro Lopes de Melo, meu orientador, expresso minha gratidão por seu investimento de tempo e conhecimento em minha formação acadêmica. Seu suporte foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Agnaldo José Lopes, meu coorientador, cuja presença favoreceu meu desenvolvimento intelectual e elaboração deste trabalho.

Aos Professores Carlos Eduardo Alves e Angélica Dutra, que acreditaram e investiram em mim desde o início da graduação, além de me introduzirem ao mundo da ciência. Suas orientações éticas e ensinamentos moldaram não apenas minha trajetória acadêmica e profissional, mas também meu crescimento como ser humano.

A minha mãe Elaine Ferreira Martins e aos meus avós Elisabeth Ferreira Martins e Sergio Brandão Martins, os quais me deram todo o amor, força, confiança, incentivo e compreensão. Agradeço por não terem me deixado desistir, por terem acreditado em mim e por permanecerem ao meu lado em todos os momentos. Agradeço pela compreensão de minhas ausências no decorrer do mestrado e pelo suporte que me deram durante todo esse tempo.

Ao meu marido, Diego Candinho Siqueira, agradeço por sua presença constante, compreensão nas ausências necessárias, apoio nos momentos de angústia e por sempre enxergar o lado positivo mesmo em meio as dificuldades. Agradeço por ser calma nos momentos difíceis, pelo amor, carinho e suporte contínuo.

Aos colegas do laboratório, pela confiança, apoio e reflexões críticas. Aos amigos que me acolheram com carinho e amor durante toda essa trajetória, me incentivando e gerando mais confiança durante todo esse processo. Mas, principalmente a Beatriz Jaccoud Ribeiro Fernandes, Bianca Paraiso de Araujo e Leonardo Pereira Motta, pois, sem vocês, não teria conseguido chegar até aqui. Agradeço pela presença contínua, amor e suporte.

As agências CAPES, CNPq e FAPERJ, pelo apoio financeiro para a elaboração do presente trabalho.

Um cientista no seu laboratório não é apenas um técnico: é, também, uma criança colocada à frente de fenômenos naturais que impressionam como se fossem um conto de fadas.

Marie Curie

RESUMO

FARIA, Eduarda Martins de. **Análise sintomatológica longitudinal de indivíduos sobreviventes da COVID-19 e pacientes com Síndrome Pós-COVID**. 2024. 95 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Atualmente, enfrentamos a COVID-19, causada pela infecção do vírus SARS-CoV-2. Indivíduos infectados podem ser assintomáticos ou apresentar uma variedade de sintomas, desde sintomas leves até casos de sepse fatal. Os principais sintomas a serem manifestados são de cunho respiratório, embora outros órgãos também possam ser afetados. Evidências foram coletadas sobre a condição do Pós-COVID, onde indivíduos recuperados da COVID-19 tem a presença de sintomas persistentes ou novos que duram por semanas ou meses, comprometendo significativamente a sua qualidade de vida. Considerando-se um grande percentual de sobreviventes sintomáticos da COVID-19, houve a expansão do uso do monitoramento remoto do paciente (MRP) como um mecanismo para avaliar e acompanhar pacientes em casa. O objetivo do presente estudo foi analisar as alterações sintomatológicas ao longo da recuperação de indivíduos sobreviventes da COVID-19 e de pacientes com Síndrome Pós-COVID através do monitoramento domiciliar da intensidade dos sintomas de falta de ar, fadiga, febre, tosse, expectoração, dor de cabeça, dor de garganta, dor no corpo, diarreia, outros sintomas e pressão arterial (PA). Além de associar os achados sintomatológicos com a fisiopatologia da doença. O MRP foi realizado durante 15 dias e uma vez ao dia através do aplicativo SintomV2, criado em nosso laboratório especificamente para este estudo e contém uma listagem com sintomas relacionados à COVID-19. Trata-se de um estudo analítico, longitudinal descritivo, analisados 133 indivíduos com faixa etária entre 20 e 78 anos: 40 no grupo leve (GL), 40 no grupo de alta hospitalar sem a ventilação mecânica invasiva (VMI) (GSVM), 13 no grupo de alta hospitalar com VMI (GCVM) e 40 no grupo de reinfectados (GR). Febre, expectoração, dor de garganta e diarreia apresentaram as menores intensidades médias entre os sintomas observados. Os sintomas de falta de ar, fadiga, tosse, dor de cabeça, dor no corpo e outros sintomas apresentaram as maiores intensidades médias. O GSVM apresentou as maiores médias em seis sintomas (febre, expectoração, diarreia, tosse, falta de ar e dor de cabeça) ($p < 0,01$), seguido pelo GCVM com as maiores médias em quatro sintomas (dor de garganta, fadiga, dor no corpo, outros sintomas) ($p < 0,05$). No geral, o sintoma que apresentou a maior intensidade foi a fadiga. O lapso de memória foi o outro sintoma mais prevalente. O GCVM e GSVM apresentaram as maiores intensidades em todos os sintomas de forma geral ($p < 0,05$). Apesar das oscilações na intensidade dos sintomas ao longo do tempo, observa-se uma tendência de diminuição gradual. No entanto, os pacientes que foram hospitalizados apresentam maior intensidade e prevalência desses sintomas. A PA foi mais elevada nos pacientes do GL em comparação ao GR, porém, os valores estavam normais ($p < 0,0001$). Sendo assim, sugere-se que os resultados deste estudo são coerentes com a fisiopatologia da COVID-19 e do pós-COVID, e podem ser descritos e analisados através do MRP.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; pós-COVID; monitoramento remoto do paciente; doenças respiratórias.

ABSTRACT

FARIA, Eduarda Martins de. *Longitudinal Symptom Analysis of COVID-19 Survivors and Patients with Post-COVID Syndrome*. 2024. 95 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Currently, we are facing COVID-19, caused by infection by SARS-CoV-2 virus. Infected individuals can be classified as asymptomatic or present a variety of symptoms, ranging from mild symptoms to severe cases of fatal sepsis. The main symptoms are respiratory, although other organs may also be affected. Evidence has been collected about the post-COVID condition, where individuals who have recovered from COVID-19 experience persistent or new symptoms that last for weeks or months, significantly compromising their quality of life. Considering the large percentage of symptomatic COVID-19 survivors, Remote Patient Monitoring (RPM) has expanded as a mechanism to assess and monitor patients at home. The objective of the present study was to analyze the symptomatic changes throughout the recovery process of COVID-19 survivors and Post-COVID Syndrome patients through home monitoring of the intensity of symptoms such as shortness of breath, fatigue, fever, cough, expectoration, headache, sore throat, body pain, diarrhea, other symptoms, and blood pressure (BP). Additionally, the study aimed to associate the symptomatic findings with the disease's pathophysiology. The RPM was conducted for 15 days, once per day, through an app SintomV2, created in our laboratory specifically for this study and includes a list of COVID-19-related symptoms. This is an analytical, descriptive longitudinal study in which 133 individuals aged 20 to 78 years were analyzed: 40 in the mild group (GL), 40 in the hospital discharge group without invasive mechanical ventilation (IMV) (GSVM), 13 in the hospital discharge group with IMV (GCVM), and 40 in the reinfected group (GR). Fever, expectoration, sore throat, and diarrhea had the lowest mean intensities among the observed symptoms. In contrast, shortness of breath, fatigue, cough, headache, body pain, and other symptoms had the highest mean intensities. The GSVM group had the highest averages in six symptoms (fever, expectoration, diarrhea, cough, shortness of breath, and headache) ($p < 0.01$), followed by the GCVM group, with the highest averages in four symptoms (sore throat, fatigue, body pain, and other symptoms) ($p < 0.05$). Overall, fatigue was the symptom with the highest intensity. Memory lapse was the other symptoms most prevalent. The GCVM and GSVM groups had the highest intensities across all symptoms in general ($p < 0.05$). Despite the fluctuations in symptom intensity over time, a trend of gradual decrease was observed. However, hospitalized patients showed higher intensity and prevalence of the symptoms. BP was higher in the GL group compared to the GR group, although values remained within normal ranges ($p < 0.0001$). Therefore, we suggest that the results of this study are consistent with the pathophysiology of COVID-19 and Post-COVID and can be described and analyzed through RPM.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Post-COVID, Remote Patient Monitoring, Respiratory Diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Aplicativo SintomV2	37
Figura 2 –	Fluxograma do estudo	40
Figura 3 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de febre (B).....	44
Figura 4 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de expectoração (B).....	45
Figura 5 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de dor de garganta (B).....	46
Figura 6 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de diarreia (B).....	47
Figura 7 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de falta de ar (B).....	48
Figura 8 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de fadiga (B).....	49
Figura 9 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de tosse (B).....	50
Figura 10 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de dor de cabeça (B).....	51
Figura 11 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de dor no corpo (B).....	52
Figura 12 –	Comparações entre os valores médios dos grupos estudados (A) e o acompanhamento longitudinal do sintoma de outros sintomas (B).....	53
Figura 13 –	Representação do nível médio e DP de cada sintoma ao longo do período de monitoramento para todos os indivíduos estudados.....	57
Figura 14 –	Comparações entre os grupos na intensidade de todos os sintomas estudados.....	58
Figura 15 –	Acompanhamento longitudinal do monitoramento entre os grupos na intensidade de todos os sintomas estudados.....	59
Figura 16 –	Comparações da PAS (A) e PAD (B) entre os grupos GL e GR.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Média \pm DP das características antropométricas dos grupos estudados.....	41
Tabela 2 – Características dos pacientes incluídos no estudo.....	42
Tabela 3 – Média \pm DP da intensidade dos sintomas monitorados.....	54
Tabela 4 – Outros sintomas apresentados pelos voluntários incluídos no estudo.....	55
Tabela 5 – Média \pm DP da intensidade de cada sintoma em todos os voluntários.....	56
Tabela 6 – Média \pm DP de todos os sintomas apresentado por cada grupo.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DAC	Disfunção Autonômica Cardiovascular
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
ECA2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
GCVM	Grupo de Alta Hospitalar com Ventilação Mecânica Invasiva
GL	Grupo Leves
GR	Grupo de Reinfectedados
GSVM	Grupo de Alta Hospitalar sem Ventilação Mecânica Invasiva
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de Massa Corporal
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MRP	Monitoramento Remoto do Paciente
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
RT-PCR	Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase
S	Spike
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMPRSS2	Protease Transmembranar de Serina 2
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

