



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM

FATORES DE RISCO RELACIONADOS À OCORRÊNCIA DA SÍNDROME PÓS-COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Renatho Douglas Gabriel de Jesus

BRASÍLIA - DF

2023

RENATHO DOUGLAS GABRIEL DE JESUS

**FATORES DE RISCO RELACIONADOS À OCORRÊNCIA DA
SÍNDROME PÓS-COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Enfermagem da Faculdade de Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília, como
requisito para a obtenção do Grau de
Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Solange Baraldi.

Brasília - DF
2023

**FATORES DE RISCO RELACIONADOS À OCORRÊNCIA DA SÍNDROME
PÓS-COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Solange Baraldi
Universidade de Brasília (FS/UnB)
Orientadora

Prof. Dr. Laudimar Alves de Oliveira
Universidade de Brasília (FS/UnB)
Membro efetivo

Prof^ª. Dr^ª. Andreia Guedes Oliva Fernandes
Universidade de Brasília (FS/UnB)
Membro efetivo

Enf^ª Ms. Amanda Souza Menezes
Hospital Universitário de Brasília (HUB)
Membro suplente

Brasília - DF
2023

RESUMO

Introdução: A Síndrome Pós-COVID-19 são sinais e sintomas que surgem após a superação da fase aguda e que mantêm durante mais de 12 semanas e que não são explicados por um diagnóstico alternativo. **Objetivo:** identificar os principais fatores de risco associados à Síndrome Pós-COVID-19 e a sua relação com a gravidade da doença, a partir da pergunta norteadora “Quais os principais fatores de risco relacionados à persistência de sinais e sintomas que, isoladamente ou associados, caracterizam a Síndrome Pós-COVID-19 em humanos?”. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática epidemiológica metodologicamente baseada nos manuais e orientações do Institute Joanna Briggs (JBI) a partir de dois revisores (R1 e R2). A coleta de dados ocorreu entre março e abril de 2023 nas bases de dados, de literatura principal e cinzenta, PubMed (MEDLINE), LILACS, BVS, Scopus, EMBASE, *Web of Science*, *Google Scholar*, LIVIVO e ProQuest. Foram incluídos estudos transversais, caso-controle e coorte disponíveis na íntegra gratuitamente, publicados entre 2019 e 2023, em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, e que retratam a infecção prévia pelo SARS-CoV-2 diagnosticada por algum método laboratorial, bem como os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de sintomas prolongados da infecção pelo novo coronavírus. Para filtragem, seleção e exclusão dos estudos foi utilizado a ferramenta RAYYAN e Mendeley. Para avaliação da qualidade metodológica foi utilizada a ferramenta de avaliação *Critical Appraisal Tool for use in JBI Systematic Reviews* da JBI. Dados dos estudos foram extraídos em uma tabela para sumarização dos resultados. Obteve-se registro do protocolo junto a PROSPERO. **Resultados:** 73 artigos compuseram a síntese final. Dentre os fatores de risco para a persistência de sintomas após a superação da fase aguda da doença, o sexo feminino foi o mais frequente. A fadiga esteve entre os principais sintomas relatados. Doença grave foi fator de risco independente para o prolongamento dos sintomas pós fase aguda. Fatores demográficos como morar em área rural, estado civil, profissão também foram fatores de risco. **Conclusão:** os fatores de risco para a Síndrome Pós-COVID-19 são multicausais e estão diretamente relacionados às condições clínicas pré-infecção. Além disso, estão ligadas a fatores intrínsecos do hospedeiro, à tolerância à infecção e ao potencial mediador humoral. Não foram identificados sintomas ou sequelas específicas que isoladamente caracterizam ocorrência da Síndrome Pós-COVID-19.

Palavras-chave: Revisão sistemática; Síndrome Pós-COVID-19; Fatores de risco; Persistência de sintomas;

ABSTRACT

Introduction: Post-COVID-19 Syndrome are signs and symptoms that appear after overcoming the acute phase and that last for more than 12 weeks and that are not explained by an alternative diagnosis. **Objectives:** to identify the main risk factors associated with the Post-COVID-19 Syndrome and their relationship with the severity of the disease, based on the guiding question “What are the main risk factors related to the persistence of signs and symptoms that, alone or in association, characterize the Post-COVID-19 Syndrome in humans?”. **Method:** This is a systematic epidemiological review methodologically based on the manuals and guidelines of the Joanna Briggs Institute (JBI) from two reviewers (R1 and R2). Data collection took place between March and April 2023 in the main and gray literature databases, PubMed (MEDLINE), LILACS, VHL, Scopus, EMBASE, Web of Science, Google Scholar, LIVIVO and ProQuest. Cross-sectional, case-control and cohort studies were included, available in full for free, published between 2019 and 2023, in English, Portuguese or Spanish, and that portray previous infection with SARS-CoV-2 diagnosed by some laboratory method, as well as risk factors related to the development of prolonged symptoms of infection with the new coronavirus. For filtering, selection and exclusion of studies was used the tool RAYYAN and Mendeley. To assess methodological quality, the Critical Appraisal Tool for use in JBI Systematic Reviews by JBI was used. Data from the studies were extracted in a table for summarizing the results. The protocol was registered with PROSPERO. Data from the studies were extracted in a table for summarizing the results. The protocol was registered with PROSPERO. **Results:** 73 articles made up the final synthesis. Among the risk factors for the persistence of symptoms after overcoming the acute phase of the disease, female gender was the most frequent. Fatigue was among the main symptoms reported. Severe illness was an independent risk factor for the prolongation of symptoms after the acute phase. Demographic factors such as living in a rural area, marital status, profession were also risk factors. **Conclusion:** Risk factors for PostCOVID-19 Syndrome are multicausal and are directly related to pre-infection clinical conditions. In addition, they are linked to intrinsic host factors, tolerance to infection and potential humoral mediators. There were no specific symptoms or sequelae that characterize the occurrence of the Post-COVID-19 Syndrome.

Keywords: Systematic review; Post-COVID-19 Syndrome; Risk factors; Persistent symptoms.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo Geral.....	9
2.2 Objetivos Específicos.....	9
3 MÉTODO.....	10
3.1 Desenho do estudo.....	10
3.2 Protocolo e registro.....	10
3.3 Fonte de informação, estratégia de busca e coleta de dados.....	10
3.4 Critérios de inclusão.....	11
3.5 Critérios de exclusão.....	11
3.6 Gerenciamento das referências.....	12
3.7 Aspectos éticos.....	12
4 RESULTADOS.....	13
5 DISCUSSÃO.....	23
6 CONCLUSÃO.....	31
7 REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, emergiu em Wuhan, China, o surto de uma síndrome respiratória aguda em um mercado de alimentos e animais. Essa síndrome é causada por um vírus da família *Coronaviridae* denominado SARS-CoV-2, o qual provoca a COVID-19 (MARINELLI *et al.*, 2020).

Segundo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra, a Síndrome Pós-COVID-19 é definida como

Sinais e sintomas que se desenvolvem durante ou após uma infecção compatível com a COVID-19, que se mantém durante mais de 12 semanas e que não são explicados por um diagnóstico alternativo. Apresenta-se geralmente com grupos de sintomas, muitas vezes sobrepostos, que podem flutuar e mudar ao longo do tempo e pode afetar qualquer sistema do corpo (NICE, 2022).

Frequentemente a persistência de sintomas é discutida como “COVID longo”, entretanto, para critérios de clareza conceitual, o termo engloba tanto a persistência sintomática pós-aguda em curso (4 a 12 semanas) quanto a Síndrome Pós-COVID-19 (≥ 12 semanas) (NICE, 2022). Ainda na literatura científica, outros termos também são utilizados, mesmo que em menor escala, como “COVID pós-aguda” e “COVID crônica” (NICE, 2022).

O termo “pós” remete a ideia de superação da fase aguda, porém há um estado de saúde não recuperado plenamente, ao passo que “síndrome” reflete a ideia de um conjunto ou agrupamento de sintomas multissistêmicos que ocorrem simultaneamente ou se sobrepõem nos indivíduos (NICE, 2022).

Segundo Marshall e Pérez (2021 *apud* OPAS, 2021), estudos sugeriram a Síndrome Pós-COVID-19 como doença sistêmica; e atinge tanto aqueles que foram hospitalizados como os poucos sintomáticos ou assintomáticos. Kaushic e Bertagnolio (2021, *apud* OPAS, 2021) estimaram que a prevalência da síndrome varia entre 10%-65% em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, entretanto, ainda requer um consenso universal, especialmente em razão da complexidade das variações nas características populacionais.

Miranda *et al.* (2022) mostraram que no grupo de pacientes graves (n=260), 86 (33,1%) apresentaram a Síndrome Pós-COVID-19, atingindo quase 50% do grupo com faixa etária maior que 60 anos e 55,8% do grupo com menos de 60 anos. Paralelamente, aqueles que desenvolveram sintomas leves (n=329; 59%) também foram acometidos por sintomas

prolongados. Entretanto, Miranda e colaboradores (2022) apontaram que a duração da COVID longa é maior em pacientes que tiveram COVID-19 grave.

Dourado *et al.* (2020) reforçam que cuidados físicos, psicológicos e sociais também são dimensões que necessitam de atenção. As pessoas acometidas muitas vezes buscam serviço ambulatorial, entretanto, o manejo clínico se torna complexo, especialmente pelo fato da Síndrome Pós-COVID-19 ter em comum uma série de sinais e sintomas semelhantes a outras doenças como a encefalomielite miálgica (EM) (ou síndrome da fadiga crônica), desafiando a prática profissional e o serviço de saúde (KAUSHIC; BERTAGNOLIO, 2021 *apud* OPAS, 2021).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) criou um formulário de registro de caso para coletar, sistematicamente, dados sobre os efeitos a curto, médio e longo prazo referentes ao pós-Covid. O documento “Expandir nosso entendimento da Síndrome Pós-COVID-19 da OMS”, apontou desfechos preliminares para indivíduos sobreviventes de hospitalização por Covid-19, sendo mostrado um aumento da taxa de mortalidade após a alta hospitalar, necessidade de reinternação, alterações físicas e mentais, diminuição da qualidade de vida e incapacidade de retorno ao trabalho.

Diante do exposto, há limitações de conhecimento sobre o assunto e percebe-se que há falhas na identificação do agravo. Dessa forma, considera-se de grande importância e necessidade de saúde pública o desenvolvimento de estudos que investiguem a Síndrome Pós-COVID-19 e seus desdobramentos, visando a identificação da condição, intervindo nos fatores de risco e minimizando os impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes.

Dessa forma, esta revisão destina-se a responder a pergunta de pesquisa “Quais os principais fatores de risco relacionados à persistência de sinais e sintomas que, isoladamente ou associados, caracterizam a Síndrome Pós-COVID-19?”.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar os principais fatores de risco associados à Síndrome Pós-COVID-19.

2.2 Objetivos Específicos

- I. descrever a relação entre a gravidade da infecção pelo SaRS-CoV-2 e o desenvolvimento da Síndrome Pós-COVID-19;

3 MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática epidemiológica metodologicamente baseada nos manuais e orientações do *Institute Joanna Briggs* (JBI), utilizando especificamente o *check-list* de protocolo da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA-P), versão 2020.

Para a fase 1, dois revisores independentes (R1 e R2) selecionaram os artigos encontrados a partir da leitura do título e resumo considerando os critérios de elegibilidade para a segunda fase do processo de seleção, que consistiu na leitura do texto completo e aplicação dos critérios de inclusão ou exclusão dos artigos potencialmente elegíveis entre os revisores principais R1 e R2.

A seleção dos artigos pelos diferentes revisores foi cega (blindada) em relação a aplicação dos critérios. Divergências durante a seleção dos artigos entre os revisores principais foram resolvidas através de consenso ou a partir de um terceiro revisor (R3).

3.2 Protocolo e registro

Obteve-se registro do protocolo da revisão sistemática junto a *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) em 14 de fevereiro de 2023, com código de identificação CRD42023398600.

3.3 Fonte de informação, estratégia de busca e coleta de dados

A coleta de dados ocorreu entre março e abril de 2023, através das bases de dados: *US National Library of Medicine* (PubMed), via *Medical Literature Analysis Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scopus*, EMBASE e *Web of Science*. A fim de maximizar o alcance de informações, foram feitas buscas, nas bases de literatura cinzenta, *Google Scholar*, LIVIVO e ProQuest. A base de dados *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) foi excluída devido à incapacidade de acesso à época.

Para a busca nas bases de dados, foi utilizada a combinação de palavras-chave relacionadas ao tema combinadas com os Operadores Booleanos “AND” e “OR”. A estratégia

de busca usada, conforme especificidades de cada base, bem como o número de referências encontradas é detalhada no **apêndice 1**.

A extração dos dados dos artigos foi feita a partir da estratégia PECO: **P**opulação - indivíduos que foram previamente infectados pelo vírus SARS-CoV-2, sendo demonstrado resultado positivo através de teste de detecção para o vírus; **E**xposição - ocorrência da Síndrome Pós-COVID-19 (persistência de sintomas por um período maior que 12 semanas, mesmo após a superação da fase aguda da doença); **C**omparação/Controle - sem comparação ou comparados a pessoas que não desenvolveram a Síndrome Pós-COVID-19; e **O**utcome (desfecho) - fatores de risco associados à Síndrome Pós-COVID-19. Um resumo dos dados contendo autor, ano, país, tipo do estudo, método diagnóstico, número da amostra, tempo de acompanhamento (*follow-up*), condições clínicas pré-infecção (comorbidades) e fatores de risco mensurados estão no **apêndice 3**.

3.4 Critérios de inclusão

Estudos transversais, caso-controle e coorte disponíveis na íntegra gratuitamente, publicados entre 2019 e 2023 e que retratam a infecção prévia pelo SARS-CoV-2 diagnosticada por algum método laboratorial, bem como os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de sintomas prolongados da infecção pelo novo coronavírus. Artigos de língua inglesa, espanhola e/ou portuguesa que continham o resumo ou palavras-chaves relacionadas aos fatores de risco para persistência de sinais e sintomas da Síndrome Pós-COVID-19.

Para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés foi utilizado a ferramenta de avaliação *Critical Appraisal Tool for use in JBI Systematic Reviews* do Instituto Joanna Briggs para estudos transversais, caso-controle e coortes. Esta ferramenta é gratuita. O detalhamento da avaliação da qualidade metodológica está no **apêndice 2**.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos desta revisão sistemática: entrevistas, revisões sistemáticas, revisões de escopo, revisões integrativas, artigos de opinião, séries e relatos de caso, protocolos, estudos duplicados na mesma ou em diferentes bases de dados; bem como estudos e materiais com indisponibilidade de leitura na íntegra em razão de erros no carregamento eletrônico da base dados, versão pré-print, artigo pago e impossibilidade de localização ou acesso.

Para amostra, foram excluídos artigos que mensuram dados a partir de pacientes clinicamente diagnosticados com COVID-19 ou autorrelato de infecção.

Para recorte temporal, excluiu-se artigos que não relatam a persistência de sintomas e/ou fatores de risco em um período maior ou igual a 12 semanas, conforme o conceito de Síndrome Pós-COVID-19 adotado.

Após avaliação da qualidade metodológica pelo Instrumento de Avaliação Crítica da Qualidade Metodológica do Instituto Joanna Briggs, foi motivo de exclusão os artigos que obtiveram a avaliação geral da qualidade baixa.

3.6 Gerenciamento das referências

Os resultados obtidos após a aplicação das estratégias de busca em cada base foram exportados através de arquivos .BibTex e importados para os gerenciadores de referência *Mendeley* e RAYYAN. Estas ferramentas permitiram a filtragem, seleção e exclusão dos estudos e eventuais duplicidades.

3.7 Aspectos éticos

Conforme norma estabelecida pela Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, em seu artigo 1º, parágrafo único, inciso VI que “[..] pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica [..]” não será registrada nem avaliada pelas instâncias éticas institucionais que compõe o sistema CEP/CONEP.

