

## SERVIÇO DE PRODUÇÃO DE EVIDÊNCIAS PARA APOIO À TOMADA DE DECISÃO

### Incidência e fatores de risco para condições pós-covid no contexto brasileiro: Revisão Sistemática Rápida

Data: 25 de julho de 2023

#### O QUE SABEMOS ATÉ O MOMENTO

- A condição pós-covid é caracterizada por sintomas persistentes que ocorrem após a fase aguda da infecção por covid-19.
- No Brasil, estudos estão sendo conduzidos para estimar a incidência e os fatores de risco para a condição pós-covid entre os brasileiros que se recuperaram da infecção.
- Foram encontrados três artigos que investigaram incidência de complicações pós-covid.
- Há necessidade de estudos com rigor metodológico, conduzidos no contexto brasileiro, a fim de obter evidências robustas sobre a incidência e fatores de risco para condições pós-covid.

#### RESUMO

##### O que é a condição pós-covid?

- A condição pós-covid, também conhecida como covid longa ou síndrome pós-covid, abrange uma variedade de sintomas e complicações que persistem após a fase aguda da infecção por covid-19, podendo durar semanas ou meses após a recuperação inicial. Os sintomas podem variar de leves a graves e incluem fadiga persistente, dispneia, dores nas articulações e músculos, dor de cabeça, nevoeiro mental, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, palpitações cardíacas e perda de olfato ou paladar. Esses sintomas podem afetar pessoas de todas as idades, independentemente da gravidade inicial da infecção. Mesmo aqueles com infecção inicial leve ou assintomática podem desenvolver sintomas prolongados.

##### O que foi investigado?

- A incidência e os fatores de risco para o desenvolvimento da condição pós-covid no contexto brasileiro.

### Como foi feito?

- Foi realizada uma revisão sistemática rápida sobre a incidência e fatores de risco de condições pós-covid no contexto brasileiro. Foi realizada busca estruturada, em **19 de junho de 2023**, nas bases de dados PubMed, Embase, BVS, *Clinical Trials* e Epistemonikos. A etapa de leitura de título e resumo dos estudos identificados nas buscas foi realizada por quatro autoras, e a seleção por leitura do texto completo, extração dos dados e avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por três autoras. Em todas as etapas, no caso de conflitos, esses foram resolvidos por consenso entre as autoras.
- A análise de viés foi feita usando a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*.

### O que foi encontrado?

- Das 372 referências triadas, **três** atenderam aos critérios de inclusão e seguiram para categorização dos dados.
- Entre os estudos incluídos **2** foram classificados como prospectivos e apenas **1** foi considerado retrospectivo, o tamanho da amostra variou entre 88 e 565 pacientes, a idade média variou entre 35,5 e 61,1 anos. Ao avaliar a distribuição no território nacional, 2 estudos foram realizados na região sudeste e 1 na região sul.
- A partir dos resultados encontrados nos estudos incluídos foi realizada uma categorização, **a saber sexo, Índice de Massa Corporal, dispneia e fadiga**.
- Ser do **sexo feminino foi fator preditor para risco**, nos estudos que investigaram essa característica.
- Todos os estudos investigaram a obesidade através do Índice de Massa Corporal, dois estudos encontraram **relação de fator de risco da obesidade e as condições pós-covid** investigadas, apenas um estudo não encontrou a referida associação.
- Dois estudos investigaram a dispneia, um estudo avaliou a **relação com a limitação do estado funcional, porém não houve significância estatística**; o outro considerou como fatores preditivos para a dispneia, a idade e a obesidade, ao avaliar a **idade** ser mais jovem se comportou como **fator de proteção** e a **obesidade** foi associada como um **fator de risco**.

- Dois estudos investigaram a fadiga como condição pós-covid, um estudo encontrou uma **relação de risco entre a funcionalidade** e fadiga, já os resultados do outro estudo indicaram que **o sexo e a obesidade são fatores de risco**.

#### Quão confiáveis são esses achados?

- Foi utilizada a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*, de acordo com esta ferramenta de análise de risco de viés para estudos de coorte, os três estudos foram classificados com **qualidade moderada**. Apesar desta classificação na qualidade dos estudos incluídos, os resultados devem ser interpretados com cautela para a tomada de decisão, visto que todos os estudos apresentaram problemas na seleção da coorte não exposta e na demonstração de ausência do desfecho de interesse no início do estudo.