VMI Ventilação Mecânica Invasiva
VNI Ventilação Não Invasiva

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
kg	Quilograma
cm	Centímetro
nm	Nanômetro
m ²	Metros ao quadrado
±	Mais ou menos

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	REVISÃO DA LITERATURA	26
1.1	Principais resultados na literatura sobre o monitoramento domiciliar em pacientes sobreviventes da COVID- 19 e com Pós-COVID persistente	26
1.1.1	<i>Os primeiros estudos de monitoramento domiciliar em pacientes sobreviventes com COVID-19 ativo, sobreviventes da COVID-19 e Pós-COVID persistente</i>	26
1.1.2	<u>Estudos realizados entre 2021-2024</u>	29
2	METODOLOGIA	34
2.1	Delineamento do estudo	34
2.2	Recrutamento dos indivíduos	35
2.3	Critério de exclusão	36
2.4	Realização do monitoramento domiciliar	37
2.5	Estimativa do número de voluntários	38
2.5.1	<u>Processamento e apresentação dos dados</u>	38
2.5.2	<u>Análise estatística</u>	39
3	RESULTADOS	40
3.1	Características antropométricas	40
3.2	Características dos pacientes	42
3.3	Sintomatologia dos grupos estudados	43
4	DISCUSSÃO	61
5	LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS	79
	CONCLUSÕES	81
	REFERÊNCIAS	82
	ANEXO A - Autorização do Comitê de Ética e Pesquisa para trabalhos referentes ao COVID-19	92
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	93
	ANEXO C - Aplicativo SintomV1.....	95

INTRODUÇÃO

Fisiopatologia SARS-CoV-2

Houve a ocorrência de outros dois casos de coronavírus que afetaram diversos países no mundo. O primeiro, conhecido como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV), ocasionou a Síndrome Respiratória Aguda Grave e teve sua origem na China, dando início à pandemia de 2002-2003 (1). O segundo caso foi o Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), provocou a Síndrome Respiratória do Oriente Médio e surgiu na Arábia Saudita em 2012 (2).

Atualmente, enfrentamos a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), causada pelo vírus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que provoca uma nova forma de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), tendo iniciado em 12 de dezembro de 2019 com 198 casos confirmados em laboratório até 20 de janeiro de 2020 (3, 4). A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o fim da pandemia em 5 de maio de 2023, onde em um relatório publicado em 5 de julho de 2023, constatou-se um total de 767.726.861 casos confirmados, 6.948.764 mortes e 13.461.751.619 doses de vacinas administradas em todo o mundo (5).

Os coronavírus são vírus envelopados e de fita simples, encontrados em humanos e diversos mamíferos, e são responsáveis por causar doenças que afetam os sistemas respiratório, neurológico e gastrointestinal (3). No caso do SARS-CoV-2, esses vírus têm um diâmetro que varia de 60 a 140 nanômetro (nm), com picos distintos que podem variar de 9 a 12 nm, gerando assim a aparência de uma coroa solar (3, 6).

O SARS-CoV-2 tem como alvo células relacionadas ao sistema respiratório, como as células epiteliais nasais, brônquicas e os pneumócitos alveolares (7). A infecção ocorre por meio da proteína Spike (S), que se liga ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) (7). A Protease Transmembranar de Serina 2 (TMPRSS2), presente nas células do hospedeiro, cliva a ECA2 e ativa a proteína S do vírus, facilitando a absorção viral e entrada

do vírus para a matriz celular (7). O primeiro estudo a relatar de forma detalhada a identificação e caracterização da COVID-19 foi conduzido por Zhou e colaboradores em janeiro de 2020. Os autores confirmaram, a partir da lavagem broncoalveolar, que o SARS-CoV-2 utiliza o receptor de ECA2 como forma de entrada celular (4). A expressão da ECA2 e da TMPRSS2 ocorre nas células do hospedeiro, sendo mais evidente nas células epiteliais alveolares do tipo II, que são as mais afetadas (8, 9).

Em estágios mais avançados da infecção, a replicação viral intensa compromete a integridade da barreira epitelial-endotelial e das células endoteliais dos capilares pulmonares, resultando em uma resposta inflamatória exacerbada e na infiltração de células do sistema imunológico (3). Desenvolve-se edema e a formação de infiltrados inflamatórios, com o edema preenchendo os espaços alveolares e formando a membrana hialina. Esses aspectos podem levar ao colapso dos sacos alveolares, reduzindo os níveis de oxigênio no sangue e resultando em hipoxemia, que pode evoluir para insuficiência respiratória progressiva em consequência do dano alveolar (3, 4).

A transmissão viral ocorre principalmente através de gotículas respiratórias, resultantes do contato direto entre um indivíduo contaminado e a inalação de aerossóis (10, 11). No entanto, a OMS reconheceu a transmissão aérea como uma forma de propagação, definida como "a propagação de um agente infeccioso causada pela disseminação de núcleos de gotículas, que permanecem contagiosos quando suspensos no ar por longas distâncias e períodos de tempo". Essa compreensão é crucial para explicar a rápida disseminação do SARS-CoV-2, pois, além da transmissão interpessoal, a transmissão aérea também contribuiu para sua disseminação (11, 12). O período de incubação do SARS-CoV-2 varia de 2 a 14 dias, e a carga viral no trato respiratório do hospedeiro pode atingir o pico próximo ao início dos sintomas, com a disseminação viral começando cerca de 2 a 3 dias antes do aparecimento dos sintomas, e mesmo em casos assintomáticos, há potencial de transmissão do vírus (13-15). O desenvolvimento e as complicações clínicas da COVID-19 são, entretanto, fortemente influenciados pela resposta inflamatória do organismo e pela atividade patogênica do SARS-CoV-2 (11).