4 RESULTADOS

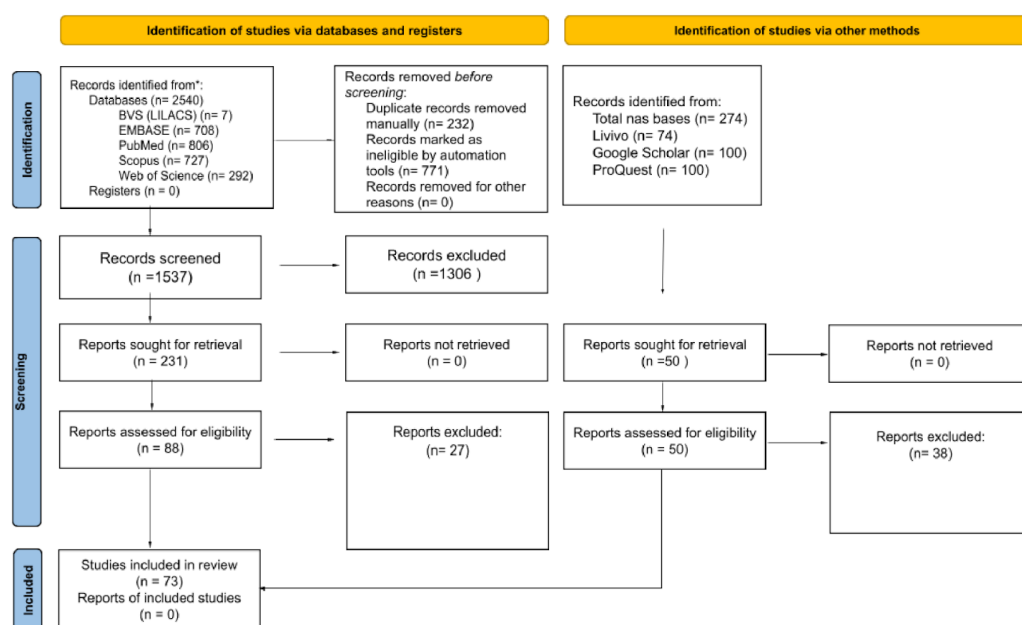
Em 23 de março de 2023, um total de 2814 estudos foram encontrados por meio das estratégias de buscas dentro das bases eletrônicas. Deste total, 2540 pertenciam as bases de dados eletrônicas principais e 274 artigos em literatura cinzenta.

Para a literatura principal, dos 2540 artigos, 771 foram removidos por serem classificados como inelegíveis (duplicados) pela ferramenta de automação nativa do *Mendeley*, restando 1537 estudos após a remoção de 232 materiais duplicados. Dos 274 artigos encontrados em literatura cinzenta, 46 artigos foram excluídos por serem duplicados.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão da fase 1, dos 1537 artigos nas bases principais, 1306 foram excluídos, restando 231. Para literatura cinzenta, foram excluídos 178 artigos.

Um total de 281 artigos foram recuperados, lidos na íntegra e selecionados para a avaliação da Fase 2. Dos 281, 100 artigos foram considerados potencialmente relevantes, sendo 88 encontrados nas bases principais e 12 de literatura cinzenta. Ao final, 73 artigos foram incluídos na síntese do estudo. O fluxo de identificação, seleção, exclusão e inclusão foram descritos conforme o Diagrama de Fluxo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)* de 2020, versão 2, conforme mostra a figura 1.

Figura 1. Diagrama de Fluxo PRISMA.



Fonte: autores, 2023, adaptado do instrumento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)* de 2020, versão 2.

O processo de seleção, inclusão, exclusão e gerenciamento das referências até a definição dos artigos que seriam incluídos na síntese deste estudo pelos revisores, dentro do RAYYAN, durou aproximadamente 4.419 minutos, divididos entre 216 sessões.

Em relação ao delineamento metodológico dos estudos incluídos, 12 (16,44%) eram transversais, 60 (82,19%) de coorte e 1 (1,37%) de caso controle. Os estudos de coorte foram predominantes nesta revisão.

Na avaliação da qualidade pelo instrumento da JBI, 5 (6,85%) artigos foram categorizados como moderada qualidade metodológica (Abdelrahman *et al.*, 2021; Dapeng *et al.*, 2022a; Diem *et al.*, 2022; Larijani *et al.*, 2022 e Pujari *et al.*, 2021). Os demais estudos (n=68; 93,15%) foram classificados como de alta qualidade metodológica.

Os artigos pertenciam aos países de: um da Finlândia ⁽³⁹⁾, dois do Irã ^(7, 41), cinco dos Estados Unidos da América ^(37, 69, 76, 77, 80), um da Dinamarca ⁽¹³⁾, oito da Espanha ^(6, 11, 24, 22, 23, 28, 46, 57), sete da China ^(31, 32, 41, 42, 72, 75, 78), um da África do Sul ⁽³³⁾, dois da Índia ^(59, 64), três da Suíça ^(20, 35, 68), dois do Reino Unido ^(61, 70), dois do Japão ^(52, 71), um do México ⁽²⁷⁾, quatro do Brasil ^(14, 25, 40, 54), quatro da Alemanha ^(29, 58, 63, 67), cinco da Itália ^(10, 48, 56, 62, 66), dois da Polônia ^(16, 60), um do Egito ⁽¹⁾, um de Portugal ⁽⁴⁴⁾, dois da Arábia Saudita ^(4, 73), um da Bélgica ⁽⁴⁷⁾, um de Israel ⁽²⁾, dois da Suécia ^(3, 12), dois da França ^(26, 38), um da Croácia ⁽⁸⁾, dois da Turquia ^(9, 21), um de Bangladesh ⁽³⁰⁾, um da Inglaterra ⁽⁷³⁾, um da Argentina ⁽⁶³⁾ e um da Coreia ⁽³⁶⁾. Dois estudos possuíam o caráter multicêntrico com coleta de dados de populações pertencentes a quatro diferentes países, os quais eram Israel, Suíça, Espanha e Itália ^(17, 79). Por fim, quatro estudos não possuíam a especificação da nacionalidade da população estudada ou do local em que foi realizado ^(5, 15, 18, 51).

Os artigos foram publicados entre 2021 e 2023, dos quais 12 (16,44%) pertenciam ao ano de 2021, 47 (64,38%) de 2022 e 14 (19,18%) de 2023. Apesar de estudos publicados no ano de 2020 serem critério de inclusão, nenhum estudo foi incluído.

Os métodos para o recrutamento dos participantes se deram através de cartas, envio de mensagens eletrônicas (via *Whatsapp*, *e-mail*), telefonemas, convites após busca de atendimento médico ambulatorial ou alta hospitalar, banco de dados governamentais ou institucionais, inquérito populacional, serviços ambulatoriais destinados ao atendimento dos indivíduos em condições pós-COVID-19.

A coleta de dados pessoais e médicos incluíam a aplicação de questionários estruturados, histórico de internação da instituição de saúde, entrevistas por telefone ou pessoalmente, conduzidas por profissionais - geralmente médicos e/ou enfermeiros(as) treinados - em busca de informações como idade, sexo, raça; método diagnóstico de COVID-19; histórico, tempo e gravidade da internação; comorbidades associadas; condições clínicas pré e pós-infecção; sintomatologia na fase aguda; estilo de vida; tipo sanguíneo; nível de escolaridade; condição socioeconômica e demográfica; classe social; prescrição medicamentosa; medicações de uso contínuo; exames de imagem e laboratoriais; ocorrência de sintomas persistentes; tempo de duração dos sintomas persistentes; atividade laboral; estado vacinal. Como o protocolo de revisão previa a inclusão de crianças e adolescentes, o consentimento dos pais foi necessário e fornecido nos estudos selecionados, seja no formato oral ou por escrito, e as respostas eram dadas pelos pais ou acompanhantes ou, quando possível, diretamente pela criança ou adolescente.

O tamanho das amostras variou entre 50 e 486.149 indivíduos, infectadas ou não pelo novo coronavírus, compreendendo crianças, adultos, idosos, receptores de órgãos sólidos, pessoas vivendo com HIV e portadores de comorbidades ou outras doenças de base presentes antes da COVID-19.

As comorbidades frequentemente relatadas incluem hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade, tabagismo, hipercolesterolemia, doenças cerebrovasculares (acidente vascular encefálico (AVE), ansiedade, depressão, distúrbios comportamentais, doenças neurológicas (epilepsia, esclerose múltipla (EM), Síndrome de Guillain-Barré), doenças cardíacas crônicas (doença arterial coronariana (DAC), fibrilação atrial (FA), doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca (IC), miocardiopatia, arritmia), doenças pulmonares crônicas (doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, bronquite, doença pulmonar intersticial (DPI)), doenças hepáticas (cirrose hepática, hepatite crônica), doenças musculoesqueléticas (osteoartrite), doenças circulatórias (tromboembolismo, tromboembolismo venoso profundo (TVP)), doenças gastrointestinais, câncer, doenças imunológicas, doenças renais (doença renal crônica (DRC), insuficiência renal (IR)), pessoas vivendo com HIV (PVHIV), Hepatite B, Alzheimer, enxaqueca, síndrome metabólica, receptores de órgãos sólidos.

A exposição ao SARS-CoV-2 foi medida de forma semelhante, válida e confiável em todos os estudos, através de técnicas laboratoriais por Teste de Amplificação de Ácido

Nucleico Baseado em Cartucho (CBNAAT), teste de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa Positiva (RT-PCR), teste sorológico, *swab* nasofaríngeo ou teste rápido de antígeno para SARS-CoV-2 foram empregados para comprovação da infecção pelo SARS-CoV-2, combinados ou não com sinais e sintomas clínicos e/ou achados em exames de imagem que fossem compatíveis com COVID-19.

A frequência e a porcentagem ilustravam dados categóricos, enquanto dados contínuos foram expressos por medianas e intervalo interquartil (IQR). Os métodos para avaliação estatística empregados incluíram análise de regressão logística univariada ou multivariada para explorar a associação a persistência dos sintomas e achados clínicos e mensurar os fatores de risco para o prolongamento dos sintomas.

Também foi empregada razões de chances - ou *odds ratio* (OR) -, teste de χ^2 ou teste exato de Fisher, regressão binomial negativa, teste de Student ou teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Para diferenças estatísticas significativas entre as medidas comparadas, convencionalmente os estudos adotaram um valor P inferior a 0,05 ($P \leq 0.05$) e intervalo de confiança (IC) de 95% (IC95%).

A depender do objetivo do estudo, os pacientes eram submetidos a exame físico, questionário com autorrelato de sintomas, teste de caminhada, escala de dispneia modificada do *British Medical Research Council* (mMRC), teste de função pulmonar, exames de imagem (tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia (USG), ecocardiografia, radiografia), eletrocardiograma (ECG), teste completo de função pulmonar (PFT), espirometria.

As escalas constituíram importante ferramenta na avaliação dos pacientes no pós-COVID-19. Para avaliação da fadiga foi utilizada a Escala de Avaliação Funcional da Terapia-Fadiga de Doenças Crônicas (FACIT), Escala de Fadiga para Função Motora e Cognitiva (FSMC).

Para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde daqueles acometidos por sintomas persistentes, foi comumente utilizado o questionário EuroQol de cinco dimensões e níveis e ou *EuroQol Visual Analogue Scale* (EQ-VAS).

Para avaliação dos aspectos psicológicos, os estudos utilizaram a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD-7), Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-). .

Para avaliação da qualidade do sono, foi utilizado o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e a Escala de Sonolência de Epworth (ESS). Para avaliação de outras condições, Lista de Verificação de Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Índice de Depressão de Beck II para humor e teste *Sniffin' Sticks* para olfato.

No estudo de Ferreira *et al.* (2022) foram mensuradas variáveis ambientais a partir de imagens de satélite a fim de estimar a exposição à poluição do ar e espaços verdes e a sua relação com a persistência de sintomas.

Os principais sintomas persistentes descritos incluem: perda da capacidade de fazer atividades de rotina, ganho e perda ponderal, êmese, dispneia, tosse, sensação de aperto no peito, palpitações cardíacas, dor, mialgia, perda ou diminuição do olfato, perda do paladar, queda de cabelo, insônia, ansiedade, depressão, alterações do humor.

As sequelas relatadas nas diferentes populações estudadas incluem infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), tromboembolismo pulmonar (TEP), lesão miocárdica, hipertrofia ventricular esquerda e direita, entre outros.

Em relação às características clínicas inerentes aos indivíduos pré-infecção, destaca-se o sexo feminino, presença de comorbidades como obesidade, DM, HAS, tabagismo, doenças cardiovasculares, pulmonares (asma, DPOC) e renais (DRC), câncer, imunossupressão.

Dentre os fatores de risco para a persistência de sintomas após a superação da fase aguda da doença, o sexo feminino foi o mais frequente, sendo relatado tal associação em 34 estudos (3, 4, 6-8, 10, 13, 14, 16, 17, 21-23, 25, 26, 30-33, 37, 38, 40, 46, 56-60, 63, 64, 66, 70, 73-75).

O sexo feminino também foi independentemente associado à dispneia (17,22, 23, 32, 74) e fadiga pós-COVID-19 (16, 17, 22, 23, 32, 63), difusão pulmonar alterada (10, 32), ansiedade (32), fraqueza (32), dor (23), perda de cabelo (eflúvio telógeno) (23), alterações visuais (23), estado depressivo (23), piora da qualidade do sono (23), névoa cerebral (16) e transtorno de humor (23).

Além da obesidade, ter Diabetes Mellitus foi relatada em diversos estudos. Fernández-de-Las-Peñas *et al.* (2021b) desenvolveram um estudo caso-controle multicêntrico com 145 diabéticos e 144 controle sem diabetes, dos quais também possuíam outras comorbidades como HAS, obesidade, asma, DRC, entre outras. Fernández-de-Las-Peñas *et al.* (2021), após análises de regressões logísticas, aponta que ser diabético não foi associado à persistência de sintomas bem como não limitou o desenvolvimento das atividades diárias

básicas em até 7 meses após alta hospitalar. A fadiga, dispneia ao esforço e dor musculoesquelética foram observados no grupo com e sem DM.

A fadiga constituiu um dos principais e mais frequentes sintomas relatados. O sexo feminino, o uso de glicocorticóide durante a hospitalização ⁽⁷²⁾, alelo apolipoproteína E ε4 (APOE4) ⁽³⁹⁾ e obesidade ^(17, 47) foram fatores de risco para fadiga. Paralelamente, para Sun *et al.* (2022), não foram observadas diferenças significativas entre a gravidade da doença e fadiga. Por outro lado, Chudzik *et al.* (2022) em uma coorte envolvendo 2.218 participantes por três meses, o desenvolvimento de COVID-19 grave na fase aguda não só foi fator de risco para fadiga crônica como também para névoa cerebral. Nos 1.142 participantes do estudo transversal de Fernández-de-Las-Peñas *et al.* (2021a), a hospitalização foi fator de risco tanto para fadiga quanto para dispneia. Os achados de Ahmad *et al.* (2023), em sua coorte prospectiva multicêntrica envolvendo 434 participantes adultos, entre hospitalizados e não hospitalizados, a hospitalização também foi fator de risco para fadiga física e dispneia (escala mMRC >1).

Para fadiga cognitiva e olfato prejudicado, Shulze *et al.* (2022) em sua análise transversal, expõe que a manutenção destas alterações ocorreram independentemente do sexo do indivíduo.

Moreno-Pérez *et al.* (2021) avaliaram a Síndrome Pós-COVID-19 em 141 pacientes com pneumonia grave, leve e sem pneumonia e mostrou que todos os três grupos desenvolveram a persistência de sintomas, cuja incidência cumulativa foi de 58% para pneumonia grave, 36,6% para leve e 37% dos sem pneumonia. Ao mesmo tempo, nenhuma característica clínica dos pacientes foi capaz de predizer a Síndrome Pós-COVID-19 em suas análises.