Este estudo tem caráter meramente informativo e não representa recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a questão em epígrafe.

#### ► ÁREA TÉCNICA DEMANDANTE

Solicitação da Coordenação-Geral de Vigilância das Síndromes Gripais (CGVDI/DPNI/SVSA/MS) para analisar a incidência da condição pós-covid no mundo, frente a necessidade de implementar uma possível vigilância de condições pós-covid no Brasil, baseada na experiência de outros países com alta carga de covid-19.

#### ► CONTEXTO

A pandemia de covid-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, tem afetado milhões de pessoas em todo o mundo [1]. À medida que mais pacientes se recuperam da infecção aguda, surgem preocupações crescentes sobre os efeitos a longo prazo da doença, conhecidos como condição pós-covid. A condição pós-covid refere-se a uma variedade de sintomas e complicações que persistem após a recuperação inicial da infecção aguda [2,3]. Estudos têm relatado uma ampla gama de manifestações clínicas em pacientes pós-covid,

incluindo fadiga persistente, dispneia, dor musculoesquelética, distúrbios cognitivos, distúrbios de humor e muitos outros [2,4].

No Brasil, estudos estão sendo conduzidos para estimar a incidência e os fatores de risco para a condição pós-covid entre os brasileiros que se recuperaram da infecção. O Ministério da Saúde busca elaborar diretrizes para diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequado desses pacientes, enquanto profissionais de saúde fornecem suporte e cuidados multidisciplinares.

Compreender a incidência e identificar os fatores de risco associados à condição pós-covid no Brasil é de suma importância para fornecer cuidados adequados aos pacientes e desenvolver estratégias de prevenção e manejo eficazes. Embora vários estudos tenham sido publicados sobre o tema, são necessários estudos metodologicamente rigorosos com o intuito de produzir evidências mais robustas sobre as condições pós-covid, considerando o contexto brasileiro. O objetivo desta revisão sistemática rápida é identificar os principais achados sobre incidência e fatores de risco para condições pós-covid no contexto brasileiro.

## ► MÉTODOS

### Pergunta de Pesquisa

Qual a incidência de condições pós-covid e os fatores de risco associados no contexto brasileiro? (Quadro 1).

**Quadro 1.** Pergunta de pesquisa estruturada em acrônimo PECO.

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>P</b> População de interesse | Brasileiros sobreviventes da covid-19 diagnosticados laboratorialmente e/ou clinicamente. Condição pós-covid foi definida como sequelas e efeitos tardios, covid-19 infecção antiga, efeito residual de covid-19, efeito tardio de covid-19, sequela de covid-19, síndrome pós-covid-19, pós-covid-19 [5]. |
| <b>E</b> Exposição              | Covid-19   |
| <b>C</b> Controle               | Não expostos   |
| <b>O</b> Outcomes/desfecho      | Incidência da condição pós-covid e dos fatores de risco associados   |

### Delineamento e protocolo

Foi realizada uma Revisão Sistemática Rápida, que possui características metodológicas semelhantes às Revisões Sistemáticas Tradicionais, mas adota atalhos metodológicos para viabilizar o seu uso para informar processos decisórios em saúde em tempo oportuno. A Revisão Sistemática Rápida serve para indicar a melhor evidência disponível sobre um determinado tópico. Esse tipo de estudo também auxilia na identificação de lacunas de evidência e na priorização de temas de pesquisa [6-8]. O protocolo do estudo foi elaborado prospectivamente pelas revisoras e validado pelos demandantes do estudo e está disponível para consulta via solicitação aos autores.

### **Crítérios de elegibilidade**

Foram elegíveis estudos de coorte que apresentassem dados de incidência de condições pós-covid na população brasileira. Foram excluídas populações específicas como estudos realizados apenas em indígenas, gestantes etc. Os artigos foram excluídos se (a) seguimento inferior a 12 semanas ou com seguimento pouco claro, (b) o desenho do estudo fosse transversal, (c) medida de associação não estava disponível, (d) artigo de texto completo indisponível.

### **Fontes de informação e estratégias de busca**

Foi realizada busca estruturada, em **19 de junho de 2023**, nas bases de dados PubMed, Embase, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Clinical Trials* e Epistemonikos. A estratégia inicial foi construída no PubMed, utilizando a estrutura PECO (população de interesse, exposição, controle e *outcomes*/desfechos) e, posteriormente, adaptada para as demais bases. Foram utilizados os vocabulários controlados DeCS/MeSH, seus respectivos sinônimos e não controlado para a elaboração das estratégias de busca (**Apêndice 1**).