Sintomatologia da COVID-19

As pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 podem ser classificadas como assintomáticas ou apresentar uma variedade de sintomas, que variam desde sintomas leves de infecção do trato respiratório superior até casos de sepse fatal (3). Os principais sintomas a serem manifestados são de cunho respiratório e podem estar associados a pneumonia grave, embora outros órgãos também possam ser afetados (16). As manifestações clínicas podem incluir febre ou calafrios, tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar, fadiga, dores musculares ou no corpo, dor de cabeça, ausência do olfato e/ou paladar, dor de garganta, congestão nasal, náusea, vômito e diarreia (17). Todos os indivíduos são suscetíveis a serem infectados pelo SARS-CoV-2, podendo apresentar sintomas mesmo que o sistema imunológico esteja funcionando adequadamente (18). No entanto, pessoas imunodeprimidas podem apresentar uma progressão mais rápida e grave da doença (19). Além disso, esses sintomas costumam surgir entre 2 a 14 dias após a exposição ao vírus (17).

Como mencionado anteriormente, o ciclo do SARS-CoV-2 inicia-se através da ligação da proteína S ao receptor de ECA2, presente na mucosa oral, nasal, nasofaringe, pulmões, estômago, intestinos, pele, entre outros (18). Após a entrada do vírus na célula hospedeira, ocorre a replicação do gene viral, seguida da liberação do vírus, permitindo a disseminação e novas infecções celulares (19). A infecção viral desencadeia uma resposta imunológica, resultando na liberação de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea (18). Esses mediadores podem provocar constrição local dos vasos sanguíneos, aumento da permeabilidade capilar e entrada de fluido plasmático no espaço intersticial, levando ao desenvolvimento de edema alveolar (20).

Como também já mencionado, os pneumócitos do tipo II são particularmente suscetíveis à infecção, o que resulta na diminuição da produção de surfactante, aumentando a tensão superficial e favorecendo o colapso alveolar (18). Todos esses fatores associados irão desencadear distúrbios de difusão e hipóxia, fazendo com que o paciente tenha maior esforço para ventilar, levando à falta de ar (18). A sensação de falta de ar, também denominada dispneia, é um sintoma relatado pelo próprio paciente que se refere à percepção

de esforço respiratório inadequado (18). Esse desconforto interfere na respiração e é frequentemente relatado como uma sensação de aperto ou peso no peito, acompanhado de dificuldade para respirar, podendo ocorrer tanto em repouso quanto durante atividades que demandam esforço (18).

A fadiga é um dos sintomas mais relatos durante o curso da infecção da doença e até mesmo após a cura da COVID-19 (21). Trata-se de um sintoma cuja origem não pode ser completamente associada a uma única condição ou mecanismo patogênico exclusivo (21). Em vez disso, pode estar relacionado à inflamação causada pela doença, a distúrbios do sono, anomalias no sistema nervoso autônomo, estado nutricional deficiente e disfunção mitocondrial (21). Esta última, por sua vez, pode ser caracterizada pelo aumento da resposta inflamatória decorrente da própria doença (21). É um sintoma que pode surgir devido ao esforço respiratório excessivo, associado a complicações respiratórias da COVID-19, como dispneia, pneumonia e SDRA (21). Esse quadro pode persistir por períodos prolongados, especialmente em decorrência do dano pulmonar fibrótico difuso, levando a um aumento da morbidade, incapacidade a longo prazo e, em casos extremos, até à morte (21).

Outro sintoma amplamente referido como um dos mais comuns na infecção pelo SARS-CoV-2 é a febre, que está presente em pelo menos 85% dos indivíduos afetados (22). A febre se caracteriza pelo aumento da temperatura corporal superior a 38°C, podendo se manifestar quando um agente infeccioso invade o organismo, ativando o sistema imunológico natural, o qual irá gerar um ambiente inadequado para a sobrevivência do agente infeccioso, resultando em aumento da temperatura corporal (22, 23). Não existe uma temperatura corporal única e verdadeira, uma vez que ela pode variar conforme a região do corpo, sendo sempre o resultado do equilíbrio local entre a produção e a perda de calor (24).

A infecção pelo SARS-CoV-2, que provoca inflamação pulmonar, pode levar ao surgimento de um dos principais sintomas: a tosse (25). A tosse é definida como “uma expulsão violenta de ar dos pulmões com um som característico” (26). Esse fenômeno pode ser dividido em fases distintas, iniciando com uma inspiração profunda, seguida pelo fechamento da glote, um esforço expiratório forçado, a abertura subsequente da glote e, por fim, uma expiração vigorosa (26). O SARS-CoV-2 pode ser transmitido diretamente

através do contato com gotículas expelidas durante a tosse, espirro ou mesmo durante a fala (25). É devido à liberação dessas gotículas que o uso de máscaras é recomendado como uma medida de precaução (27).

Além da tosse, a expectoração é outro sintoma comum entre pacientes com COVID-19 (28). Conforme há a progressão da doença, observa-se um aumento na quantidade de escarro nas vias aéreas, o que pode dificultar sua eliminação (29). Esse fator é crucial para a higiene brônquica, pois o acúmulo de escarro pode prejudicar a troca gasosa adequada (29). Muitos pacientes apresentam escarro amarelado e purulento, o que pode sinalizar a transição da fase grave para a fase crítica da doença (29). Em casos graves de COVID-19, exames de autópsia mostraram a presença de tampões de escarro purulento nas vias aéreas, além de grandes quantidades de secreções viscosas nos alvéolos pulmonares (29). Assim, as alterações nas características do escarro podem indicar um estágio crítico da doença, enfatizando a importância da remoção eficaz do escarro por meio da expectoração para o prognóstico desses pacientes (29).

Como sintoma da COVID-19, a dor de cabeça se destaca como uma das principais queixas, configurando-se como uma manifestação comum da infecção pelo SARS-CoV-2 (30). No entanto, sua prevalência ainda não está claramente definida, podendo variar de 10 a 70% (30). Segundo a Classificação Internacional de Transtornos de Cefaleia, a cefaleia associada à COVID-19 é classificada como uma cefaleia atribuída a uma infecção viral sistêmica, ou seja, significa que é uma dor de cabeça que ocorre simultaneamente com outros sintomas e sinais clínicos de uma infecção viral sistêmica, levando em consideração a ausência de meningite e encefalite (30, 31). No contexto da infecção pelo SARS-CoV-2, a dor de cabeça pode surgir devido à inflamação dos vasos cerebrais, resultante dos danos causados pelo vírus no endotélio, ou devido à inflamação sistêmica provocada por uma tempestade de citocinas (30). Essa hipótese explora alguns dos mecanismos possíveis, considerando que outros fatores também podem estar envolvidos (30). A investigação sobre a persistência da cefaleia a longo prazo ainda é limitada, entretanto, um estudo que analisou diversos sintomas da COVID-19 revelou uma prevalência de cefaleia de pelo menos 38% aos 3 meses e de 2% aos 6 meses (32, 33).

A dor de garganta aguda é uma condição provocada por infecções virais da faringe (34). Com a invasão do organismo pelo vírus SARS-CoV-2, o corpo inicia a liberação de mediadores inflamatórios nas vias aéreas em resposta à infecção, o que afeta os nervos sensoriais nas camadas do tecido da garganta, resultando em dor (34). Assim, devido à infecção ativa do vírus, a dor de garganta é reconhecida como uma das disfunções otorrinolaringológicas mais comuns em pacientes com COVID-19 (34).

Outro sintoma frequente entre pacientes com COVID-19 é a mialgia, podendo ser considerada como a dor no corpo (35). Este pode ser um sintoma primário em cerca de 36% dos casos de COVID-19 (36). O vírus é capaz de infectar todos os tecidos que expressam a ECA2 como uma via de entrada celular, o que significa que pode afetar órgãos como o coração, cérebro, rins e o sistema musculoesquelético, disseminando-se tanto pela corrente sanguínea quanto pelo endotélio vascular (35). Na presença da infecção pelo SARS-CoV-2, ocorre um aumento do dano celular, inflamação generalizada e uma resposta inflamatória caracterizada pela liberação excessiva de citocinas, resultando em elevação nos níveis de lactato (35). Esse aumento de lactato no sangue interfere na capacidade dos eritrócitos de transportar oxigênio para os tecidos, impactando a função musculoesquelética (35). Consequentemente, esses pacientes podem apresentar mialgia e fadiga por um período mais prolongado em comparação com aqueles que sofrem de outros tipos de infecções virais (35).