Ao considerar a persistência de sintomas após seis meses da infecção, Ghosn *et al.* (2021) e Peghin *et al.* (2021) apontaram o sexo feminino, ter desenvolvido três ou mais sintomas e admissão em UTI durante a fase aguda. Paralelamente, Emecen *et al.* (2022) apontaram que o grupo de 35 a 64 anos tiveram risco aumentado de relatar sintomas persistentes quando comparados a indivíduos entre 18-24 anos, destacando novamente o sexo feminino, possuir três ou mais comorbidades, ter desenvolvido cinco ou mais sintomas na fase aguda, ser internado na UTI e ter condição financeira ruim como os preditores da persistência de sintomas em 6 meses. Lapa *et al.* (2023) colocaram o sexo feminino como o principal fator de risco associado a Síndrome Pós-COVID-19 no terceiro e sexto mês após a alta hospitalar.

Ainda em 6 meses, Huang *et al.* (2021) apontaram uma considerável proporção de pacientes com alterações na capacidade de difusão pulmonar, da qual a idade teve forte ligação. As evidências anormais foram complementadas por tomografias de tórax.

Righi *et al.* (2022) desenvolveram uma coorte prospectiva com 456 pacientes acompanhados por 9 meses. Um total de 20% dos pacientes relataram sintomas persistentes no nono mês, dos quais idade >50 anos, internação em UTI e ter desenvolvido mais de 4 sintomas na fase aguda.

Duas coortes avaliaram fatores de risco em populações com mais de 400 mil de pessoas no Reino Unido. A coorte retrospectiva de Subramanian *et al.* (2022) avaliou 486.149 participantes com infecção viral confirmada pareados com 1.944.58, mostraram que a idade entre 30-39 tinham um risco maior do que idades avançadas. Aqueles com idade ≥ 70 anos tiveram 25% a menos de risco de desenvolver a persistência de sintomas em comparação com indivíduos com idade entre 18 e 30 anos. Além disso, histórico atual ou pregresso de tabagismo foi associado ao prolongamento de sintomas em comparação com os que nunca fumaram (SUBRAMANIAN *et al.*, 2022; WHITAKER *et al.*, 2022). Já a coorte pareada de Rezel-Potts *et al.* (2022) avaliou 428.650 sem diabetes mellitus ou doença cardiovascular pareados com 428.650 controles por idade e sexo sem infecção por COVID-19 em 1 ano. Na coorte de Subramanian *et al.* (2022), pertencer à uma minoria étnica, privação socioeconômica e obesidade também foram fatores de risco para persistência de sintomas no grupo de infectados.

Outro importante fator de risco mensurado pelos estudos foi a gravidade da infecção desenvolvida durante a fase aguda e o número de sintomas desenvolvidos. Doença grave foi fator de risco independente para o prolongamento dos sintomas pós fase aguda (7, 15, 16, 25, 27, 30-33, 41, 42, 52, 57, 59, 63, 67, 72, 77). Por outro lado, a gravidade da doença não representou risco para prolongamento de sintomas nos estudos de Bellan *et al.* (2022), Sugiyama *et al.* (2022) e Banic *et al.* (2022). O sexo feminino não foi associado ao desenvolvimento de formas graves da COVID-19 durante a fase aguda na coorte de Bellan *et al.* (2022).

Martin-Loeches *et al.* (2022) analisaram a pneumonia adquirida na UTI e o pós-COVID-19 em uma coorte com 991 indivíduos, dos quais 731 desenvolveram sintomas persistentes. Os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva foram

imediatamente associados à persistência de sintomas ($p = 0,003$), além de apresentarem pior complacência pulmonar.

Stromberg *et al.* (2022) avaliaram o perfil de ácidos graxos plasmáticos em uma coorte com 50 pacientes e mostra que os níveis de ácido láurico, esteárico, ácido araquídico e pentadecanóico não foram significativamente associados à gravidade da doença. Por outro lado, o ácido behênico médio ($p = 0,03$), ácido lignocérico ($p = 0,009$), ácido eicosapentaenóico ($p = 0,007$) e ácido γ -linolênico ($p = 0,03$) foi significativamente menor nos indivíduos com doença moderada. Aqueles com a condição grave da doença tiveram maiores taxas no ácido palmítico ($p = 0,04$) em comparação com os não graves.

Hossain *et al.* (2021) associaram fatores sociodemográficos à persistência de sintomas em um modelo de correlação. Seus achados mostraram que a idade menor que 30 anos ($p < 0,05$), residir em área rural ($p < 0,01$), gravidade da COVID-19 ($p < 0,001$), estado civil ($p < 0,05$), ocupação (dona de casa, do setor privado, policiais e profissionais de saúde) ($p < 0,001$) e sexo feminino foram associados ao prolongamento dos sintomas. Ser profissional de saúde também foi associado no estudo de Whitaker *et al.* (2022).

Quatro estudos avaliaram a persistência de sintomas em pacientes pediátricos e adolescentes. Bergia *et al.* (2022), em sua coorte multicêntrica com 451 participantes, entre sintomáticos e controle sem histórico de COVID-19, apontaram a idade maior que 5 anos ou mais, internação hospitalar - incluindo UTI pediátrica - e possuir familiar sintomático como fatores de risco para persistência de sintomas em um período igual ou superior a doze semanas. Já a adolescência e presença de comorbidades pré-existentes, como asma (DUMONT *et al.*, 2022) e obesidade (LIMA *et al.*, 2023), foram considerados preditores da manutenção de sintomas. Dumont *et al.* (2022), em uma coorte com 1.034 participantes, apontaram o baixo nível socioeconômico como fator de risco complementar neste grupo específico. Seery *et al.* (2023) identificaram crianças com maior risco para sintomas persistentes em 3 meses e mostra que não houve diferenças significativas entre a doença leve, moderada e grave na predição de sintomas persistentes, entretanto, a idade avançada ($p < 0,001$), sintomático na fase aguda ($p < 0,005$), doenças de base - ($p < 0,005$) - especialmente respiratórias e renais - e diabetes foram independentemente associados a sintomas como mialgia, cefaleia, vertigem, perda de olfato e paladar, dispneia, tosse, fadiga e perda ponderal.

Dois estudos avaliaram populações vivendo com HIV (PVIH) ^(48, 59). Para Mazzitelli *et al.* (2022) a gravidade da doença durante a fase aguda foi fator de risco para a persistência dos

sintomas nessa população, entretanto, o risco de desenvolvimento foi semelhante ao da população em geral sem HIV. Pujari *et al.* (2021) acrescentaram a doença moderada, o uso de esteróides e os níveis de CD4 como fatores de risco. Ser portador de HIV+ foi fator de risco para o prolongamento dos sintomas na coorte de Kingery *et al.* (2022).

Strahm *et al.* (2022) avaliaram o impacto do prolongamento da COVID-19 em 3.334 profissionais de saúde com e sem infecção e verificou que sintomas como exaustão/burnout, cansaço, perda de cabelo, de paladar e olfato foram mais prevalentes. Ser do sexo feminino, possuir comorbidade, idade jovem e ser enfermeira foram significativamente associados aos sintomas.

Três estudos mensuraram o impacto da infecção por diferentes variantes do SARS-CoV-2 nos indivíduos. Kahlert *et al.* (2023) desenvolveram um estudo transversal multicêntrico com 2.912 participantes, divididos entre infectados ou não pelo SARS-CoV-2, e descobriu que a infecção prévia com variantes selvagens Alfa e Delta - também chamadas pré-Omicron - era forte preditor independente da Síndrome Pós-COVID-19 comparadas a infecções pela Omicron BA.1. Contrariamente, na coorte de Hernández-Aceituno *et al.* (2023), envolvendo 325 participantes, a variante Omicron (vs Alfa) foi fator de risco para a persistência de sintomas em um período maior que 12 semanas. A internação em UTI, uso de antivirais ou imunomoduladores também foram considerados fatores de risco.

Em análises um ano após a infecção, Rezel-Potts *et al.* (2022) conduziram uma avaliação de mais de 800 mil participantes com foco nas repercussões cardíacas pós-COVID-19, das quais a gravidade da fase foi relacionada ao risco cardiometabólico aumentado. Bellan *et al.* (2022) apontaram a alteração da difusão pulmonar, obesidade, ansiedade e depressão, sexo feminino e níveis aumentados de IL-12 como preditores da persistência dos sintomas em 1 ano. Além dos sintomas citados, Xu *et al.*, (2023) sugeriram, como fruto da infecção viral, o aumento do risco de desenvolvimento da dislipidemia incidente. Kim *et al.* (2022) apontaram a gravidade moderada ou alta na fase aguda como fator de risco em um ano (P 0,018).

Dois estudos avaliaram a persistência de sintomas dois anos após a superação da fase aguda. Doença grave ^(43, 77), internação em UTI ⁽⁷⁷⁾, idade ⁽⁴³⁾, sexo feminino ⁽⁴³⁾ e obesidade ⁽⁴³⁾ foram associadas a manifestações sintomáticas após dois anos.

A coorte de Xie *et al.* (2023) incluiu 56.340 indivíduos, dos quais 9.217 receberam o medicamento Nirmatrelvir e 47.123 (controle) não receberam o antiviral nos primeiros 30 dias após o diagnóstico, visando estimar o efeito incidente na persistência de sintomas. Xie *et al.* (2022) descobriram que o Nirmatrelvir foi significativamente associado ao risco reduzido de Síndrome Pós-COVID-19 (OR 0,79; IC 95% (0,69, 0,81) em pessoas vacinadas ou não, bem como na diminuição do risco de hospitalização (OR 0,70) e óbito pós-agudo (OR 0,52).

5 DISCUSSÃO

O estado pandêmico provocado pela COVID-19 é recente na história da humanidade, cuja rápida e incontrolável evolução na transmissão alarmou as autoridades de saúde nacionais e internacionais. Há notável interesse da comunidade científica mundial em entender a fisiopatologia da COVID-19, bem como as repercussões da doença ao seguimento temporal.

Os indivíduos infectados pelo novo coronavírus podem sofrer seu efeito ao longo do tempo, cujas manifestações podem variar entre semanas, meses ou anos, sendo fortemente influenciadas pela história de doenças pregressas combinadas com a gravidade da COVID-19 durante a fase aguda. A inespecificidade dos sintomas prolongados podem comprometer a identificação precoce da Síndrome Pós-COVID-19.

A gravidade da infecção possui uma relação direta com as condições clínicas pré-infecção. A literatura mostrou haver dados conflitantes para as associações entre as características individuais e a persistência de sintomas, à exemplo da gravidade da COVID-19 na fase aguda, sexo e comorbidades. Entretanto, um número maior de estudos reportam a associações estatisticamente significativas entre essas variáveis, reforçando a complexidade da doença e a importância de uma abordagem e cuidado longitudinal pós fase aguda. Em síntese, há uma relação diretamente causal entre a persistência de sintomas a longo prazo e a gravidade da fase aguda.

Concomitantemente, a determinação da prevalência da Síndrome Pós-COVID-19 se comporta de maneira divergente e que pode ser explicada pelos diferentes métodos e abordagens dos estudos, variáveis temporais, complexidade e variabilidade das características populacionais, isolamento social ou até mesmo o impacto da disponibilidade vacinal (ALGHAMDI *et al.*, 2023; ASADI-POOYA *et al.*, 2021). Da mesma forma, há variação na caracterização da frequência e do surgimento dos sintomas persistentes nos diferentes estudos.

Cervia *et al.* (2022), em sua coorte multicêntrica, compararam indivíduos com Síndrome Pós-COVID-19 e sem a persistência de sintomas e descobriu que os casos graves tiveram de 2 a 6,5 vezes mais chance de desenvolver sintomas persistentes em comparação com os casos leves, além de mais sintomas durante a fase aguda e necessidade de hospitalização. Os acometidos pela doença grave apresentavam aumentos significativamente maiores nos valores de proteína C-reativa (PCR), IL-6, imunoglobulinas (IgM e IgG) e TNF- α

em análises laboratoriais, ou seja, importantes marcadores inflamatórios elevados durante a fase inicial da doença (CERVIA *et al.*, 2022). O perfil de alterações subclínicas de citocinas pró-inflamatórias IL-2, IL-12, IL-1 β , IFN- γ e IL-17 foram detectadas no estudo de Bellan *et al.* (2022), porém não foram associadas à manutenção dos sintomas. A associação entre níveis elevados de ácido palmítico e desenvolvimento da gravidade da infecção pode estar relacionado à entrada viral na célula hospedeira devido à lipidação da cisteína e do envelope protéico do SARS-CoV-2, facilitando a invasão viral. Além disso, foi proposta a ativação da síntese do ácido palmítico pelo SARS-CoV-2, fundamental para replicação viral no organismo, o que pode explicar os altos níveis plasmáticos detectados (TANER *et al.*, 2021 *apud* STROMBERG *et al.*, 2022).

Deve-se considerar que no início da pandemia os serviços e instituições de saúde careciam de um protocolo de atendimento e manejo dos casos agudos, além das possíveis limitações e barreiras no acesso aos serviços de saúde nos diferentes países, como a disponibilidade de leitos de internação e intensivos.

Fato é que o sexo feminino é mais acometido por sintomas persistentes, sendo considerado fator de risco em diversos estudos quando comparado ao sexo masculino. A resposta imune decorrente da ativação imunológica perante a entrada ou replicação viral é forte inicialmente, e que a longo prazo, é mantida em baixo nível, o que pode estar ligado a regiões específicas do cromossomo X ou até mesmo a questões hormonais, socioambientais e socioculturais nas mulheres (KINGERY *et al.*, 2022; AHMAD *et al.*, 2023; ARANDA *et al.*, 2022; CAZÉ *et al.*, 2023). Salienta-se que, em geral, as mulheres eram mais representativas nas amostras dos estudos, compondo mais de 50% da amostra total; além de serem maioria trabalhadoras na área da saúde (BLIDDAL *et al.*, 2021). Ressalta-se que o sexo feminino constitui fator de risco para persistência de sintomas em longo prazo e não para os sintomas agudos da COVID-19 (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS *et al.*, 2022). Ademais, não houve unanimidade em atribuir o sexo feminino enquanto fator de risco, exemplificado pelo estudo de Guzman-Esquivel *et al.* (2023).

Indivíduos do sexo masculino tendem a desenvolver maior gravidade da COVID-19 e maior taxa de admissão na UTI na fase aguda (GHOSN *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2021) e óbito como desfecho (KINGERY *et al.* 2022). Além disso, os homens costumam apresentar maior resistência ao reportar questões de saúde e a buscar auxílio médico, o que também pode impactar na mortalidade desses indivíduos.

A obesidade extrema (IMC >40 kg/m²) foi o preditor mais impactante para mortalidade intrahospitalar e persistência dos sintomas (HEUBNER *et al.*, 2022). A hipótese levantada é que a gordura visceral, que funciona como depósito fisiológico de ativador do plasminogênio (PAI-1), está ligada a piores desfechos em pacientes obesos pois está associada à inibição da fibrinólise, aumentando o risco de eventos tromboembólicos (HEUBNER *et al.*, 2022). Não obstante, a obesidade geralmente está associada a outras comorbidades, das quais assumem caráter preditivo para desenvolvimento de sintomas persistentes, como diabetes e hipertensão arterial; e somente cerca de metade dos sobreviventes com obesidade extrema retornaram às suas capacidades funcionais (HEUBNER *et al.*, 2022).

Além de influências em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, o alelo apolipoproteína E $\epsilon 4$ (APOE4) também tem sido associado a danos à microvasculatura e microhemorragias no tecido cerebral (KURKI *et al.*, 2021). O APOE4 configura-se como fator de risco genético, pois ao ser expressado por astrócitos e neurônios, aumenta a susceptibilidade à infecção e dano citológico pelo SARS-CoV-2, o que também pode estar relacionado a fadiga mental nos indivíduos, especialmente aos que necessitaram de suporte intensivo (WANG *et al.*, 2021 *apud* KURKI *et al.*, 2022).

Na avaliação de um ano, a intolerância ao esforço foi apontada como um dos principais sintomas, mas apesar de acometer substancialmente os indivíduos hospitalizados que necessitaram ou não de ventilação mecânica, aqueles em que não houve internação hospitalar também foram acometidos (KINGERY *et al.*, 2022). Tarefas simples e do cotidiano como deambular, levantar e carregar objetos foram alteradas, além de estarem também ligadas a dispneia e fadiga (KINGERY *et al.*, 2022).