Assim como observado em outros coronavírus, o SARS-CoV-2 também pode infectar o trato gastrointestinal, resultando em sintomas como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, sendo esta última uma manifestação comum (33, 37, 38). Os sintomas gastrointestinais são frequentemente observados, com a diarreia (16,5%), náusea (9,7%) e dor abdominal (4,5%) sendo os mais prevalentes (39). Embora a principal via de infecção pelo SARS-CoV-2 seja pulmonar, a ECA2 foi detectada em células do estômago e do cólon (40). Além disso, a TMPRSS2 também apresenta alta expressão no trato gastrointestinal (41). Embora a forma exata de infecção ainda não esteja completamente definida, acredita-se que o vírus atinja o intestino após ser ingerido (42).

Além das alterações respiratórias, mialgia e sintomas gastrointestinais, os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar alterações vasculares, como a desregulação da pressão arterial (PA) e trombose (43).

Fatores como volume sanguíneo, capacitância circulatória e distribuição de fluidos dentro e fora dos vasos influenciam a PA (44). Sua manutenção e variação dependem de mecanismos complexos, incluindo o sistema hormonal renina-angiotensina, o qual está associado com a homeostasia hidroeletrólítica e controle da PA (44). A eficácia anti-hipertensiva é, em parte, mediada pela capacidade de sinalização ou redução da angiotensina II (45). Esse processo é auxiliado pela ECA2, que desempenha um papel crucial em uma das vias do sistema renina-angiotensina, promovendo a degradação da angiotensina II para formar a angiotensina 1-7 (45). Assim, a ECA2 é a principal produtora de angiotensina 1-7, e níveis elevados dessa substância regulam de forma positiva a atividade da ECA2, influenciando a variação da PA e a resposta ao tratamento da hipertensão (45). Resumidamente, a ECA2 atua de maneira oposta à enzima conversora de angiotensina (ECA), ou seja, a ECA gera a vasoconstrição e aumenta a PA, a ECA2 promove vasodilatação e diminuição da PA (46). Acredita-se que a desregulação da PA em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 esteja associada ao comprometimento da ECA2, que é o principal receptor de entrada do vírus na célula hospedeira e está presente na superfície das células endoteliais vasculares (43).

Internação hospitalar na COVID-19

O aumento dos casos de COVID-19 resultou em uma sobrecarga significativa nos sistemas de saúde globais, o qual refletiu na elevação dos casos de internação hospitalar e na demanda por leitos dentro da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (47). Nesses ambientes, muitos pacientes podem necessitar urgentemente de suporte ventilatório avançado, exigindo uma resposta rápida e eficaz de profissionais de saúde altamente qualificados (47).

O Brasil é uma nação com vasta extensão territorial a partir de suas cinco macrorregiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), exibindo uma notável heterogeneidade socioeconômica (47). Essa diversidade impacta diretamente a qualidade dos serviços de saúde nas diferentes regiões,

influenciando tanto a disponibilidade de leitos hospitalares quanto a presença de profissionais de saúde qualificados (47).

As síndromes clínicas causadas por vírus respiratórios, como a COVID-19, fazem parte do grupo de infecções respiratórias agudas (48). Antes da pandemia, essas infecções representavam cerca de um quinto das hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil (49). A COVID-19, até 15 de maio de 2021, causou mais de 432 mil óbitos e infectou 15.519.525 pessoas, impactando significativamente o setor de saúde e a economia nacional desde o início de 2020 (50, 51). O Brasil é um dos raros países a possuir um sistema de saúde universal e gratuito, onde pelo menos 75% da população depende exclusivamente, sendo reconhecido como uma das políticas públicas mais importantes do país (52).

Santos e colaboradores realizaram um estudo que analisou os gastos gerados a partir das internações hospitalares por COVID-19 no SUS entre fevereiro e dezembro de 2020. Foram registradas 462.149 internações com um custo total de R\$ 2.248.011.968,40, sendo 85% destinado a serviços hospitalares e 15% aos profissionais de saúde (48).

Considerando todas as regiões do Brasil, os maiores gastos ocorreram na região Sudeste, concentrando cerca de 45% do total (48). Comparando com internações por pneumonia ou influenza, essa região apresentou maior número de internações, maiores custos, mais dias de internação e uma taxa de letalidade mais alta (48). Respectivamente, os estados da Paraíba e do Rio de Janeiro registraram as maiores taxas de letalidade relacionadas ao tratamento do coronavírus e ao tratamento da influenza ou gripe (48).

Ao analisar a média de permanência em dias em todas as internações em comparação com aquelas destinadas ao tratamento da COVID-19, constatou-se que as internações para tratamento da COVID-19 apresentaram uma duração significativamente mais longa (48). A necessidade de internação em UTI deve-se principalmente à insuficiência respiratória, com muitos pacientes requerendo suporte ventilatório (53). Os mesmos casos foram observados nas enfermarias, que enfrentaram uma demanda significativa de pacientes necessitando de suporte ventilatório. Essa situação evidenciou a sobrecarga dos serviços de saúde, com muitos hospitais lidando com um número elevado de internações.

No estudo desenvolvido por pesquisadores de São Paulo, o intuito foi descrever as características epidemiológicas e clínicas de pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 que foram diagnosticados e tratados no Hospital Israelita Albert Einstein, os quais admitiram os primeiros pacientes com a condição da COVID-19 no Brasil (53). Os autores destacam que a ventilação mecânica invasiva (VMI) foi necessária em 65% dos pacientes que ficaram internados em UTI, um percentual comparável ao de 75% no estado de Washington, nos EUA, e menor que os 88% em Lombardia, na Itália (53-55). Já a ventilação não invasiva (VNI) foi utilizada em 20% dos casos, semelhante ao índice de 19% em Washington (53, 54).

A demanda pelo suporte de oxigênio prolonga a permanência do paciente no hospital, pois a internação se estende até que a administração de oxigênio possa ser gradualmente reduzida (56). Esse prolongamento acarreta um maior consumo de máscaras faciais e trajes de proteção, o que não apenas aumenta os custos operacionais, mas também expõe os profissionais de saúde por mais tempo ao risco de contaminação (56). Além disso, essa extensão do período de internação impacta diretamente na disponibilidade de leitos para outros pacientes, intensificando a sobrecarga no sistema de saúde (56).

Síndrome Pós-COVID

Evidências foram coletadas sobre a condição do Pós-COVID, conhecido também como COVID longo, onde indivíduos recuperados da COVID-19 caracterizam-se por teste de Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) negativo, indicando recuperação microbiológica, e com a presença de sintomas persistentes ou novos sintomas que duram por semanas ou meses, como fadiga extrema, tosse persistente e intolerância a exercícios (57, 58). A variedade de sintomas e sequelas que podem aparecer após a cura da infecção pelo SARS-CoV-2 é diversa e pode comprometer significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados (59).

Ainda não há uma definição universalmente aceita sobre a Síndrome Pós-COVID. No entanto, algumas definições restringem a condição à persistência de sintomas por mais de 12 semanas, enquanto outras caracterizam pela manifestação de novos sintomas, recorrentes ou contínuos, que aparecem como sequelas "pós-agudas" da infecção e podem persistir além de quatro semanas (59, 60).

Chen e colaboradores conduziram uma meta-análise que incluiu 50 estudos e afirmam que a prevalência global da condição do Pós-COVID é de 43% (61). Em pacientes que necessitaram de internação hospitalar, essa prevalência aumenta para 54%, enquanto para indivíduos que não necessitaram de hospitalização é cerca de 34% (61). Além disso, após 12 semanas ou mais da cura da infecção pelo SARS-CoV-2, pacientes ambulatoriais podem desenvolver a Síndrome do Pós-COVID (59).

Quanto aos indivíduos vacinados, estima-se que aproximadamente 2% a 10% relatem sintomas da Síndrome Pós-COVID após a infecção por variantes atuais do SARS-CoV-2 (60). Assim, com a ampla cobertura vacinal e o surgimento de variantes que provocam doenças menos graves em comparação às cepas anteriores, conclui-se que a Síndrome Pós-COVID pode agora apresentar uma menor frequência e intensidade após a fase aguda da infecção (59).

Foram identificados mais de 100 sintomas relacionados à condição Pós-COVID, sendo os mais comuns fadiga, lapso de memória, falta de ar, depressão, ansiedade, anosmia, distúrbios do sono e dores musculoesqueléticas (61). Por outro lado, a taquicardia foi identificada como o sintoma menos frequente nesse contexto (61). Essa condição pode afetar diversos sistemas, como o sistema respiratório, ocasionando a fibrose pulmonar; o sistema cardiovascular, ocasionando miocardite, insuficiência cardíaca, infarto, arritmias e alterações na PA; o sistema musculoesquelético, ocasionando artrite pós-viral; o sistema nervoso, ocasionando acidente vascular encefálico, anosmia e ageusia; e o sistema gastrointestinal, como dor abdominal, náuseas, constipação ou diarreia (59, 62).

O Pós-COVID destaca-se por ser uma condição flutuante e episódica, podendo sua gravidade variar ao longo do tempo no mesmo indivíduo (63, 64). Portanto, necessita de cuidados contínuos e acompanhamento da melhora dos

sintomas, o que pode ser avaliado através de uma escala de 0 a 10 (58). Considerando-se um grande percentual de sobreviventes sintomáticos da COVID-19, houve uma expansão no uso do atendimento virtual, utilizando o monitoramento remoto do paciente (MRP) como um mecanismo para avaliar e acompanhar pacientes em casa, podendo ser feita a coleta de dados de saúde, como a intensidade dos sintomas e os sinais vitais, transmitindo esses dados a um provedor de saúde (65).

A vacinação contra a COVID-19

A utilização da vacinação como principal meio para combater o SARS-CoV-2 é eficaz e sustentável (59). Diversas vacinas contra a COVID-19 demonstram um potencial protetor, reduzindo significativamente o risco de desenvolver a doença em sua forma grave (66). Além disso, as vacinas também mostram eficácia no combate ao Pós-COVID, com estudos sugerindo uma associação entre a vacinação e o alívio dos sintomas dessa condição (67, 68).

Devido à eficácia comprovada da vacinação, é provável que os pacientes vacinados apresentem uma incidência menor de sintomas Pós-COVID em comparação aos não vacinados (69). Isso significa que pacientes vacinados têm menos probabilidade de desenvolver sintomas Pós-COVID do que aqueles sem vacinação (70). A vacinação contra a COVID-19 com duas doses foi associada a uma ocorrência mais baixa de sintomas Pós-COVID, quando comparada a indivíduos com nenhuma dose ou dose única (69). Assim, a vacinação é uma ferramenta crucial para minimizar a ocorrência e a gravidade dos sintomas Pós-COVID, influenciando diretamente o curso da doença.

Outra forma de imunização além da vacinação é através da imunidade natural. A imunidade natural contra a COVID-19 se desenvolve em indivíduos que se recuperaram de uma infecção, e pode fornecer uma proteção comparável àquela conferida pelas vacinas (71). No entanto, nem todos os afetados apresentam níveis detectáveis de anticorpos, especialmente aqueles que tiveram infecções assintomáticas, então podem não apresentar esse tipo de imunidade (72). Porém, pessoas previamente infectadas que desenvolveram a

imunidade natural, podem se beneficiar da vacinação, a qual resulta em uma resposta imune ainda mais robusta (73, 74).

Nordström e colaboradores observaram que a imunidade adquirida de infecções anteriores está associada a um risco reduzido de reinfecção e hospitalização por COVID-19 por até 20 meses (74). Quando se considera a combinação da imunidade natural com uma ou duas doses da vacina, o risco de reinfecção e hospitalização é ainda menor por até 9 meses (74). Além disso, durante o acompanhamento de até 20 meses, a proteção associada à imunidade natural contra a reinfecção foi observada em 95% dos casos a partir de 3 meses após a infecção, sem sinais de diminuição ao longo do tempo (74). Porém, durante esses primeiros três meses após a infecção inicial, observou-se um aumento do risco de hospitalização (74). No entanto, para aqueles que sobreviveram a esse período, a imunidade natural conferiu uma proteção de 87% contra hospitalizações relacionadas à COVID-19 durante o restante do período de acompanhamento (74). Apesar disso, é importante ressaltar que a proteção pela imunidade natural foi menor em indivíduos mais velhos e que a vacinação é recomendada para todos, independentemente de infecções anteriores, devido à incerteza sobre a proteção de longo prazo conferida pela imunidade natural (74).

Monitoramento Remoto do Paciente Portador de COVID-19

Com o aumento dos casos de COVID-19, foi necessário adaptar os cuidados domiciliares, o que teve um impacto direto na gestão de pacientes de alto risco. Essa adaptação ajudou a minimizar o risco de exposição para os profissionais de saúde, permitindo o gerenciamento de pacientes com sintomas leves ou estáveis e contribuindo para a redução da propagação comunitária. A educação adequada sobre cuidados domiciliares para indivíduos expostos ou infectados foi essencial nesse processo, favorecendo a contenção do vírus (75).

Grutters e colaboradores, demonstraram a viabilidade da alta hospitalar precoce para pacientes com COVID-19 através da implementação do telemonitoramento domiciliar com o uso da oximetria de pulso (56). O uso do

MRP pode reduzir o tempo de internação hospitalar e liberar leitos para outros pacientes, diminuindo os custos gerais de saúde e a exposição dos indivíduos (56). Além disso, o monitoramento e o rastreamento dos sintomas agudos e de longo prazo associados à COVID-19 são fundamentais para identificar a diversidade de sintomas apresentados por esses indivíduos, tanto para fins pessoais quanto de saúde pública (76). Através da compreensão desses sintomas de longa duração, poderá haver o auxílio aos profissionais de saúde na identificação dos impactos mais frequentes a longo prazo (77).

O MRP pode ser utilizado em diversas circunstâncias, como naqueles pacientes com COVID-19 que se encontram com a infecção ativa ou naqueles de alta hospitalar que necessitam de acompanhamento para identificar possível piora clínica, além de auxiliar pacientes que sofrem de uma recuperação mais lenta, incompleta ou que pioram com o tempo, mantendo uma maior segurança para esses indivíduos (65, 78). Assim, o acompanhamento a longo prazo de pacientes recuperados da COVID-19 permitirá um melhor entendimento sobre a condição do Pós-COVID e seu manejo adequado (58).

Neste contexto, de forma a contribuir com o melhor entendimento da condição do Pós-COVID, o presente trabalho apresenta os seguintes objetivos:

- Analisar as alterações sintomatológicas ao longo do processo de recuperação de indivíduos sobreviventes da COVID-19 e de pacientes com Síndrome Pós-COVID através do monitoramento da intensidade dos sintomas de falta de ar, fadiga, febre, tosse, expectoração, dor de cabeça, dor de garganta, dor no corpo, diarreia, outros sintomas e PA;
- Associar os achados sintomatológicos com a fisiopatologia da doença.

REFERÊNCIAS

1. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*. 2003;362(9393):1353-8.
2. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1814-20.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020;324(8):782-93.
4. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv*, preprint. 2020.
5. Kubiak JZ, Kloc M. Coronavirus Disease Pathophysiology: Biomarkers, Potential New Remedies, Comorbidities, Long COVID-19, Post Pandemic Epidemiological Surveillance. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(15):12236-41.
6. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Lee WW, et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(2):320-6.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
8. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature medicine*. 2020;26(5):681-7.
9. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*. 2020;14(2):185-92.
10. Saidel-Odes L, Neshet L, Nativ R, Borer A. An outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hematology staff via airborne transmission. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2022;43(3):405-7.
11. Ali SA, Pathak D, Mandal S. A review of current knowledge on airborne transmission of covid-19 and their relationship with environment. *International Journal of Pharma Professional's Research*. 2023;14(1):1-5.
12. Domingo JL, Marquès M, Rovira J. Influence of airborne transmission of SARS-CoV-2 on COVID-19 pandemic. A review. *Environmental research*. 2020;188:109861-4.
13. Macera M, De Angelis G, Sagnelli C, Coppola N, Vanvitelli C-G. Clinical Presentation of COVID-19: Case Series and Review of the Literature. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(14):5062-72.
14. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(9):1491-3.
15. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*. 2020;323(14):1406-7.
16. Landete P, Quezada Loaiza CA, Aldave-Orzaiz B, Muñiz SH, Maldonado A, Zamora E, et al. Clinical features and radiological manifestations of COVID-19 disease. *World journal of radiology*. 2020;12(11):247-60.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of COVID-19 2024 [updated Mar. 15, 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Acessado em 25/06/2024.