A fadiga pós-infecciosa é encontrada em diversas outras doenças como Epstein-Barr-Virus e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), comprometendo aspectos ligados ao desempenho das atividades diárias e qualidade de vida (DIEM *et al.*, 2022; DE OLIVEIRA *et al.*, 2022; MAZIBAS *et al.*, 2023). Além disso, fadiga física é frequentemente associada como a principal manifestação da Síndrome Pós-COVID e constantemente acompanha a fadiga mental (EMECEN *et al.*, 2022; DE OLIVEIRA *et al.*, 2022; DIEM *et al.*, 2022; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS *et al.*, 2022).

Passados dois anos da infecção, houve a diminuição do número de sintomas persistentes e retorno aos parâmetros de normalidade de linfócitos, plaquetas, lactato desidrogenase, proteína C-reativa (LI *et al.*, 2022b). Entretanto, alterações relacionadas à

hemoglobina, creatina quinase e glicose ainda foram observadas na coorte, porém, a melhora dos sintomas psicológicos entre 12 e 24 meses não ocorreu (LI *et al.*, 2022b). Aproximadamente 15% dos pacientes ainda apresentavam alterações na função hepática, como o aumento das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamiltransferase (GGT), fortemente influenciadas pelo IMC (LI *et al.*, 2022b).

Outro aspecto importante, mas explorado por poucos estudos, é a diminuição ou resolução completa dos sintomas residuais. Os mecanismos pelos quais a infecção provoca danos ao organismo ainda é pouco esclarecido, mas acredita-se que a persistência de sintomas e sequelas na Síndrome Pós-COVID-19 seja produto direto da infecção, reservatório viral, reação imunológica exacerbada e consequente dano tecidual inflamatório, especialmente ao sistema respiratório (CERVIA *et al.*, 2022; AYOUBKHAN *et al.* 2021 *apud* JASSAT *et al.*, 2023; YELIN *et al.*, 2022).

BjörSELL *et al.* (2022) compararam a função respiratória em pacientes hospitalizados e não hospitalizados a partir de testes de função pulmonar, espirometria dinâmica, capacidade vital forçada (CVF), capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), entre outros, e verificaram que a forma grave da doença foi o principal fator de risco para o comprometimento pulmonar em 3 e 6 meses. Além disso, a falta de ar manifestada pela capacidade de difusão pulmonar prejudicada ($mMRC \geq 1$) se relaciona com o sexo feminino, histórico de tabagismo, doença moderada ou grave na fase aguda e idade entre 40 e 59 anos (BJÖRSELL *et al.*, 2022). Após 3 meses, alterações pulmonares em investigações radiológicas compatíveis com interstício pulmonar difuso foram observadas em 21% dos pacientes sintomáticos longos, com forte representatividade dos pacientes que necessitam de ventilação mecânica (MARTIN-LOECHES *et al.*, 2022). Baris *et al.* (2022), ao avaliarem 231 pacientes após um ano, apontaram que somente 1,4% das radiografias de tórax não apresentaram melhora ou alteração significativa, enquanto a fibrose foi detectada na tomografia computadorizada em 3,4% dos indivíduos.

Por outro lado, as repercussões orgânicas da infecção pelo SARS-CoV-2 não se resumem ao sistema respiratório, pois o coração, rins, trato gastrointestinal, fígado e sistema nervoso expressam grandes quantidades de receptores da enzima conversora de angiotensina

I, que funciona como porta de entrada viral na célula hospedeira, provocando citotoxicidade e infiltração inflamatória, provocando danos ao sistema cardiovascular e renal, por exemplo (QI *et al.*, 2020 *apud* DAPENG *et al.* 2022; HUANG C *et al.*, 2021). Distúrbios cardiovasculares como lesão miocárdica e/ou embolia pulmonar a longo prazo acometeram 30% dos indivíduos e foram associados significativamente a forma grave da doença (OR 5,789; $p=0,0017$) e ocorrência de eventos cardíacos ainda durante a internação (OR, 8,079; $p=0,021$) (MURATA *et al.*, 2022). Em um ano, a internação em UTI foi associada à redução do desempenho do teste de exercício cardiopulmonar em 6 meses, atrelada à gravidade da doença e uso de ventilação mecânica, porém com discreta melhora em 12 meses (STEINBEIS *et al.*, 2022).

Os sintomas psicológicos parecem não seguir uma tendência a autorresolução orgânica no decurso temporal, manifestados pela depressão, transtorno de ansiedade generalizada, insônia e disfunção cognitiva, acometendo principalmente os indivíduos do sexo feminino (SUN *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2022a; HUANG L *et al.*, 2021; KIM *et al.*, 2022; RIGHI *et al.*, 2022).

O presente estudo encontrou avaliações de grupos bem específicos, como o de pessoas vivendo com HIV. Mazzitelli *et al.* (2022) apontaram que o HIV comporta-se como um fator de risco relacionado ao desenvolvimento da forma grave da doença e infecção viral, mas não como um preditor da persistência de sintomas. A hipótese é que um tempo de convivência com doença, mesmo naqueles com supressão na carga viral e níveis consideráveis de linfócitos CD4+, tende a fazer com que os indivíduos manifestem a forma grave da COVID-19 em razão da disfunção imunológica ou pneumonia associada (MAZZITELLI *et al.*, 2022).

Amorim *et al.* (2022) avaliaram a Síndrome Pós-COVID-19 em pacientes transplantados renais em um período pré-vacinação e anterior a variante Ômicron, cuja prevalência alcançou 27% dos participantes, dos quais mialgia, fadiga e cefaléia foram os sintomas mais persistentes. O número de sintomas apresentados na fase aguda da doença foi o único fator de risco associado à manutenção dos sintomas (AMORIM *et al.*, 2022). Semelhante ao restante da população, prejuízos funcionais na capacidade de retorno ao trabalho e tarefas da vida diária foram encontrados. Esses achados reforçam o quão impactante são os efeitos a longo prazo da COVID-19 e evidenciam a necessidade de identificação e tratamento precocemente.

A questão dos profissionais de saúde relatarem a persistência de sintomas é importante, pois os sintomas da Síndrome Pós-COVID-19 podem se confundir com estresse e sobrecarga no trabalho, que são fatores de confusão inerentes à profissão na área da saúde, setor amplamente composto por mulheres (HOSSAIN *et al.*, 2021; STRAHM *et al.*, 2022; WHITAKER *et al.*, 2022).

Crianças e adolescentes não estão isentos de manifestar a Síndrome Pós-COVID-19. Ao contrário dos indivíduos adultos e idosos, a sintomatologia costuma ser mais branda, porém com prejuízos no retorno ao estado de saúde basal, cujas repercussões incidem no relacionamento familiar e no retorno às atividades educacionais.

Para crianças e adolescentes os dados também se mostraram dissonantes. Sintomas longos acometeram principalmente a faixa etária entre 12 e 18 anos (ADLER *et al.*, 2023; DUMONT *et al.*, 2023), entretanto, o estudo de Bergia *et al.* (2022) mostrou que 22,6% das crianças com idade igual ou superior a 5 anos foram acometidas, especialmente as com histórico de internação hospitalar, incluindo em admissão em unidade de terapia intensiva pediátrica. O risco se eleva à medida que a idade também aumenta (SEERY *et al.*, 2023). A gravidade da doença parece ser um fator de risco comum entre indivíduos adultos e pediátricos.

Crianças e adolescentes portadores de alguma comorbidade tiveram três vezes mais chances de desenvolver COVID longa em 12 semanas (OR = 3,52; P = 0,041) (LIMA *et al.*, 2023). Neste grupo, a fadiga persistente afetou significativamente aqueles que eram obesos e os admitidos com a forma grave (LIMA *et al.*, 2023 *et al.*, 2023). Já transtornos psicológicos e comportamentais, como ansiedade, humor deprimido e crise de pânico atingiram substancialmente cerca de 11% dos adolescentes (LIMA *et al.*, 2023 *et al.*, 2023).

A fadiga, dispneia, estresse e disfunção social e escolar alavancaram as dificuldades em retorno ao estado de saúde normal, ao passo que a idade, histórico de vacinação anti-SARS-CoV-2 e fase aguda sintomática não afetaram o retorno ao estado de saúde inicial nas crianças e adolescentes (ADLER *et al.*, 2023).

Na população idosa, indivíduos com idade superior a 65 anos tiveram maior chance de desenvolver a forma sintomática da COVID-19, além de serem mais acometidos pela fadiga e dispneia, sob forte influência do sexo feminino, doença moderada ou grave e comorbidades como obesidade e hipertensão arterial (DAITCH *et al.*, 2022). Além disso, alterações em

exames de imagem e em testes respiratórios apontaram redução da capacidade pulmonar total e difusão de monóxido de carbono (DAITCH *et al.*, 2022; YELIN *et al.*, 2022). Essas alterações impactam no retorno ao estado de saúde nos idosos, que naturalmente já têm um risco aumentado para o desenvolvimento de outras condições fisiológicas inerentes ao processo de envelhecimento (DAITCH *et al.*, 2022).

Alguns estudos foram conduzidos em períodos dos quais o acesso à vacinação contra a COVID-19 em seus países e populações era variável, limitado ou até indisponível. Nesse sentido, há a hipótese sobre a eliminação de possíveis reservatórios virais persistentes a partir da ativação imunológica induzida pela vacinação anti-SARS-CoV-2 (ARNOLD *et al.*, 2020 *apud* CERVIA *et al.*, 2022). No entanto, ainda não está claro se a redução dos sintomas persistentes está relacionada à própria variante Ômicron ou ao efeito de memória imunológica vacinal ou natural, que resultou em infecção aguda mais leve na COVID-19.

Como colocado por Hernández-Aceituno *et al.* (2023), há uma clara diferença no estado vacinal entre os pacientes infectados pela variante Alfa e Ômicron: na variante Alfa, o diagnóstico positivo é posterior à vacinação, enquanto na Ômicron, boa parte dos indivíduos já se encontravam vacinados, o que impactou em menor tempo de internação e menos morbidades.

Fatores de proteção foram associados à persistência de sintomas, mas não foram muito explorados. O alto nível educacional e grupo sanguíneo tipo B positivo, que foi associado a redução de 2 vezes no risco em comparação com os demais grupos sanguíneos (GUZMAN-ESQUIVEL *et al.*, 2023; HOSSAIN *et al.*, 2021). Outras características também foram associadas a menor risco de desenvolvimento dos sintomas, como ser do sexo masculino, não ter comorbidades, não ser trabalhador na área da saúde e estar vacinado contra SARS-CoV-2 (SENJAM *et al.*, 2022; HOSSAIN *et al.*, 2021). A atividade física com duração maior que 3 horas semanais foi capaz de reduzir pela metade o risco (OR 0,446) (MAZIBAS *et al.*, 2023). Assim como em outras doenças, a prática da atividade física regular tem efeito protetor na COVID longa, mas também sobre o peso ponderal e boa saúde mental dos indivíduos (THOMPSON *et al.*, 2022 *apud* MAZIBAS *et al.*, 2023; STRAHM *et al.*, 2022).

O uso do antiviral Nirmatrelvir foi apontado como redutor do risco de desenvolvimento de sintomas persistentes em 26% dos indivíduos, redução da chance de hospitalização e até mesmo óbito em 48% dos participantes, diminuindo o aparecimento de sequelas cardiovasculares, distúrbios hematológicos, coagulopatias, fadiga, mialgia, entre

outros (XIE *et al.*, 2022). Entretanto, há a recomendação da não adoção do medicamento na prática clínica devido a necessidade de novas pesquisas clínicas na análise dos efeitos do antiviral Nirmatrelvir.

Esta revisão ancora-se em recentes evidências científicas publicadas na comunidade científica internacional. Ao determinar as estratégias de busca para os estudos, identificamos trabalhos que investigavam condições persistentes oriundas da COVID-19, mas que não necessariamente atribuíam a condição de fator de risco ao objeto de estudo na análise. Dessa forma, buscamos ampliar as estratégias de busca de modo a tentar identificar nas bases de dados estes estudos. Como resultados, foi possível sintetizar e explorar os principais fatores de risco e condições associadas referentes à Síndrome Pós-COVID-19.

Por outro lado, algumas limitações desta revisão sistemática devem ser pontuadas. Em primeiro lugar, estudos relacionados à Síndrome Pós-COVID-19 que investigaram possíveis fatores em suas populações podem ter sido excluídos com base no título e resumo devido ao fato de não explicitar tais informações, configurando assim um possível viés de seleção. Em segundo lugar, têm-se diferentes abordagens metodológicas empregadas nos estudos. Ademais, há diversas características populacionais descritas, o que dificulta a composição e sumarização das evidências encontradas.

6 CONCLUSÃO

A presente análise mostrou que os fatores de risco para a Síndrome Pós-COVID-19 são multicausais e estão diretamente relacionados às condições clínicas pré-infecção. Nesse sentido, o declínio no estado de saúde, nas capacidades funcionais, na qualidade de vida, no retorno ao estado de saúde basal e na realização das atividades diárias compõem os principais prejuízos pós-COVID-19 e estão ligadas à fatores intrínsecos do hospedeiro, à tolerância à infecção e ao potencial mediador humoral.

De certo, não há um sintoma ou sequela específica que caracteriza ocorrência da Síndrome Pós-COVID-19 devido à multicausalidade da doença, mas a princípio, a gravidade da fase aguda da COVID-19, a intolerância ao esforço físico, dispneia e fadiga, obesidade e ser do sexo feminino constituem um grupo comum de fatores de risco que se interrelacionam e interagem com a complexidade das características individuais, confluindo para o aparecimento de sintomas persistentes ao longo do tempo.

Portanto, é de suma importância que os serviços de saúde estejam sensibilizados e capacitados para atender as demandas populacionais relacionadas à manifestação sintomática persistente provocada pela infecção pelo novo coronavírus, seja em caráter ambulatorial, terapia respiratória ou readmissão hospitalar, reforçando a complexidade da síndrome e a importância de um cuidado longitudinal com abordagem multiprofissional.

7 REFERÊNCIAS

1. ABDELRAHMAN, Mona Mohammed; ABD-ELRAHMAN, Noha Mohammed; BAKHEET, Tasneem Mohammed. Persistence of symptoms after improvement of acute COVID19 infection, a longitudinal study. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 93, n. 10, p. 5942-5946, 2 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27156>.
2. ADLER, Limor *et al.* Long COVID symptoms in Israeli children with and without a history of SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study. **Bmj Open**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 1-2, fev. 2023. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064155>. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/13/2/e064155>. Acesso em: 3 abr 2023.
3. AHMAD, Irma *et al.* High prevalence of persistent symptoms and reduced health-related quality of life 6 months after COVID-19. **Frontiers In Public Health**, [S.L.], v. 11, n. 0, 2 fev. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2023.1104267>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2023.1104267/full>. Acesso em: 3 maio 2023.
4. ALGHAMDI, Saad *et al.* Post-COVID-19 Syndrome: incidence, risk factor, and the most common persisting symptoms. **Cureus**, [S.L.], 30 nov. 2022. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.32058>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36600841/>. Acesso em: 8 maio 2023.
5. AMORIM, Carlos Eduardo Neves *et al.* High Prevalence of Long-COVID Among Kidney Transplant Recipients: a longitudinal cohort study. **Transplantation**, [S.L.], v. 106, n. 12, p. 2408-2415, 13 out. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000004359>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228200/>. Acesso em: 9 Não é um mês valido! 2023.
6. ARANDA, Judit *et al.* Persistent COVID-19 symptoms 1 year after hospital discharge: a prospective multicenter study. **Plos One**, [S.L.], v. 17, n. 10, 10 out. 2022. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0275615>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36215250/>. Acesso em: 3 jun. 2023.
7. ASADI-POOYA, Ali Akbar *et al.* Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: a retrospective study. **Iranian Journal Of Medical Sciences**, [S.L.], v. 46, n. 6, nov. 2021. Shiraz University of Medical Sciences. <http://dx.doi.org/10.30476/ijms.2021.92080.2326>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34840383/>. Acesso em: 27 jun. 2023.
8. BANIĆ, Marko *et al.* Risk factors and severity of functional impairment in long COVID: a single-center experience in croatia. **Croatian Medical Journal**, [S.L.], v. 63, n. 1, p. 27-35, fev. 2022. Croatian Medical Journals. <http://dx.doi.org/10.3325/cmj.2022.27>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8895334/>. Acesso em: 18 jun. 2023.
9. BARIS, Serap Argun *et al.* The predictors of long-COVID in the cohort of Turkish Thoracic Society-TURCOVID multicenter registry: one year follow-up results. **Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 9, 2022. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1995-7645.354422>. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-2080621>. Acesso em: 9 jun. 2023.
10. BELLAN, Mattia *et al.* Determinants of long COVID among adults hospitalized for SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 13, 19 dez. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1038227>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36601115/>. Acesso em: 13 jun. 2023.
11. BERGIA, María *et al.* Comparative study shows that 1 in 7 Spanish children with COVID-19 symptoms were still experiencing issues after 12 weeks. **Acta Paediatrica**, [S.L.], v. 111, n. 8, p. 1573-1582, 28 abr. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.16368>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9111513/>. Acesso em: 11 jun. 2023.
12. BJÖRSELL, Tove *et al.* Risk factors for impaired respiratory function post COVID-19: a prospective cohort study of nonhospitalized and hospitalized patients. **Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v.