18. Herman D. Happy Hypoxemia In COVID-19. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2022;6(5):1787-98.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) 2020 [Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89980>. Acessado em 25/06/2024.
20. Hussain A, Kaler J, Tabrez E, Tabrez S, Tabrez SSM. Novel COVID-19: A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis. *Cureus*. 2020;12(5):8184-97.
21. Azzolino D, Cesari M. Fatigue in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Healthy Longevity*. 2022;3(3):128-9.
22. Daanen H, Bose-O'Reilly S, Brearley M, Flouris DA, Gerrett NM, Huynen M, et al. COVID-19 and thermoregulation-related problems: practical recommendations. *Temperature*. 2021;8(1):1-11.
23. Ahmad S, Rehman T. Thermoregulation and fever: A brief review. *International Journal of Homoeopathic Sciences*. 2018;2(3):35-7.
24. Taylor NA, Tipton MJ, Kenny GP. Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. *Journal of thermal biology*. 2014;46:72-101.
25. El Hassan M, Assoum H, Bukharin N, Al Otaibi H, Mofijur M, Sakout A. A review on the transmission of COVID-19 based on cough/sneeze/breath flows. *The European Physical Journal Plus*. 2022;137(1):1-36.
26. Fontana GA, Widdicombe J. What is cough and what should be measured? *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2007;20(4):307-12.
27. Pereira-Ávila FMV, Lam SC, Góes FGB, Gir E, Pereira-Caldeira NMV, Teles SA, et al. Fatores associados à utilização e reutilização de máscaras entre brasileiros durante a pandemia da COVID-19. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2020;28:e3360-e8.
28. Qu G, Chen J, Huang G, Zhang M, Yu H, Zhu H, et al. A quantitative exploration of symptoms in COVID-19 patients: an observational cohort study. *International journal of medical sciences*. 2021;18(4):1082-95.
29. Wang Y, Zhang M, Yu Y, Han T, Zhou J, Bi L. Sputum characteristics and airway clearance methods in patients with severe COVID-19. *Medicine*. 2020;99(46):e23257-e61.
30. Caronna E, Pozo-Rosich P. Headache as a symptom of COVID-19: narrative review of 1-year research. *Current Pain and Headache Reports*. 2021;25(11):73-81.
31. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2018;38(1):1-211.
32. Goërtz YM, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FV, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ open research*. 2020;6(4):1-10.
33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
34. Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH. Sore Throat. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021;118(11):188-94.
35. Ranade M, Deshmukh P, Purushottham S, Kasliwal P. Systematic Review of Post Covid Myalgia Literature. *Acta Scientific Orthopaedics*. 2021;4(2):73-7.
36. Lippi G, Wong J, Henry BM. Myalgia may not be associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *World journal of emergency medicine*. 2020;11(3):193-4.
37. Ashktorab H, Russo T, Oskrochi G, Latella G, Massironi S, Luca M, et al. Clinical and Endoscopic Outcomes in COVID-19 Patients with Gastrointestinal Bleeding. *Gastro Hep Advances*. 2022;1(4):487-99.
38. Pizuorno A, Brim H, Ashktorab H. Gastrointestinal manifestations and SARS-CoV-2 infection. *Current opinion in pharmacology*. 2021;61:114-9.

39. Shehab M, Alrashed F, Shuaibi S, Alajmi D, Barkun A. Gastroenterological and hepatic manifestations of patients with COVID-19, prevalence, mortality by country, and intensive care admission rate: systematic review and meta-analysis. *BMJ open gastroenterology*. 2021;8(1):1-10.
40. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3.
41. Zippi M, Fiorino S, Budriesi R, Micucci M, Corazza I, Pica R, et al. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(12):2763-77.
42. Vernia F, Ashktorab H, Cesaro N, Monaco S, Faenza S, Sgamma E, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Tract: From Pathophysiology to Clinical Manifestations. *Medicina*. 2023;59(10):1709-26.
43. Briquez PS, Rouhani SJ, Yu J, Pyzer AR, Trujillo J, Dugan HL, et al. Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. *Science Advances*. 2022;8(40):1-10.
44. Rigatto KV, Bohlke M, Irigoyen MC. Sistema renina angiotensina: da fisiologia ao tratamento. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*. 2004;3:1-5.
45. Tikellis C, Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International journal of peptides*. 2012;2012(1):1-8.
46. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(17):14838-43.
47. Ranzani OT, Bastos LS, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(4):407-18.
48. dos Santos HLPC, Maciel FBM, Santos Junior GM, Martins PC, Prado NMdBL. Gastos públicos com internações hospitalares para tratamento da covid-19 no Brasil em 2020. *Revista de saúde pública*. 2021;55:52-63.
49. Godoy DVd, Dal Zotto C, Bellicanta J, Weschenfelder RF, Nacif SB. Doenças respiratórias como causa de internações hospitalares de pacientes do Sistema Único de Saúde num serviço terciário de clínica médica na região nordeste do Rio Grande do Sul. *Jornal de Pneumologia*. 2001;27(4):193-8.
50. Marinelli NP, Albuquerque LPA, Sousa IDB, Batista FMA, Mascarenhas MDM, Rodrigues MTP. Evolution of indicators and service capacity at the beginning of the COVID-19 epidemic in Northeast Brazil, 2020. *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*. 2020;29(3):e2020226-e35.
51. Ministério da Saúde - Brasil. COVID-19: Painel Coronavirus Brasil. 2021 [Available from: <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em 25/06/2024.
52. de Oliveira Andrade R. Covid-19 is causing the collapse of Brazil's national health service. *BMJ*. 2020;370:1-2.
53. Teich VD, Klajner S, Almeida FASd, Dantas ACB, Laselva CR, Torritesi MG, et al. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. *Einstein*. 2020;18:1-7.
54. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):2012-22.
55. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
56. Grutters L, Majoor K, Mattern E, Hardeman J, Van Swol C, Vorselaars A. Home telemonitoring makes early hospital discharge of COVID-19 patients possible. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2020;27(11):1825-7.

57. Hull JH, Lloyd JK, Cooper BG. Lung function testing in the COVID-19 endemic. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(7):666-7.
58. Raveendran A, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2021;15(3):869-75.
59. Scharf RE, Anaya J-M. Post-COVID Syndrome in Adults—An Overview. *Viruses*. 2023;15(3):675-91.
60. Quinn K, Katz G, Bobos P, Sander B, McNaughton C, Cheung A, et al. Understanding the post COVID-19 condition (long COVID) in adults and the expected burden for Ontario. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*. 2022;3(65):1-32.
61. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *The Journal of infectious diseases*. 2022;226(9):1593-607.
62. Carmona-Torre F, Mínguez-Olaondo A, López-Bravo A, Tijero B, Grozeva V, Walcker M, et al. Dysautonomia in COVID-19 patients: a narrative review on clinical course, diagnostic and therapeutic strategies. *Frontiers in neurology*. 2022;13:1-16.
63. Adhikari SP, Shrestha P, Dev R. Feasibility and effectiveness of telephone-based telephysiotherapy for treatment of pain in low-resource setting: a retrospective pre-post design. *Pain Research and Management*. 2020;2020(1):1-7.
64. Sivan M, Parkin A, Makower S, Greenwood DC. Post-COVID syndrome symptoms, functional disability, and clinical severity phenotypes in hospitalized and nonhospitalized individuals: A cross-sectional evaluation from a community COVID rehabilitation service. *Journal of medical virology*. 2022;94(4):1419-27.
65. Gordon WJ, Henderson D, DeSharone A, Fisher HN, Judge J, Levine DM, et al. Remote patient monitoring program for hospital discharged COVID-19 patients. *Applied clinical informatics*. 2020;11(5):792-801.
66. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*. 2022;114:252-60.
67. Ledford H. Do vaccines protect against long COVID? What the data say. *Nature*. 2021;599(7886):546-8.
68. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ*. 2022;377:1-11.
69. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2023;41(11):1783-90.
70. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*. 2022;28(7):1461-7.
71. Petráš M. Highly effective naturally acquired protection against COVID-19 persists for at least 1 year: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(11):2263-5.
72. Wei J, Matthews PC, Stoesser N, Maddox T, Lorenzi L, Studley R, et al. Anti-spike antibody response to natural SARS-CoV-2 infection in the general population. *Nature communications*. 2021;12(1):6250-61.
73. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 2021;374(6572):1-18.
74. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(6):781-90.
75. Medina M, Babiuch C, Card M, Gavrilescu R, Zafirau W, Boose E, et al. Home monitoring for COVID-19. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2020;87:1-4.