- 293, n. 5, p. 600-614, 23 fev. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13614>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13614>. Acesso em: 27 jun. 2023.
13. BLIDDAL, Sofie *et al.* Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 11, n. 1, 23 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-92045-x>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92045-x>. Acesso em: 16 jun. 2023.
 14. CAZÉ, Ana Beatriz C *et al.* Prevalence and risk factors for long COVID after mild disease: a longitudinal study with a symptomatic control group. **J Globo Health**, [S.L.], v. 0, n. 0, 17 set. 2022. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2022.09.15.22279958>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9130865/>, "http://dx.doi.org/10.1101/2022.09.15.22279958". Acesso em: 2 jun. 2023.
 15. CERVIA, Carlo *et al.* Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Communications**, [S.L.], v. 13, n. 1, 25 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-27797-1>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27797-1>. Acesso em: 3 jun. 2023.
 16. CHUDZIK, Michał *et al.* Long-COVID Clinical Features and Risk Factors: a retrospective analysis of patients from the stop-covid registry of the polocov study. **Viruses**, [S.L.], v. 14, n. 8, p. 1755, 11 ago. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v14081755>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9130865/>, "http://dx.doi.org/10.3390/v14081755". Acesso em: 17 jun. 2023.
 17. DAITCH, Vered *et al.* Characteristics of long-COVID among older adults: a cross-sectional study. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 125, p. 287-293, dez. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.09.035>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9130865/>, "http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.09.035". Acesso em: 9 jun. 2023.
 18. DIEM, Lara *et al.* Fatigue in Post-COVID-19 Syndrome: clinical phenomenology, comorbidities and association with initial course of covid-19. **Journal Of Central Nervous System Disease**, [S.L.], v. 14, p. 117957352211027, jan. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/11795735221102727>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9130865/>. Acesso em: 10 jun. 2023.
 19. DOURADO, Péricles *et al.* Síndrome Pós Covid-19. Subsecretaria de Saúde. Gerência de informações Estratégicas em Saúde. 2020. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/files//conecta-sus/produtos-tecnicos/III%20-%202020/COVID-19%20-%20S%C3%ADndrome%20P%C3%B3s%20COVID-19.pdf>. Acesso em: 22 maio 2022.
 20. DUMONT, Roxane *et al.* A population-based serological study of post-COVID syndrome prevalence and risk factors in children and adolescents. **Nature Communications**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 0, 29 nov. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-34616-8>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34616-8>. Acesso em: 8 jun. 2023.
 21. EMECEN, Ahmet Naci *et al.* The presence of symptoms within 6 months after COVID-19: a single-center longitudinal study. **Irish Journal Of Medical Science (1971 -)**, [S.L.], v. 192, n. 2, p. 741-750, 17 jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-022-03072-0>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9130865/>, "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9130865/". Acesso em: 4 jun. 2023.
 22. FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, César *et al.* Fatigue and Dyspnoea as Main Persistent Post-COVID-19 Symptoms in Previously Hospitalized Patients: related functional limitations and disability. **Respiration**, [S.L.], v. 101, n. 2, p. 132-141, 21 set. 2021a. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000518854>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34569550/>. Acesso em: 27 jun. 2023.
 23. FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, César *et al.* Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: the long-covid-exp-cm multicenter study. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 413, 14 jan. 2022. MDPI AG.

- <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11020413>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35054108/>. Acesso em: 8 jun. 2023.
24. FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENAS, César *et al.* Diabetes and the Risk of Long-term Post-COVID Symptoms. **Diabetes**, [S.L.], v. 70, n. 12, p. 2917-2921, 27 set. 2021b. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db21-0329>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34580087/>. Acesso em: 8 jun. 2023.
 25. FERREIRA, Juliana Carvalho *et al.* Clinical, sociodemographic and environmental factors impact post-COVID-19 syndrome. **Journal Of Global Health**, [S.L.], v. 12, 30 jul. 2022. International Society of Global Health. <http://dx.doi.org/10.7189/jogh.12.05029>. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L638686883&from=export>. Acesso em: 10 jun. 2023.
 26. GHOSN, Jade *et al.* Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 27, n. 7, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.012>. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013458695&from=export>, "<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.012>". Acesso em: 3 jun. 2023.
 27. GUZMAN-ESQUIVEL, Jose *et al.* Clinical Characteristics in the Acute Phase of COVID-19 That Predict Long COVID: tachycardia, myalgias, severity, and use of antibiotics as main risk factors, while education and blood group b are protective. **Healthcare**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 197, 9 jan. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare11020197>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36673565/>. Acesso em: 16 jun. 2023.
 28. HERNÁNDEZ-ACEITUNO, Ana *et al.* COVID-19 long-term sequelae: omicron versus alpha and delta variants. **Infectious Diseases Now**, [S.L.], v. 53, n. 5, ago. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104688>. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L640479502&from=export><https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L640479502&from=export>. Acesso em: 27 jun. 2023.
 29. HEUBNER, Lars *et al.* Extreme obesity is a strong predictor for in-hospital mortality and the prevalence of long-COVID in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 12, n. 1, 1 nov. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-22107-1>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36319681/>. Acesso em: 10 jun. 2023.
 30. HOSSAIN, Mohammad Anwar *et al.* Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective inception cohort study of covid-19 survivors. **Bmj Global Health**, [S.L.], v. 6, n. 12, dez. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006838>. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636760050&from=export>. Acesso em: 27 jun. 2023.
 31. HUANG, Chaolin *et al.* RETRACTED: 6-month consequences of covid-19 in patients discharged from hospital. **The Lancet**, [S.L.], v. 397, n. 10270, p. 220-232, jan. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32656-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32656-8/fulltext). Acesso em: 19 jun. 2023.
 32. HUANG, Lixue *et al.* 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. **The Lancet**, [S.L.], v. 398, n. 10302, p. 747-758, ago. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01755-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01755-4). Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85113690711&doi=10.1016%2fs0140-6736%2821%2901755-4&partnerID=40&md5=34d5913b57a2d670552f10d7670b4944>. Acesso em: 14 jun. 2023.
 33. JASSAT, Waasila *et al.* A cohort study of post-COVID-19 condition across the Beta, Delta, and Omicron waves in South Africa: 6-month follow-up of hospitalized and nonhospitalized participants. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 128, p. 102-111, mar. 2023. Elsevier BV.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.12.036>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36587841/>. Acesso em: 9 jun. 2023.
34. JOANNA BRIGGS INSTITUTE. University of Adelaide: Joanna Briggs Institute. [Internet]. 2023. Disponível em: < <https://jbi.global/> >.
 35. KAHLERT, Christian R *et al.* Post-acute Sequelae After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection by Viral Variant and Vaccination Status: a multicenter cross-sectional study. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 0, n. 0, 11 mar. 2023. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad143>. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07062-6>. Acesso em: 10 jun. 2023.
 36. KIM, Yoonjung *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 22, n. 1, 27 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07062-6>. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07062-6>. Acesso em: 13 jun. 2023.
 37. KINGERY, Justin R. *et al.* Health Status, Persistent Symptoms, and Effort Intolerance One Year After Acute COVID-19 Infection. **Journal Of General Internal Medicine**, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 1218-1225, 24 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-021-07379-z>. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-021-07379-z>. Acesso em: 17 jun. 2023.
 38. KO, Adrien Chan Sui *et al.* Number of initial symptoms is more related to long COVID-19 than acute severity of infection: a prospective cohort of hospitalized patients. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 118, p. 220-223, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.006>. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017454270&from=export>, "http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.006. Acesso em: 6 jun. 2023.
 39. KURKI, Samu N. *et al.* APOE ε4 associates with increased risk of severe COVID-19, cerebral microhaemorrhages and post-COVID mental fatigue: a finnish biobank, autopsy and clinical study. **Acta Neuropathologica Communications**, [S.L.], v. 9, n. 1, dez. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40478-021-01302-7>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34949230/>. Acesso em: 6 jun. 2023.
 40. LAPA, Juliana *et al.* Prevalence and Associated Factors of Post-COVID-19 Syndrome in a Brazilian Cohort after 3 and 6 Months of Hospital Discharge. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 848-0, 2 jan. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20010848>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9820092/>. Acesso em: 10 jun. 2023.
 41. LARIJANI, Mona Sadat *et al.* Characterization of long COVID-19 manifestations and its associated factors: a prospective cohort study from iran. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 169, n. 0, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105618>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35690233/>. Acesso em: 11 jun. 2023.
 42. LI, Dapeng *et al.* Clinical status of patients 1 year after hospital discharge following recovery from COVID-19: a prospective cohort study. **Annals Of Intensive Care**, [S.L.], v. 12, n. 1, 10 jul. 2022a. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-022-01034-4>. Disponível em: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-022-01034-4>. Acesso em: 19 jun. 2023.
 43. LI, Dapeng *et al.* Healthy outcomes of patients with COVID-19 two years after the infection: a prospective cohort study. **Emerging Microbes & Infections**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 2680-2688, 4 nov. 2022b. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2022.2133639>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36215047/>. Acesso em: 2 jun. 2023.
 44. LIMA, Joana Baptista de; SALAZAR, Luís; FERNANDES, Alexandre; TEIXEIRA, Carla; MARQUES, Laura; AFONSO, Caldas. Long COVID in Children and Adolescents: a retrospective

- study in a pediatric cohort. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 109-111, 4 jan. 2023. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000003829>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36728643/cbi.nlm.nih.gov/36728643/>. Acesso em: 10 jun. 2023.
45. MARINELLI, Natália Pereira *et al.* Evolução de indicadores e capacidade de atendimento no início da epidemia de COVID-19 no Nordeste do Brasil, 2020. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 29, n. 3, e2020226, 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000300303&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 21 abr 2022.
 46. MARTIN-LOECHES, Ignacio *et al.* ICU-Acquired Pneumonia Is Associated with Poor Health Post-COVID-19 Syndrome. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 224, 31 dez. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11010224>. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11010224>. Acesso em: 10 jun. 2023.
 47. MAZIBAS, Hava *et al.* Long COVID in the Belgian Defence forces: prevalence, risk factors and impact on quality of daily functioning. **Bmj Military Health**, [S.L.], v. 0, n. 0, p. 2280-1, 24 fev. 2023. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/military-2022-002280>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36828639/>. Acesso em: 28 jun. 2023.
 48. MAZZITELLI, Maria *et al.* Factors Associated with Severe COVID-19 and Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Cohort of People Living with HIV on Antiretroviral Treatment and with Undetectable HIV RNA. **Viruses**, [S.L.], v. 14, n. 3, 28 fev. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v14030493>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/3/493>. Acesso em: 7 jun. 2023.
 49. MIRANDA, Daniel A.P de. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/advance-article/doi/10.1093/trstmh/trac030/6581500?login=false#352829885>. Acesso em: 2 jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac030>.
 50. MORENO-PÉREZ, Oscar *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a mediterranean cohort study. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 82, n. 3, p. 378-383, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>. Acesso em: 22 jun. 2023.
 51. MOURAD, Ouzzani; HOSSAM, Hammady; ZBYS, Fedorowicz; AHMED, Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4. Disponível em: <https://www.rayyan.ai/>.
 52. MURATA, Nobuhiro *et al.* Cardiovascular manifestations identified by multi-modality imaging in patients with long COVID. **Frontiers In Cardiovascular Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 0, 23 set. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.968584>. Disponível em: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85140046919&doi=10.3389%2ffcvm.2022.968584&origin=inward&txGid=6290e968b20ba58221643b4c221b2825>. Acesso em: 25 jun. 2023.
 53. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19**. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and the Royal College of General Practitioners (RCGP), 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. Acesso em: 29 maio 2023.
 54. OLIVEIRA, Jacqueline Ferreira de *et al.* Persistent symptoms, quality of life, and risk factors in long COVID: a cross-sectional study of hospitalized patients in brazil. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 122, p. 1044-1051, set. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.063>. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2019810331&from=export>. Acesso em: 18 jun. 2023.

55. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Expandir nosso entendimento da Síndrome Pós-COVID-19. Relatório de um webinar da OMS. Brasília, D.F. Organização Pan-Americana da Saúde; 2021. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54313/9789275723999_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 21 maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.37774/9789275723999>.
56. PEGHIN, Maddalena *et al.* Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 27, n. 10, p. 1507-1513, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111579/>. Acesso em: 21 jun. 2023.
57. PÉREZ-GONZÁLEZ, Alexandre *et al.* Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 0-0, 1 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-07414-x>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-07414-x>. Acesso em: 10 jun. 2023.
58. PETERS, Claudia *et al.* Long-Term Effects of COVID-19 on Workers in Health and Social Services in Germany. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 19, n. 12, p. 6983-0, 7 jun. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19126983>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35742231/>. Acesso em: 20 jun. 2023.
59. PUJARI, Sanjay *et al.* Long-coronavirus disease among people living with HIV in western India: an observational study. **Immunity, Inflammation And Disease**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1037-1043, 2 jun. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.467>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34078004/>. Acesso em: 19 jun. 2023.
60. PIYWACZEWSKA-JAKUBOWSKA, Magdalena *et al.* Lifestyle, course of COVID-19, and risk of Long-COVID in non-hospitalized patients. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 0, 24 out. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.1036556>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36353225/>. Acesso em: 10 jun. 2023.
61. REZEL-POTTS, Emma *et al.* Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK. **Plos Medicine**, [S.L.], v. 19, n. 7, 19 jul. 2022. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1004052>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35853019/>. Acesso em: 3 jun. 2023.
62. RIGHI, Elda *et al.* Determinants of persistence of symptoms and impact on physical and mental wellbeing in Long COVID: a prospective cohort study. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 84, n. 4, p. 566-572, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.02.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150765/>. Acesso em: 3 jun. 2023.
63. SCHULZE, Hannah *et al.* Cross-sectional analysis of clinical aspects in patients with long-COVID and post-COVID syndrome. **Frontiers In Neurology**, [S.L.], v. 13, n. 0, 14 out. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.979152>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9614029/>. Acesso em: 15 jun. 2023.
64. SEERY, Vanesa *et al.* Persistent symptoms after COVID-19 in children and adolescents from Argentina. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 129, n. 0, p. 49-56, abr. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2023.01.031>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36736574/>. Acesso em: 11 jun. 2023.
65. SENJAM, Suraj Singh *et al.* A Comprehensive Assessment of Self-Reported Post COVID-19 Symptoms Among Beneficiaries of Hospital Employee Scheme at a Tertiary Healthcare Institution in Northern India. **International Journal Of General Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 0, p. 7355-7372, set. 2022. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s381070>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36164285/>. Acesso em: 11 jun. 2023.
66. SPINICCI, Michele *et al.* Infection with SARS-CoV-2 Variants Is Associated with Different Long COVID Phenotypes. **Viruses**, [S.L.], v. 14, n. 11, 27 out. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v14112367>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36366465/>. Acesso em: 8 jun. 2023.

67. STEINBEIS, Fridolin *et al.* Functional limitations 12 months after SARS-CoV-2 infection correlate with initial disease severity: an observational study of cardiopulmonary exercise capacity testing in covid-19 convalescents. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 202, n. 0, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106968>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36081267/>. Acesso em: 9 jun. 2023.
68. STRAHM, Carol *et al.* Symptoms Compatible With Long Coronavirus Disease (COVID) in Healthcare Workers With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection—Results of a Prospective Multicenter Cohort. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 75, n. 1, p. 1011-1019, 28 jan. 2022. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac054>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35090015/>. Acesso em: 16 jun. 2023.
69. STROMBERG, Sophia *et al.* Relationships between plasma fatty acids in adults with mild, moderate, or severe COVID-19 and the development of post-acute sequelae. **Frontiers In Nutrition**, [S.L.], v. 9, n. 0, 14 set. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2022.960409>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185653/>. Acesso em: 11 jun. 2023.
70. SUBRAMANIAN, Anuradhaa *et al.* Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 28, n. 8, p. 1706-1714, 25 jul. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01909-w>. Acesso em: 13 jun. 2023.
71. SUGIYAMA, Aya *et al.* Long COVID occurrence in COVID-19 survivors. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 12, n. 1, 11 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-10051-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411017/>. Acesso em: 7 jun. 2023.
72. SUN, Liang-Liang *et al.* 15-Month Health Outcomes and the Related Risk Factors of Hospitalized COVID-19 Patients From Onset: a cohort study. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 0, 11 maio 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.854788>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35646985/>. Acesso em: 21 jun. 2023.
73. TLEYJEH, Imad M. *et al.* Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: a cohort study with 4 months median follow-up. **Journal Of Infection And Public Health**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 21-28, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2021.11.016>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861604/>. Acesso em: 2 jun. 2023.
74. WHITAKER, Matthew *et al.* Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. **Nature Communications**, [S.L.], v. 13, n. 1, 12 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-29521-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-29521-z>. Acesso em: 20 jun. 2023.
75. WONG, Martin Chi-Sang *et al.* Epidemiology, Symptomatology, and Risk Factors for Long COVID Symptoms: population-based, multicenter study. **Jmir Public Health And Surveillance**, [S.L.], v. 9, n. 0, 7 mar. 2023. JMIR Publications Inc.. <http://dx.doi.org/10.2196/42315>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36645453/>. Acesso em: 20 jun. 2023.
76. XIE, Yan *et al.* Nirmatrelvir and the Risk of Post-Acute Sequelae of COVID-19. **Medrxiv**, [S.L.], v. 0, n. 0, 5 nov. 2022. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2022.11.03.22281783>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.03.22281783v1>. Acesso em: 22 jun. 2023.
77. XU, Evan *et al.* Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 120-128, fev. 2023. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00355-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00355-2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36623520/>. Acesso em: 24 jun. 2023.
78. YANG, Xinyue *et al.* Two-Year Health Outcomes in Hospitalized COVID-19 Survivors in China. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 5, n. 9, 15 set. 2022. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31790>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36107425/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

79. YELIN, Dana *et al.* Patterns of Long COVID Symptoms: a multi-center cross sectional study. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 898, 9 fev. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11040898>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35207171/>. Acesso em: 23 jun. 2023.
80. ZHANG, Hao *et al.* Data-driven identification of post-acute SARS-CoV-2 infection subphenotypes. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 226-235, 1 dez. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-02116-3>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02116-3>. Acesso em: 22 jun. 2023.

APÊNDICE

Apêndice 1. Estratégias de busca da literatura, principal ou cinzenta, empregadas para cada base de dados e a respectiva quantidade de artigos encontrados.

Base de dados	Estratégia de busca (busca em 29 de março de 2023)	Resultados (n)
Literatura Principal		
LILACS	“fator de risco” OR “fatores de risco” OR “risk factor” OR “risk factors” AND “long covid” OR “long-term COVID” OR “post-acute COVID” OR “post-acute COVID 19” OR “post-acute COVID syndrome” OR “long-term effects” OR “Síndrome Pós-COVID-19 Aguda” OR “Síndrome Post Agudo de COVID-19” OR “COVID Longa”	7
Web of Science	#1 ALL=(“Post-Acute COVID-19 Syndrome” OR “Long Haul COVID-19” OR “Long Haul COVID 19” OR “Post Acute COVID 19 Syndrome” OR “Long COVID” OR “Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection” OR “Post Acute Sequelae of SARS CoV 2 Infection” OR “Post-COVID Conditions” OR “Post COVID Conditions” OR “long-term health sequelae” OR “post-covid syndrome” OR “PCS” OR “Long-term health consequences” OR “Post infectious syndrome” OR “Persistent symptoms” OR “prolonged COVID-19 symptoms” OR “dyspnea” OR “fatigue” OR “Anosmia” OR “Ageusia” OR “Shortness of breath”) #2 ALL=(“COVID 19” OR “COVID-19” OR “2019-nCoV Infection” OR “2019 nCoV Infection” OR “SARS-CoV-2 Infection” OR “SARS CoV 2 Infection” OR “2019 Novel Coronavirus Disease” OR “2019 Novel Coronavirus Infection” OR “COVID-19 Virus Infection” OR “COVID19” OR “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection” OR “2019-nCoV Disease” OR “2019 nCoV Disease” OR “sars-cov-2” OR “covid-19”) #3 ALL=(“Risk Factor” OR “Health Correlates” OR “Social Risk Factors” OR “Population at Risk” OR “Populations at Risk”)	292
MEDLINE via PUBMED	(“post acute covid 19 syndrome”[MeSH Terms] OR “post acute covid 19 syndrome”[All Fields] OR “long haul covid 19”[All Fields] OR “long haul covid 19”[All Fields] OR “post acute covid 19 syndrome”[All Fields] OR “Long COVID”[All Fields] OR “post acute sequelae of sars cov 2 infection”[All Fields] OR “post acute sequelae of sars cov 2 infection”[All Fields] OR “post covid conditions”[All Fields] OR “post covid conditions”[All Fields] OR “long-term health sequelae”[All Fields] OR “post-covid syndrome”[All Fields] OR “PCS”[All Fields] OR “Long-term health consequences”[All Fields] OR “Post infectious syndrome”[All Fields] OR “Persistent symptoms”[All Fields] OR “prolonged COVID-19 symptoms”[All Fields] OR “Dyspnea”[MeSH Terms] OR “Dyspnea”[All Fields] OR “Fatigue”[MeSH Terms] OR “Fatigue”[All Fields] OR “Anosmia”[MeSH Terms] OR “Anosmia”[All Fields] OR “Ageusia”[MeSH Terms] OR “Ageusia”[All Fields] OR “Shortness of breath”[All Fields])) AND (“covid 19”[MeSH Terms] OR “covid 19”[All Fields] OR “covid 19”[All Fields] OR	806

Continuação apêndice 1. Estratégias de busca da literatura, principal ou cinzenta, empregadas para cada base de dados e a respectiva quantidade de artigos encontrados.

Base de dados	Estratégia de busca (busca em 29 de março de 2023)	Resultados (n)
Scopus	("Post-Acute COVID-19 Syndrome" OR "Long Haul COVID-19" OR "Long Haul COVID 19" OR "Post Acute COVID 19 Syndrome" OR "Long COVID" OR "Post- Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection" OR "Post Acute Sequelae of SARS CoV 2 Infection" OR "Post-COVID Conditions" OR "Post COVID Conditions" OR "long-term health sequelae" OR "post-covid syndrome" OR "PCS" OR "Long-term health consequences" OR "Post infectious syndrome" OR "Persistent symptoms" OR "prolonged COVID-19 symptoms") AND TITLE-ABS-KEY ("COVID 19" OR "COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID19" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "sars-cov-2" OR "covid-19") AND TITLE-ABS-KEY ("Risk Factor" OR "Health Correlates" OR "Social Risk Factors" OR "Population at Risk" OR "Populations at Risk")	727
EMBASE	#1 AND #2 AND #3 #1'post-acute covid-19 syndrome'/exp OR 'post-acute covid-19 syndrome' OR 'long haul covid-19'/exp OR 'long haul covid-19' OR 'long haul covid 19'/exp OR 'long haul covid 19' OR 'post acute covid 19 syndrome'/exp OR 'post acute covid 19 syndrome' OR 'long covid'/exp OR 'long covid' OR 'post-acute sequelae of sars-cov-2 infection'/exp OR 'post-acute sequelae of sars-cov-2 infection' OR 'post acute sequelae of sars cov 2 infection'/exp OR 'post acute sequelae of sars cov 2 infection' OR 'post-covid conditions' OR 'post covid conditions' OR 'long-term health sequelae' OR 'post-covid syndrome'/exp OR 'post-covid syndrome' OR 'pcs' OR 'long-term health consequences' OR 'post infectious syndrome'/exp OR 'post infectious syndrome' OR 'persistent symptoms' OR 'prolonged covid-19 symptoms' OR 'dyspnea'/exp OR 'dyspnea' OR 'fatigue'/exp OR 'fatigue' OR 'anosmia'/exp OR 'anosmia' OR 'ageusia'/exp OR 'ageusia' OR 'shortness of breath'/exp OR 'shortness of breath #2'covid 19' OR '2019-ncov infection' OR '2019 ncov infection' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars cov 2 infection' OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus infection' OR 'covid-19 virus infection' OR 'covid19' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019 ncov disease' OR 'sars-cov-2' OR 'covid-19' #3'risk factor' OR 'health correlates' OR 'social risk factors' OR 'population at risk' OR 'populations at risk"	708

Continuação apêndice 1. Estratégias de busca da literatura, principal ou cinzenta, empregadas para cada base de dados e a respectiva quantidade de artigos encontrados.

Base de dados	Estratégia de busca (busca em 29 de março de 2023)	Resultados (n)
Literatura Cinzenta		
ProQuest	"Post-Acute COVID-19 Syndrome" AND "Risk Factor"	100
LIVIVO	"Post-Acute COVID-19 Syndrome" OR "Long Haul COVID-19" AND "Risk Factor"	74
Google Acadêmico	"Post-Acute COVID-19 Syndrome" AND "Risk Factor"	100
Total de referências		2814

Fonte: autores, 2023.

Apêndice 2. Avaliação da qualidade metodológica conforme os instrumentos de avaliação de avaliação crítica para os estudos de coorte, transversal e caso-controle do Instituto Joanna Briggs. A qualidade metodológica foi categorizada em alta, média e baixa, considerando o domínio crítico de cada questão. Considerando as questões críticas, para esta revisão sistemática preconizou-se os critérios de classificação seguintes: alta qualidade metodológica: uma resposta “não” ou uma resposta “sem clareza”; baixa qualidade metodológica: duas respostas “não” ou um “não” e um “sem clareza”. As demais variações representam moderada qualidade metodológica.

Questão	COORTE									
	<i>Kim et al.</i>	<i>Peghuin et al.</i>	<i>Abdelrahman et al.</i>	<i>Moreno-Pérez et al.</i>	<i>Fernández-de-las-Peñas et al., 2022</i>	<i>Sun et al.</i>	<i>Huang L, et al.</i>	<i>Huang, Chaolin et al.</i>	<i>Jassat et al.</i>	<i>Dumont et al.</i>
1*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4*	S	SC	S	S	S	S	SC	S	S	SC
5	S	S	SC	S	S	S	S	SC	S	SC
6	SC	SC	SC	S	S	SC	SC	SC	SC	SC
7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9	S	S	SC	S	S	S	S	S	S	S
10	SC	N	SC	SC	SC	NA	NA	S	SC	S
11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Classificação	ALTA	ALTA	MODERADA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir às pessoas aos grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 2. Continuação.

Questão	COORTE									
	<i>Bliddal et al.</i>	<i>Rezel-Potts et al.</i>	<i>Murata et al.</i>	<i>Daitch et al.</i>	<i>Guzman-Esquivel et al.</i>	<i>Hernández-Aceituno et al.</i>	<i>Bellan et al.</i>	<i>Righi et al.</i>	<i>Sun et al.</i>	<i>Diem et al.</i>
1*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	SC
3*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4*	S	S	S	SC	S	S	SC	S	S	SC
5	SC	S	S	SC	S	S	S	S	S	SC
6	SC	S	SC	SC	SC	SC	SC	N	SC	S
7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	S	S	S	S	S	SC	S	S	S	SC
9	S	S	SC	S	SC	S	S	SC	S	SC
10	NA	S	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Classificação	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	MODERADA

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir às pessoas aos grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 2. Continuação.

Questão	COORTE									
	<i>Fernández-de-Las-Peñas et al. 2021a</i>	<i>Steinbeis et al.</i>	<i>Kingery et al.</i>	<i>Yelin et al.</i>	<i>Alghamdi et al.</i>	<i>Aranda et al.</i>	<i>Asadi-Pooya et al.</i>	<i>Baris et al.</i>	<i>Björzell et al.</i>	<i>Cazé et al.</i>
1*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5	S	S	S	S	S	S	S	SC	S	S
6	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	SC	S	S	S	S	S	SC	S	S	S
9	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10	SC	SC	SC	SC	S	SC	SC	SC	SC	SC
11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Classificação	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir às pessoas aos grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 2. Continuação.

Questão	COORTE									
	<i>Amorim et al.</i>	<i>Ahmand, et al.</i>	<i>Martin-Loeches et al.</i>	<i>Xie et al.</i>	<i>Lapa et al.</i>	<i>Ghosn et al.</i>	<i>Whitaker, M et al.</i>	<i>Ferreira et al.</i>	<i>Ko et al.</i>	<i>Spinicci et al.</i>
1*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5	S	S	SC	S	S	S	S	S	S	S
6	S	SC	SC	S	S	SC	S	S	SC	SC
7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	SC	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10	SC	SC	SC	S	SC	SC	SC	S	SC	S
11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Classificação	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir às pessoas aos grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 2. Continuação.

Questão	COORTE									
	<i>Pérez-González et al.</i>	<i>Tleyjeh et al.</i>	<i>Hossain, et al.</i>	<i>Stromberg et al.</i>	<i>Xu, Evan et al.</i>	<i>Subramanian et al.</i>	<i>Strahm et al.</i>	<i>Pujari et al.</i>	<i>Yang, X et al.</i>	<i>Lima, et al.</i>
1*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4*	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	S
5	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	S
6	S	SC	S	S	S	S	S	S	S	S
7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	S	S	S	S	S	S	SC	SC	S	S
9	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10	SC	SC	SC	SC	S	S	SC	SC	SC	SC
11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Classificação	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	MODERADA	ALTA	ALTA

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir às pessoas aos grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 2. Continuação.

Questão	COORTE									
	<i>Seery et al.</i>	<i>Chudzik et al.</i>	<i>Senjam et al.</i>	<i>Bergia et al.</i>	<i>Emacen et al.</i>	<i>Kurki et al.</i>	<i>Dapeng, Li et al., 2022b</i>	<i>Cervia et al</i>	<i>Larijani et al</i>	<i>Dapeng, Li et al, 2022a</i>
1*	S	S	S	S	S	S	S	S	SC	S
2*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	SC
4*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6	S	S	SC	S	SC	S	N	SC	SC	SC
7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	S	S	S	S	S	S	S	S	SC	S
9	S	SC	S	S	S	S	S	S	S	S
10	S	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Classificação	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	MODERADA	MODERADO

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir às pessoas aos grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 2. Continuação.

Questão	COORTE					
	<i>Zhang et al</i>	<i>Heubner et al</i>	<i>Mazzitelli et al</i>	<i>Ahmad et al</i>	<i>Yelin, et al.</i>	<i>Kim et al.</i>
1*	S	S	S	N	S	S
2*	S	S	S	S	S	S
3*	S	S	S	S	S	S
4*	S	S	S	S	S	S
5	S	S	S	S	S	S
6	S	SC	SC	SC	S	S
7	S	S	S	S	S	S
8	S	S	S	S	S	S
9	S	S	S	S	S	S
10	SC	S	S	SC	SC	SC
11	S	S	S	S	S	S
Classificação	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir às pessoas aos grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 2. Continuação. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos transversais.