76. Schmeelk S, Davis A, Li Q, Shippey C, Utah M, Myers A, et al. Monitoring symptoms of COVID-19: review of mobile apps. *JMIR mHealth and uHealth*. 2022;10(6):1-11.
77. Wanga V. Long-term symptoms among adults tested for SARS-CoV-2—United States, January 2020–April 2021. *Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70(36):1235-41.
78. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-37.
79. Citoni B, Figliuzzi I, Presta V, Volpe M, Tocci G. Home blood pressure and telemedicine: a modern approach for managing hypertension during and after COVID-19 pandemic. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2022;29(1):1-14.
80. Jang S, Kim Y, Cho WK. A Systematic Review and Meta-Analysis of Telemonitoring Interventions on Severe COPD Exacerbations. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(13):6757-70.
81. Sood A, Watts SA, Johnson JK, Hirth S, Aron DC. Telemedicine consultation for patients with diabetes mellitus: a cluster randomised controlled trial. *Journal of telemedicine and telecare*. 2018;24(6):385-91.
82. (CDC) CfDCaP. Long COVID or Post-COVID Conditions 2024 [updated Mar. 14, 2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.
83. Tenforde MW. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(30):993-8.
84. Lam PW, Sehgal P, Andany N, Mubareka S, Simor AE, Ozaldin O, et al. A virtual care program for outpatients diagnosed with COVID-19: a feasibility study. *Canadian Medical Association Open Access Journal*. 2020;8(2):e407-e13.
85. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
86. Annis T, Pleasants S, Hultman G, Lindemann E, Thompson JA, Billecke S, et al. Rapid implementation of a COVID-19 remote patient monitoring program. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2020;27(8):1326-30.
87. Cellai M, O'Keefe JB. Characterization of prolonged COVID-19 symptoms in an outpatient telemedicine clinic. *Open forum infectious diseases*. 2020;7(10):1-4.
88. Motta LP, Silva P, Borguezan BM, Amaral J, Milagres LG, Bóia MN, et al. An emergency system for monitoring pulse oximetry, peak expiratory flow, and body temperature of patients with COVID-19 at home: Development and preliminary application. *PloS one*. 2021;16(3):1-19.
89. Taylor RR, Trivedi B, Patel N, Singh R, Ricketts WM, Elliott K, et al. Post-COVID symptoms reported at asynchronous virtual review and stratified follow-up after COVID-19 pneumonia. *Clinical Medicine*. 2021;21(4):e384-e91.
90. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396-8.
91. Suárez-Gil R, Casariego-Vales E, Blanco-López R, Santos-Guerra F, Pedrosa-Fraga C, Fernández-Rial Á, et al. Efficacy of telemedicine and at-home telemonitoring following hospital discharge in patients with COVID-19. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(4):609-18.
92. Bartczak KT, Milkowska-Dymanowska J, Piotrowski WJ, Bialas AJ. The utility of telemedicine in managing patients after COVID-19. *Scientific Reports*. 2022;12(1):21392-8.

93. Koh TCE, Goh JY, Yau WKJ, Kok TWK, Lee MYK, Goh KCY, et al. Enhanced Monitoring System to Better Monitor High-Risk COVID-19 Patients. *Journal of medical systems*. 2023;47(1):10-2.
94. Chow JSF, D'Souza A, Ford M, Marshall S, San Miguel S, Parameswaran A, et al. A descriptive study of the clinical impacts on COVID-19 survivors using telemonitoring (The TeleCOVID Study). *Frontiers in Medical Technology*. 2023;5:1-9.
95. Chaytee J, Dinh A, D'Anglejan E, Bouchand F, Jaffal K, Duran C, et al. Digital health for remote home monitoring of patients with COVID-19 requiring oxygen: a cohort study and literature review. *Frontiers in Medicine*. 2024;10:1-9.
96. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *Journal of palliative care*. 1991;7(2):6-9.
97. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of medical virology*. 2020;92(7):797-806.
98. Abate SM, Checkol Y, Mantedafro B, Basu B, Ethiopia D. Prevalence and risk factors of mortality among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2020;10(45):6-31.
99. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, Santoso P, Kulsum ID, Suryadinata H, et al. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(6):1897-904.
100. Qadar SMZ, Naz H, Shamim S, Hashim F, Ahmed S, Kumar Mehraj S. Prevalence of Obesity and its Effects in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hospital Pharmacy*. 2024;59(3):341-8.
101. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(2):1045-56.
102. Umnuaypornlert A, Kanchanasurakit S, Lucero-Prisno DEI, Saokaew S. Smoking and risk of negative outcomes among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Tobacco induced diseases*. 2021;19(9):1-13.
103. Barthélémy H, Mougnot E, Duracinsky M, Salmon-Ceron D, Bonini J, Péretz F, et al. Smoking increases the risk of post-acute COVID-19 syndrome: Results from a French community-based survey. *Tobacco Induced Diseases*. 2022;20(59):1-10.
104. Hossain MA, Hossain KA, Saunders K, Uddin Z, Walton LM, Raigangar V, et al. Prevalence of long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective inception cohort study of COVID-19 survivors. *BMJ global health*. 2021;6(12):e006838-e52.
105. Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T. Cytokines and fever. *Frontiers in Bioscience*. 2004;9(12):1433-49.
106. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, Sherif ZA, Bime C, Quinlan E, et al. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *eLife*. 2023;12:1-19.
107. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Science immunology*. 2020;5(49):1-5.
108. Badinlou F, Abzhandadze T, Rahimian F, Jansson-Fröjmark M, Hedman-Lagerlöf M, Lundgren T. Investigating the trajectory of post-COVID impairments: a longitudinal study in Sweden. *Frontiers in Psychology*. 2024;15:1-12.
109. Watase M, Miyata J, Terai H, Sunata K, Matsuyama E, Asakura T, et al. Cough and sputum in long COVID are associated with severe acute COVID-19: a Japanese cohort study. *Respiratory Research*. 2023;24(1):283-92.
110. Nadel J. New approaches to regulation of fluid secretion in airways. *Chest*. 1981;80(6 Suppl):849-51.
111. Tsang KW, Zheng L, Ho JC, Lam W-k, Chan K-n, Ho P-l, et al. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 2000;117(2):420-6.