Questão	TRANSVERSAIS					
	<i>Wong et al</i>	<i>Senjam et al.</i>	<i>Schulze et al.</i>	<i>Oliveira et al.</i>	<i>Banić et al.</i>	<i>Pływaczewska-Jakubowska et al.</i>
1*	S	S	S	S	S	S
2*	S	S	S	S	S	S
3*	S	S	S	S	S	S
4*	SC	S	S	S	S	S
5	S	S	S	S	S	S
6	S	S	S	S	SC	S
7	S	S	S	S	S	S
8	S	S	S	S	S	S
Classificação	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir às pessoas aos grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 2. Continuação. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos transversais.

Questão	TRANSVERSAIS					
	<i>Sugiyama et al.</i>	<i>Peters et al.</i>	<i>Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021a</i>	<i>Mazibas et al.</i>	<i>Kahlert et al.</i>	<i>Adler et al.</i>
1*	S	S	S	S	S	S
2*	S	S	S	S	S	S
3*	S	S	S	S	S	S
4*	S	S	S	S	S	S
5	S	S	S	S	S	S
6	S	S	S	S	S	S
7	S	S	S	S	S	S
8	S	S	S	S	S	S
Classificação	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? 2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir às pessoas aos grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 2. Continuação. Avaliação da qualidade metodológica do estudo caso-controle.

CASO-CONTROLE	
Questão	Fernández-de-Las-Peñas et al. 2021b
1. Os grupos eram comparáveis exceto pela presença de doença nos casos ou ausência de doença nos controles?	S
2. Os casos e controles foram combinados adequadamente?	S
3. Os mesmos critérios foram utilizados para identificação de casos e controles?	S
4. A exposição foi medida de forma padrão, válida e confiável?	S
5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?	S
6. Foram identificados fatores de confusão?	S
7. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas?	S
8. Os resultados foram avaliados de forma padrão, válida e confiável para casos e controles?	S
9. O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo?	SC
10. A análise estatística apropriada foi usada?	S
Classificação	ALTA

Domínio crítico (*); Sim (S), Não (N), Sem clareza (SC), Não se aplica (NA); 1. Os grupos eram comparáveis exceto pela presença de doença nos casos ou ausência de doença nos controles? 2. Os casos e controles foram combinados adequadamente? 3. Os mesmos critérios foram utilizados para identificação de casos e controles? 4. A exposição foi medida de forma padrão, válida e confiável? 5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles? 6. Foram identificados fatores de confusão? 7. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas? 8. Os resultados foram avaliados de forma padrão, válida e confiável para casos e controles? 9. O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo? 10. A análise estatística apropriada foi usada? **Fonte:** Instrumento de Avaliação Crítica da JBI, adaptado pelos autores, 2023.

Apêndice 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Kurki, SN et al, 2021, Finlândia	coorte prospectiva	RT-PCR ou teste de anticorpos	n = 156 (108 - pacientes com COVID-19 e 48 controles) adultos (>18 anos)	6 meses	asma, HAS, DM, doença cardíaca crônica, hipercolesterolemia, tabagismo	O alelo apolipoproteína E ε4 (APOE4) é um fator de risco para COVID-19 grave e fadiga mental pós-COVID
Larijani, MS et al, 2022, Irã	coorte prospectiva	RT- PCR	n = 254 profissionais de saúde do Instituto Pasteur do Irã (ou/e seus parentes) > 18 anos (211 leves, 26 moderados, 9 graves)	> 6 meses	doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, DM, doenças renais, bronquite crônica, doenças da tireoide, asma, HAS, talassemia menor, câncer, doença de gota, infarto do miocárdio, esclerose múltipla, artrite reumatóide, psoríase	doenças cardiovasculares, pulmonares, diabetes e doenças renais; idade; apresentar mais sintomas na fase aguda
Zhang, H et al, 2023, EUA	coorte	RT-PCR ou teste rápido de antígeno para SARS-CoV-2	Coorte: 20.881 (INSIGHT) Coorte 2: 13.724 (OneFlorida+) adultos > 20 anos	6 meses	-	Identificam sub fenótipos

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Bliddal, S. et al, 2021, Dinamarca	coorte	RT-PCR	n = 445 dinamarqueses (não hospitalizados, 1/3 assintomático e um 1/3 apresentava sintomas persistentes)	não especifica	alergia, HAS, osteoartrite, asma	sexo feminino e IMC
Bergia, M. et al, 2022, Espanha	coorte multicêntrico retrospectivo	RT-PCR, teste de antígeno ou sorologia	n = 451 crianças menores de 18 anos com diagnóstico de COVID-19 (sintomáticas) n = 98 controle (crianças internados e ambulatoriais sem histórico de COVID-19)	sem clareza	doenças respiratórias crônicas ou asma e imunossupressão foram as mais frequentes	O pós-COVID-19 afetou particularmente crianças com mais de 5 anos de idade e foi associado a sintomas como astenia, perda de apetite e mialgia. ***As chances de risco foram maiores para crianças com 5 anos ou mais, hospitalizadas, internadas na UTIP e com familiares que foram sintomático por 12 semanas ou mais
Sun, L et al., 2022, Wuhan, China	coorte	RT-PCR	n= 534, sendo 114 graves e 420 não graves	15 meses		uso de glicocorticóide durante a hospitalização para fadiga; Não foram observadas associações significativas entre a síndrome da fadiga ou resultados mentais adversos e a gravidade da doença

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Huang ² , Chaolin 2021, China	coorte	Laboratorial	1.733	6 meses	DM, TVP, LRA, câncer, tabagismo, DPOC,	Opacidade em vidro fosco em TC, gravidade da internação, sexo feminino (difusão, ansiedade e fraqueza), idade (difusão e fraqueza).
Jassat et al, 2023, África do Sul	coorte observacional prospectiva	RT-PCR e teste rápido de antígeno para SARS-CoV-2	3.500	1, 3 e 6 meses	HAS, Doença cardíaca, DRC, câncer, Tuberculose, obesidade, HIV	idade avançada, sexo feminino, raça, nº de sintomas durante fase aguda, hospitalização, gravidade da infecção, onda de infecção, variante Beta
Senjam et al., 2022, Índia	transversal	RT-PCR e CBNAAT,	773	3 meses	DM, alterações da tireoide, enxaqueca, doença cardíaca, asma, HAS, alergia alimentar, doença reumatológica, doença ginecológica, problemas de saúde mental, doenças respiratórias crônicas, problemas neurológicos, hepáticos, gastrointestinais e oculares	Sexo feminino, idade, ser profissional de saúde, doença grave/moderada Educação, consumo de álcool, IMC, ABO não foram significativos.

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
REZEL-POTTS et al., 2022, Reino Unido	coorte pareada	RT-PCR	428.650 sem DM ou DCV pareados com 428.650 pacientes controle por idade e sexo sem infecção por COVID-19	12 meses	DCV, DM, tabagismo, obesidade, HAS	Susceptibilidade e gravidade da COVID-19 estão relacionadas ao risco cardiometabólico
Murata et al., 2022, Japão	coorte observacional	não específica	584	12 meses	tabagismo, etilismo, HAS, DRC, FA, histórico de DAC e AVE	Condição grave, eventos cardíacos intra-hospitalar, ter distúrbio cardíaco
Daitch et al., 2022, Israel, Suíça, Espanha e Itália	coorte prospectiva multicêntrica	RT-PCR	2.333, sendo 478 >65 anos.	10 meses	Tabagismo, DM, HAS, obesidade, doença cardíaca isquêmica, DRC, hipotireoidismo, DPOC, cancer	fatores de risco para dispneia e fadiga: sexo feminino, obesidade, tempo menor desde o diagnóstico de COVID-19.
Guzmán-Esquivel et al., 2023, México	coorte	RT-PCR	311, sendo 115 sem sintomas crônicos (controle) e 196 com sintomas persistentes	3 e 6 meses	DM, asma, tabagismo, câncer	Escore de gravidade >8, hospitalização, maior número de sintomas durante a fase aguda, mialgia, taquicardia e uso de antibióticos. Alto nível educacional e sangue tipo B+ foram fatores de proteção.

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Li, Dapeng et al., 2022, China	coorte prospectiva	não específica	230, sendo 12 leves, 166 moderada, 45 grave e 7 críticos	12 meses	tabagismo, HAS, DM, DCV, infecção por Hepatite B, câncer	idade > 50 anos associada à depressão, ansiedade, PTTS e insônia; sexo feminino para comprometimento pulmonar (difusão); idade e doença grave para diminuição da taxa de filtração glomerular
Hernández-Aceituno et al., 2023, Espanha	coorte retrospectiva	RT-PCR ou técnica molecular equivalente + sequenciamento genômico para a variante de SARS-COV-2.	325	12 semanas	DM, HAS, cardiopatia valvar, DCV, cardiopatia isquêmica, arritmia, miocardiopatia, IC, cirrose hepática, hepatite crônica, DPOC, asma, DRC, epilepsia, Alzheimer, outras demências, doenças cerebrovasculares, enxaqueca, esclerose múltipla, câncer, transplantados, HIV+, osteoartrite, entre outros.	Variante Omicron (vs Alfa), internação em UTI, uso de antiviral ou imunomodulador

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Bellan et al., 2022, Itália	coorte prospectiva	não específica	324, divididos entre 215 infectados na primeira onda e 109 na terceira onda de COVID-19	12 meses	HAS, obesidade, DM	Difusão pulmonar para monóxido de carbono (DLCO), IMC, ansiedade, sintomas depressivos, sexo feminino, IL-12 para persistência >1 ano; escala de classificação de doença cumulativa (CIRS) e a gravidade da doença durante fase aguda não foram associados para alopecia, sexo feminino, ansiedade, IL-17 e sintomas depressivos.
Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021, Espanha	caso-controle multicêntrico	RT-PCR	145 pacientes com diabetes e 144 controles sem diabetes	7 meses	Diabetes, HAS, obesidade, enxaqueca, DAC, Asma, doença reumatológica, doença renal, câncer, DPOC,	diabetes não foi um fator de risco para persistência de sintomas nem para limitação das atividades diárias após alta hospitalar

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Wong et al., 2023, China	transversal multicêntrico	não específica	2.712	6 meses	tumor, doenças metabólicas, metansi, nervosas, hematológicas, imunológicas, , dermatológicas, circulatórias, digestivas, urinárias, respiratórias, reprodutivas, complicações gestacionais, musculoesqueléticas	sexo feminino, uso de transporte público, força de trabalho disciplinar, morar com a empregada doméstica, tabagismo, ≥ 3 doenças crônicas, uso crônico de medicamentos, COVID-19 crítica; Esquema vacinal com $\geq$ doses foi fator protetor.
Heubner et al. 2022, Alemanha	coorte retrospectiva	RT-PCR	184	>6 meses	HAS, DCV, DAC, eventos tromboembólicos, arritmias, DPOC, tabagismo, DM, IRC, transplantado	Obesidade extrema (IMC > 40 kg/m ²) foi fator de risco para mortalidade intra-hospitalar e para sintomas persistentes.
Mazzitelli, 2022, Itália	coorte	swabs nasofaríngeos, RT-PCR e/ou sorologia	123 PVHIV e HIV-RNA < 40 cp/mL	6 meses	DM, HAS, Obesidade, HBV, HCV, distúrbio psiquiátrico, cirrose hepática, câncer, doença pulmonar, distúrbio imunológico, insuficiência renal	Gravidade da fase aguda, porém, o risco foi semelhante ao da população geral, que incluiu polifarmácia e gravidade da fase aguda.

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFECÇÃO	FATORES DE RISCO
Diem et al. 2022,	coorte retrospectiva	RT-PCR, sorologia	42	6 meses	HAS, síndrome metabólica, depressão, AVC, doença autoimune, esclerose múltipla, Síndrome de Guillain-Barré, asma	Não deixa claro. Cita sexo feminino para fadiga mental.
Fernández-de-las-Peñas ³ et al., 2022, Espanha	coorte multicêntrica	RT-PCR, swab nasofaríngeo ou oral e achados radiológicos	1.969	>8 meses	DM, asma, DPOC, alteração musculoesquelética, doença cardíaca e reumatológica e outras doenças	sexo feminino associado a ≥ 3 sintomas pós-COVID, fadiga, dispneia, dor, perda de cabelo, problemas oculares, depressão, piora da qualidade do sono e transtorno de humor
Steinbeis et al., 2022, Alemanha	coorte	RT-PCR	135	12 meses	DM, DPOC, doença cardíaca crônica, doença renal crônica.	Fator de risco para desempenho reduzido no TCPE em 12 meses pós-COVID-19 foi tratamento invasivo e >25 pontos no SGRQ
Kingery et al., 2022, EUA	coorte observacional retrospectivo	RT-PCR	530	1 ano	HAS, DAC, IC, DPOC, doença pulmonar intersticial (DPI), asma, tabagismo, HIV+, câncer, transplantados, doença hepática	Sexo feminino, uso de ventilação mecânica, HIV+; Idade e outros ; Histórico de AVC, asiáticos e gestantes tendem a menor risco.

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Amorim et al., 2022	coorte prospectiva	RT-PCR	780	3 meses	DM, HAS, doença cardiovascular, pulmonar, hepática, câncer	Número de sintomas durante fase aguda;
Li, Dapeng ² et al., 2022, China	coorte prospectivo	RT-PCR	155 receptores de transplante renal funcionantes	2 anos	Hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, infecção por Hepatite B, câncer	*Idade, sexo, IMC e gravidade da doença foram associadas ao estado de saúde dois anos após a infecção Obs: única info que achei semelhante aos fatores de risco
Martin-Loeches et al., 2022, Espanha	coorte prospectivo multicêntrico	RT-PCR	991 (78,9%), sendo que 731 (73,8%) pacientes desenvolveram sintomas persistentes	3 meses	HAS, DPOC, asma, DRC, cirrose, insuficiência hepática leve, doenças gastrointestinais, doenças endócrinas, obesidade, DM, doença hematológica, câncer, transplantados, HIV, tabagismo, alcoolismo	Sexo feminino, duração da internação na UTI, desenvolvimento de pneumonia adquirida em UTI e SDRA foram todos fatores independentes para problemas de saúde persistentes pós-COVID-19

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Spinicci et al., 2022, Itália	coorte	RT-PCR	428 325 relatou pelo menos um sintoma persistente, 154 e 92 relataram mais de dois ou três sintomas persistentes, respectivamente	12 meses	HAS, DPOC, DAC, DM, DRC, obesidade	aumentar o suporte de oxigênio, o uso de imunossuppressores e sexo feminino foram associados a um risco maior de sintomas prolongados de COVID
Cervia et al., 2022,	coorte multicêntrica	RT-PCR	175 com COVID-19 e 40 controles saudáveis sem sintomas agudos ou infecção prévia pelo SARS-CoV-2	6 meses	HAS, DM, doença cardiovascular, pulmonar, asma brônquica, doença renal, câncer, imunossupressão	Nível de IgM e IgG3, combinada com histórico para asma e 5 sintomas durante infecção aguda, história de doença pulmonar (principalmente asma brônquica); COVID-19 grave, idade, hospitalização e aumento de marcadores inflamatórios
Pływaczewska-Jakubowska et al., 2022, Polônia	transversal	RT-PCR ou teste de antígeno	1847 não hospitalizados	1 ano e 8 meses (maio de 2020 a janeiro de 2022)	HAS, DM, dislipidemia, DAC, infarto do miocárdio, tromboembolismo venoso, DPOC, asma, tabagismo	sexo feminino, história de infarto do miocárdio, asma e gravidade dos sintomas na fase aguda da doença

Apêndice 3. Continuação do quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFECCÃO	FATORES DE RISCO
Lima et al., 2023, Portugal	coorte retrospectiva	RT-PCR	237 pacientes de 0 a 18 anos	24 semanas	obesidade, doenças respiratórias, renais, hemato-oncológicas, gastrointestinais, neurológicas, metabólicas, cardíacas, anormalidade cromossômica, imunossupressão ou condição autoimune	comorbidade pré-existent e obesidade foram fatores de risco para sintomas persistentes, sendo os asolesscente o grupo de maior risco
Alghamdi et al., 2022, Arábia Saudita	coorte retrospectiva	RT-PCR	504	5 meses	asma, HAS, DM, obesidade, tabagismo, DPOC, doença hepática, autoimune, hematológica, neurológica, dislipidemia, imunossupressão	sexo feminino, ≥ 3 comorbidades, uso de esteróides, pacientes com congestão nasal e depressão durante a fase aguda
Pérez-González et al., 2022, Espanha	coorte prospectiva	RT- PCR	248	6 meses	obesidade, HAS, DM, asma, doença cardíaca isquêmica crônica, DPOC, câncer, HIV, DRC, cirrose hepática	DPOC, sexo feminino e consumo de tabaco
Sugiyama et al., 2022, Japão	transversal	não específica	127	não específica	HAS, DM, DPOC, câncer, doenças cerebrovasculares	idade avançada; sexo, gravidade da COVID-19, tabagismo e comorbidade não foram significativamente associados às sequelas
AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFECCÃO	FATORES DE RISCO

Adler et al., 2023, Israel	transversal	RT-PCR	3240 crianças entre 5 a 18 anos (1148 e 2092 com/sem histórico de de infecção por SARS-CoV-2, respectivamente)	não específica	DM, asma,doença inflamatória/imune, depressão/ansiedade, doença oncológica	a prevalência de sintomas prolongados de COVID-19 em crianças com histórico de infecção por SARS-CoV-2 pode ser maior e mais prevalente em adolescentes do que em crianças pequenas
Tleyjeh et al., 2022, Arábia Saudita	coorte	RT-PCR	222 hospitalizados	tempo médio de acompanhamento foi de 122 dias	dislipidemia, DM, HAS, doença cardíaca, doença renal, doença pulmonar	sexo feminino, comorbidades pré-existentes ou alta gravidade da doença agudar por COVID-19 tiveram maior probabilidade de estar associados a piores resultados funcionais
Ahmad et al., 2023, Suécia	coorte prospectiva multicêntrica	RT-PCR	434, sendo os hospitalizados >18 anos e os não hospitalizados > 15 anos	6 meses	Obesidade, DM, HAS, doença cardiovascular, DPOC, asma, doença autoimune, imunocomprometido, câncer, tabagismo	Hospitalização e sexo feminino; hospitalização associada a sintomas neuropsiquiátricos, como memória prejudicada, fadiga mental, dificuldade de encontrar palavras, dificuldade de concentração, ataque de pânico e cefaléia; Hospitalização foi fator de risco para dispneia (mMRC >1) e fadiga física.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Pujari et al., 2021, Índia	coorte prospectiva	RT-PCR ou teste rápido de antígeno	94 PVHIV	3 meses	HIV+	Doença moderada e grave, uso de esteróides e CD4 mais próximas da triagem
Chudzik et al., 2022, Polônia	corte	RT-PCR e contra-prova teste de antígeno	2.218	3 meses	HAS, dislipidemia, DM, obesidade, DAC, IC, tromboembolismo venoso, asma, DPOC,	sexo feminino, COVID-19 grave, dispneia, dor torácica, artralgia e fadiga crônica (também contribuíram para nevoa cerebral e fadiga crônica)
Peters et al., 2022, Alemanha	transversal	RT-PCR	2.053 trabalhadores da área da saúde (enfermagem, medicina, limpeza, serviço social, administrativo, outros), dos quais 1406 (72,8%) se enquadraram tendo Síndrome Pós-COVID-19	não especifica	Tabagismo, obesidade	idade avançada, sexo feminino, doença prévia, sintomatologia grave na fase aguda, atendimento ambulatorial; a qualidade de vida e trabalho prejudicados, com necessidade de reabilitação
AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Xie et al., EUA	coorte	RT-PCR	56.340 participantes, sendo 9.217 no grupo nirmatrelvir e 47.123 no grupo controle	5 meses	tabagismo, alcoolismo, câncer, DPOC, demência, DM, dislipidemia, disfunção imunológica	Nirmatrelvir em até 5 dias após teste positivo foi associado a risco reduzido de morte pós-aguda, persistência de sintomas em não vacinados e vacinados, infectados.
Ko et al., França	coorte prospectiva	RT-PCR	316 previamente	10 meses	DM, tabagismo,	sexo feminino, HAS,

			hospitalizados		doença cardiovascular, IRC, câncer, doenças hepáticas, neurológicas e imunocomprometidos	número de sintomas na fase aguda
Yelin et al., 2022, Israel, Suíça, Espanha e Itália	coorte multicêntrica	RT-PCR	1.027 indivíduos sintomáticos	11 meses	Obesidade, tabagismo, DM, HAS, doença pulmonar, doença cardíaca,	Não afere diretamente fatores de risco, mas avalia em padrões de resposta à infecção. Ex.: padrão pulmonar foi associado à doença pulmonar prévia
Aranda et al., 2022, Espanha	coorte prospectiva multicêntrica	RT-PCR	150 pacientes randomizados de uma amostra de 1904,	12 meses	Tabagismo, HAS, DM, dislipidemia, fibrilação atrial, IC, DRC, doença respiratória crônica, asma, doença vascular periférica, AVE, câncer, demência, imunossuprimidos, transplantado renal	Sexo feminino, DPOC e tabagismo foram fatores de risco para dispneia persistente
Ghosn et al., 2021, França	coorte prospectiva	testado virologicamente	1.137	6 meses	Doença cardíaca crônica, DRC, câncer, doença hepática, doença pulmonar crônica, obesidade, DM, HAS	Presença de ≥ 3 sintomas no mês 6 pós infecção foi associado ao sexo feminino, ter ≥ 3 sintomas na admissão e internação em UTI na fase aguda; Idade e ter ≥ 2 comorbidades não foi associado.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Asadi-Pooya et al., 2021, Irã	coorte retrospectivo	RT-PCR	4.681 adultos com 18 anos ou mais que foram encaminhados e admitidos em unidades de saúde em toda a província de Fars (Irã)	não específica	1105 e 661 participantes com síndrome de COVID longo e sem sintomas crônicos, respectivamente, possuíam problemas médicos crônicos pré-existent, incluindo doenças renais, hepáticas, cardíacas ou neurológicas, DM, câncer, HAS e doenças pulmonares (autodeclaradas)	A síndrome de COVID longo tem associações significativas com sexo feminino, sintomas respiratórios no início e gravidade da doença (tempo de internação)
Banic et al., 2022, Croácia	transversal	RT-PCR	261 pacientes que foram examinados no ambulatório de COVID-19 e enfermagem de internação na Clínica de Doenças Respiratórias Jordanovac, Centro Hospitalar Universitário de Zagreb	4 semanas a 8 meses após o início da COVID-19 aguda	HAS, DM2, câncer, DAC, fibrilação atrial, transplantados, DRC, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, DPOC, asma, câncer de pulmão, bronquiectasia, sarcoidose, doença pulmonar intersticial, fibrose cística, tuberculose pulmonar ativa	Sexo feminino e necessidade de oxigenoterapia durante a doença aguda predisõem a uma COVID prolongada mais grave. HAS e doença maligna ativa foram independentemente associadas à maior comprometimento funcional em COVID longo. A doença pulmonar preexistente não foi associada e a gravidade da doença não representou um risco para o desenvolvimento de COVID longo mais grave.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Baris et al., 2022, Turquia	coorte multicêntrico	teste de amplificação de ácido nucleico positivo ou teste de detecção rápida de antígeno positivo	504 pacientes com mais de 18 anos que foram acompanhados e tratados na primeira onda da pandemia de COVID-19	1 ano	HAS, asma, DM, aterosclerose, DPOC, bronquiectasia, insuficiência cardíaca congestiva, DRC, doenças cerebrovasculares, doença pulmonar intersticial, câncer, doença reumatológica	Internação, presença de pneumonia no diagnóstico inicial, presença de comorbidade (especialmente aterosclerose, DPOC e bronquiectasia) e história de internação no pronto-socorro no período pós-COVID estiveram associadas à presença dos sintomas em longo prazo.
Björnell et al., 2023, Suécia	coorte prospectivo	RT-PCR	337 pacientes não hospitalizados com idade ≥ 15 anos e pacientes hospitalizados com idade ≥ 18 anos	3 a 6 meses	HAS, DPOC, asma, doenças cardiovasculares, doença autoimune, DM, tumor/câncer, doença renal	O fator de risco mais importante para o desenvolvimento de comprometimento a longo prazo da função pulmonar e sintomas remanescentes de falta de ar é o COVID-19 grave com necessidade de hospitalização
Cazé et al., 2023, Brasil	coorte	RT-PCR em swab nasofaríngeo	812 participantes ≥ 15 anos, sendo 412 positivos para COVID-19 e outros 402 negativos para COVID-19.	8 meses	diabetes, doença pulmonar crônica, cardiopatia, obesidade	>50 anos, ≥ 5 sintomas na fase aguda e sexo feminino

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Oliveira et al., 2022, Brasil	transversal	RT-PCR em swab nasofaríngeo	439 indivíduos ≥ 18 anos egressos de um hospital público de doenças infecciosas de Belo Horizonte, Minas Gerais	entre 2 e 12 meses	HAS, obesidade, DM, DPOC, asma, tabagismo atual, alcoolismo, DRC, HIV	Os pacientes que desenvolveram COVID longo eram mais jovens, tiveram tempos mais longos desde o início dos sintomas até a hospitalização e tiveram internações mais longas. Disgeusia e admissão na UTI foram independentemente associados à presença de COVID longo
Emecen et al., 2023, Turquia	coorte prospectivo	RT-PCR	5.610 ≥ 18 anos	6 meses	HAS, DM, DAC, asma, doença reumatológica, malignidade, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, doença cerebrovascular, demência, epilepsia, cirrose, arritmia, doença de Parkinson	A faixa etária de 35 a 44 anos, o grupo de 45 a 54 anos e o grupo de 55 a 64 anos tiveram um risco maior de relatar sintomas em comparação com a faixa etária de 18-24 anos. Sexo feminino, situação econômica ruim, tabagismo atual, aumento do número de condições de saúde subjacentes (≥ 3 condições) aumento do número de sintomas iniciais (> 5 sintomas) e cuidados na UTI foram positivamente associados ao relato de sintomas em 6 meses. Além disso, aqueles que eram totalmente

						vacinados eram menos propensos do que os não vacinados a relatar sintomas.
AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Hossain et al., 2021, Bangladesh	coorte	RT-PCR	2.198	8 meses	HAS, DM, doença pulmonar, cardíaca ou renal	sexo feminino, gravidade da COVID-19, uma ou mais comorbidades, ser profissional de saúde ou de linha de frente (policiais, dona de casa funcionários do setor privado), grupo sanguíneo com fator rh positivo e limitações funcionais anteriores
Whitaker et al., 2022, Inglaterra	coorte	RT-PCR	Estudo REACT-2 rodadas 3 a 5 com 508.707 participantes e a rodada 6 de uma pesquisa em comunidade inglesa com 97.717 indivíduos	Sem clareza	Sem clareza	Sexo feminino, idade, sobrepeso, obesidade, tabagismo, vaping, carcerário?, ser profissional de saúde, baixa renda familiar, trabalhadores domésticos e hospitalização.
Kahlert et al., 2023, Suíça	transversal multicêntrico	RT-PCR ou teste rápido de antígeno	2.912 profissionais de saúde (1.685 infectados por SARS-CoV-2 e 1.227 não infectados)	os participantes foram acompanhados prospectivamente entre julho/agosto de 2020 e maio/junho de 2022 com questionários	Divide apenas em: qualquer comorbidade, alergia a pólen e outras comorbidades	Infecção prévia com variantes pré-Omicron foi o fator de risco mais forte para sintomas de PASC. Os sintomas de PASC foram significativamente mais frequentes após a infecção do tipo selvagem, após

						Alfa/Delta e após infecções por Omicron BA.1.
AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Seery, 2023, Argentina	coorte	RT-PCR	639 crianças e adolescentes, entre 1 e 17 anos, e 577 crianças sem COVID-19, sendo todas não vacinadas	>3 meses	obesidade, desnutrição, câncer, diabetes, desordens genéticas, imunodeficiência, prematuros, doença respiratória, cardíaca, renal, neurológica	Idade, ser sintomático e possuir comorbidades
Kim et al., 2022, Coreia	coorte prospectiva	RT-PCR	241	12 meses		
Moreno-Pérez et al., 2021, país não especificado.	coorte prospectiva	PCR ou soroconversão subsequente	267	2-3 meses	HAS, DM, obesidade, doença cardiovascular, doença respiratória crônica, imunossupressão	Nenhuma característica clínica inicial foi preditor independente;
Lapa et al., 2023, Brasil	coorte	RT-PCR	400 pacientes internados com COVID-19 moderada ou grave em um hospital público de referência em Brasília, Distrito Federal	3-6 meses	HAS, DM, obesidade, hipercolesterolemia, hipotireoidismo, tabagismo	O sexo feminino foi o principal fator associado à PCS, em 3 e 6 meses após a alta hospitalar. Após 3 meses de alta revelou uma associação de PCS com hipercolesterolemia, e após 6 meses, com obesidade e com a posição prona. O estudo confirmou a alta prevalência de PCS após 3 e 6 meses de alta.

AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO
Peguín et al, 2021, Itália	coorte prospectiva bidirecional	RT-PCR	599	6 meses	HAS, obesidade, DM, doença respiratória crônica, doença cardiovascular, doença hepática, transtorno psiquiátrico, IC	Presença de IgG, sexo feminino, número de sintomas na fase aguda e internação em UTI
Strahm et al., 2022, Suíça	coorte multicêntrica prospectiva	RT-PCR ou teste rápido de antígeno	3.334 profissionais de saúde (com NPS positivo, soropositivos sem NPS positivo (infecções presumivelmente assintomáticas/pouco sintomáticas) e controles negativos)	4 semanas	não específica	A gravidade da doença aguda é o principal preditor de COVID longo. Profissionais da saúde soropositivos para SARS-CoV-2 sem NPS positivo são apenas levemente afetados por COVID longo.
Stromberg et al., 2022, EUA	coorte	RT-PCR	50 (9 não infectados, 20 leves, 12 moderados e 9 graves)	6 meses, com a opção de consentir até um ano de acompanhamento	DPOC, DM, HAS, asma, doença hepática (não especificada)	A depleção no estágio inicial de recuperação de ácido γ -linolênico (GLA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) foi associada ao desenvolvimento de PASC.
AUTOR, ANO, PAÍS	ESTUDO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AMOSTRA (n=)	FOLLOW-UP	CONDIÇÃO PRÉ-INFEÇÃO	FATORES DE RISCO

Subramanian et al., 2022, Reino Unido	coorte retrospectivo	RT-PCR ou teste de antígeno	486.149 com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e 1.944.580 adultos pareados pelo escore de propensão sem evidência registrada de infecção	mínimo de 12 semanas	depressão, ansiedade, asma, eczema, rinite alérgica, HAS, enxaqueca osteoartrite, fratura por fragilidade, arritmias, tabagismo	Sexo feminino, pertencer a uma minoria étnica, privação socioeconômica, tabagismo, obesidade foram considerados fatores de risco para a coorte de pacientes infectados.
Xu et al., 2023, EUA	coorte		1ª coorte com 51.919 com teste positivo para COVID-19; um grupo de controle não infectado com 2.647.654 e um grupo controle histórico com 2.539.941 participantes	1 ano	Todos os participantes estavam livres da dislipidemia antes da infecção pelo SARS-CoV-2. Obesidade, doença cardiovascular, DM, tabagismo.	Sugere risco aumentado para dislipidemia incidente em 1 ano.
Yang et al., 2022, China	coorte	não específica	1.864 sobreviventes de COVID-19 hospitalizados	2 anos	HAS, DM, doenças cardiovasculares, doença hepática crônica, doença cerebrovascular, DRC. DPOC	Pacientes com doença grave durante a hospitalização, especialmente internação na UTI

Fonte: autores, 2023.