112. Renner B, Mueller CA, Shephard A. Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflammation Research*. 2012;61:1041-52.
113. Ghimire S, Sharma S, Patel A, Budhathoki R, Chakinala R, Khan H, et al. Diarrhea is associated with increased severity of disease in COVID-19: systemic review and metaanalysis. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2021;3:28-35.
114. Fernández-De-Las-Peñas C, Torres-Macho J, Guijarro C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero OJ, Plaza-Manzano G. Trajectory of gastrointestinal symptoms in previously hospitalized COVID-19 survivors: The Long COVID Experience Multicenter Study. *Viruses*. 2023;15(5):1134-46.
115. Freire MP, Oliveira MS, Magri MMC, Tavares BM, Marinho I, Natri ACDSS, et al. Frequency and factors associated with hospital readmission after COVID-19 hospitalization: the importance of post-COVID diarrhea. *Clinics*. 2022;77:100061-7.
116. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(4):219-32.
117. Al-Jahdhami I, Al-Naamani K, Al-Mawali A. The post-acute COVID-19 syndrome (long COVID). *Oman medical journal*. 2021;36(1):e220-e1.
118. Teo J. Early detection of silent hypoxia in Covid-19 pneumonia using smartphone pulse oximetry. *Journal of medical systems*. 2020;44(8):134-5.
119. Grewal JS, Carlsten C, Johnston JC, Shah AS, Wong AW, Ryerson C. Post-COVID dyspnea: prevalence, predictors, and outcomes in a longitudinal, prospective cohort. *BMC Pulmonary Medicine*. 2023;23(1):84-92.
120. Hamdy RM, Abdelaziz OH, Shamseldain HE, Eltrawy HH. Functional outcomes in post Covid-19 patients with persistent dyspnea: multidisciplinary approach. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2023;39(6):1115-22.
121. Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:1-20.
122. Bansal A, Bradley A, Bishop K, Kiani-Alikhan S, Ford B. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(1):24-31.
123. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J. Post-COVID-19 fatigue: potential contributing factors. *Brain sciences*. 2020;10(12):1012-8.
124. Weingärtner A-L, Stengel A. Fatigue at Long COVID. *PPmP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*. 2021;71(12):515-27.
125. Ahmad M, Shaik R, Ahmad R, Yusuf M, Khan M, Almutairi A, et al. " LONG COVID": an insight. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2021;25(17):5561-77.
126. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(6):997-1003.
127. Jacobs LG, Gourna Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, Nyirenda T, Friedman T, Gupta A, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PloS one*. 2020;15(12):1-14.
128. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, Palacios-Cena M, Rodriguez-Jimenez J, de-la-Llave-Rincón AI, et al. Fatigue and dyspnoea as main persistent post-COVID-19 symptoms in previously hospitalized patients: related functional limitations and disability. *Respiration*. 2022;101(2):132-41.
129. Rai DK, Sharma P, Karmakar S, Thakur S, Ameet H, Yadav R, et al. Approach to post COVID-19 persistent cough: A narrative review. *Lung India*. 2023;40(2):149-54.
130. Naik S, Haldar SN, Soneja M, Mundadan NG, Garg P, Mittal A, et al. Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. *Drug discoveries & therapeutics*. 2021;15(5):254-60.
131. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ open*. 2021;11(3):e048391-e402.

132. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399-401.
133. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5.
134. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *European radiology*. 2020;30:6129-38.
135. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Kaya G, Kaplan B, Kacar D, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *Journal of medical virology*. 2021;93(12):6566-74.
136. Tana C, Bentivegna E, Cho S-J, Harriott AM, García-Azorín D, Labastida-Ramirez A, et al. Long COVID headache. *The journal of headache and pain*. 2022;23(1):93-104.
137. Martelletti P, Bentivegna E, Spuntarelli V, Luciani M. Long-COVID headache. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2021;3(8):1704-6.
138. Gómez-Dabó L, Melgarejo-Martínez L, Caronna E, Pozo-Rosich P. Headache in COVID-19 and Long COVID: to Know Facts for Clinical Practice. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2023;23(10):551-60.
139. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *European journal of neurology*. 2021;28(11):3820-5.
140. Garcia-Azorin D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, Membrilla JA, Caronna E, Gonzalez-Martinez A, et al. Post-COVID-19 persistent headache: a multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2022;42(8):804-9.
141. Maglietta G, Diodati F, Puntoni M, Lazzarelli S, Marcomini B, Patrizi L, et al. Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(6):1541-55.
142. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature reviews Microbiology*. 2023;21(6):133-46.
143. Fernández-de-Las-Peñas C, Cancela-Celleruelo I, Moro-López-Menchero P, Rodríguez-Jiménez J, Gómez-Mayordomo V, Torres-Macho J, et al. Prevalence of musculoskeletal post-COVID pain in hospitalized COVID-19 survivors depending on infection with the historical, alpha or delta SARS-CoV-2 variant. *Biomedicines*. 2022;10(8):1951-60.
144. Neto RBD, Reis LFF, Ferreira AdS, Alexandre DJdA, Almeida RSd. Hospital admission is associated with disability and late musculoskeletal pain in individuals with long COVID. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*. 2023;4:1186499-506.
145. Peter RS, Nieters A, Kräusslich H-G, Brockmann SO, Göpel S, Kindle G, et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *BMJ*. 2022;379:e071050-e9.
146. Steinmetz A, Gross S, Lehnert K, Lücker P, Friedrich N, Nauck M, et al. Longitudinal clinical features of post-COVID-19 patients—symptoms, fatigue and physical function at 3-and 6-month follow-up. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(12):3966-80.
147. Fernandez-de-Las-Penas C, Cancela-Celleruelo I, Moro-López-Menchero P, Rodríguez-Jiménez J, Pellicer-Valero OJ, Martín-Guerrero JD, et al. Exploring the trajectory curve of long-term musculoskeletal post-COVID pain symptoms in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study. *Pain*. 2023;164(2):413-20.
148. Karaaslan F, Demircioğlu Güneri F, Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatology international*. 2021;41(7):1263-71.

149. Kemp HI, Laycock H, Costello A, Brett SJ. Chronic pain in critical care survivors: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2):e372-e84.
150. Vittori A, Lerman J, Cascella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, et al. COVID-19 pandemic acute respiratory distress syndrome survivors: pain after the storm? *Anesthesia & Analgesia*. 2020;131(1):117-9.
151. Teodoro T, Chen J, Gelauff J, Edwards MJ. Functional neurological disorder in people with long COVID: A systematic review. *European Journal of Neurology*. 2023;30(5):1505-14.
152. Guo P, Benito Ballesteros A, Yeung SP, Liu R, Saha A, Curtis L, et al. COVCOG 2: cognitive and memory deficits in long COVID: a second publication from the COVID and cognition study. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022;14:1-21.
153. Irisson-Mora I, Salgado-Cordero AM, Reyes-Varón E, Cataneo-Piña DJ, Fernández-Sánchez M, Buendía-Roldán I, et al. Comparison between the persistence of post COVID-19 symptoms on critical patients requiring invasive mechanical ventilation and non-critical patients. *PLoS one*. 2022;17(8):e0273041-e57.
154. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*. 2021;92:55-70.
155. Yuan N, Lv Z-H, Sun C-R, Wen Y-Y, Tao T-Y, Qian D, et al. Post-acute COVID-19 symptom risk in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2023;11:1112383-92.
156. Pérez-González A, Araújo-Ameijeiras A, Fernández-Villar A, Crespo M, Poveda E. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Scientific Reports*. 2022;12(1):3369-76.
157. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health—Europe*. 2021;6:100122-9.
158. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021;27(4):626-31.
159. Fedorowski A, Fanciulli A, Raj SR, Sheldon R, Shibao CA, Sutton R. Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(6):379-95.
160. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
161. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine*. 2022;28(5):911-23.
162. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-64.
163. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;373(8294):1098-109.
164. Shibata S, Kobayashi K, Tanaka M, Asayama K, Yamamoto E, Nakagami H, et al. COVID-19 pandemic and hypertension: an updated report from the Japanese Society of Hypertension project team on COVID-19. *Hypertension Research*. 2023;46(3):589-600.
165. Tleyjeh IM, Saddik B, AlSwaidan N, AlAnazi A, Ramakrishnan RK, Alhazmi D, et al. Prevalence and predictors of Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) after hospital discharge: A cohort study with 4 months median follow-up. *PLoS one*. 2021;16(12):e0260568-e82.

166. Shanbehzadeh S, Tavahomi M, Zanjari N, Ebrahimi-Takamjani I, Amiri-Arimi S. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *Journal of psychosomatic research*. 2021;147:110525-39.
167. Tomasoni D, Bai F, Castoldi R, Barbanotti D, Falcinella C, Mulè G, et al. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: a cross-sectional study in Milan, Italy. *Journal of medical virology*. 2021;93(2):1175-9.
168. Arab-Zozani M, Hashemi F, Safari H, Yousefi M, Ameri H. Health-related quality of life and its associated factors in COVID-19 patients. *Osong public health and research perspectives*. 2020;11(5):296-302.