### **Seleção dos estudos e coleta dos dados**

O procedimento de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas dentro da plataforma Rayyan [9]. Na primeira etapa, após remoção das duplicatas, quatro revisoras avaliaram todos os títulos e resumos obtidos pelas buscas. Os textos completos das referências consideradas como "potencialmente elegíveis" foram avaliados por três das revisoras para confirmar sua elegibilidade. Os estudos excluídos durante a segunda etapa foram identificados juntamente com as razões para a exclusão (**Apêndice 2**). Em seguida, três revisoras realizaram individualmente a extração dos seguintes dados: autor e ano de publicação, região geográfica de realização do estudo, delineamento do estudo, população de interesse, tipo de diagnóstico para covid-19, contexto, instrumento para coleta dos dados, definição usada para condição pós-covid, incidência, fatores de

risco apresentados pelo estudo, tempo de seguimento. Em ambas as etapas, no caso de conflitos, esses foram resolvidos por consenso entre as autoras.

### **Avaliação da qualidade metodológica e/ou risco de viés**

Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi utilizada a ferramenta *Newcastle-Ottawa* [10]. A ferramenta inclui três seções sobre seleção, comparabilidade e resultados, e oito itens, a seguir: (1) representatividade da coorte exposta, (2) seleção da coorte não-exposta, (3) determinação da exposição, (4) demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo, (5) comparabilidade de coortes com base no projeto ou análise controlada para fatores de confusão, (6) avaliação do resultado, (7) acompanhamento longo o suficiente para que os resultados ocorressem e (8) adequação do acompanhamento de coortes. A pontuação total foi de 9 estrelas. A avaliação da qualidade foi realizada de forma individual por três revisoras. Em caso de dúvidas, a classificação foi feita por meio de discussão.

### **Análise dos dados e apresentação dos resultados**

Os resultados foram apresentados de modo narrativo por meio de quadros, resumindo os principais achados para cada desfecho.

## **▶ RESULTADOS**

### **Busca**

Após a consulta nas bases de dados eletrônicas, **407** referências foram identificadas. Após a remoção de duplicadas, **372** referências foram triadas por título e resumo. Das referências triadas, **três** estudos atenderam aos critérios de inclusão [11-13]. O fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos incluídos está apresentado no **Apêndice 3**.

### **Síntese de resultados**

Entre os estudos incluídos, **2** foram classificados como prospectivos [11,13] e apenas **1** foi considerado retrospectivo [12], o tamanho da amostra variou entre 88 e 565 pacientes, a idade média variou entre 35,5 e 61,1 anos, e, ao avaliar a distribuição no território nacional, 2 estudos foram realizados na região sudeste [12,13] e 1 na região sul [11]. O período de coleta de dados compreendeu os anos de 2020 a 2022, com o tempo de acompanhamento variando entre 10 e 12 meses. Apenas um estudo definiu o conceito de condição pós-covid [12], outro estudo considerou alguns sintomas [13]. Ademais, todos os estudos foram realizados a partir da

população que compareceu aos hospitais (linha de base) e o seguimento foi realizado após a alta hospitalar, por telefone ou em consultas de acompanhamento (seguimento).

### **Condições pós-Covid-19**

Dois estudos apresentaram uma incidência das condições pós-covid, em ambos mais de 40% da amostra investigada apresentou alguma condição [11,13]. Um dos artigos não apresentou uma incidência geral para as condições pós-covid [12].

O estudo de Laskovski et al. (2023) [11], considerou como condições pós-covid os seguintes sinais e sintomas: perda de memória, melancolia, anosmia, dor no corpo, ageusia, dor de cabeça, tosse e limitações funcionais. O artigo de Visconti et al. (2022) [13] avaliou as condições de saúde pós-covid a partir da presença de dispneia, fadiga, mialgia, fraqueza muscular, artralgia, ansiedade, dor no peito, dor de cabeça e tosse [13]. Para Nakayama et al., (2022) [12], as condições foram classificadas em musculares, hematológicas, dermatológicas, renais, neuropsiquiátricas e sequelas pulmonares.

Todos os participantes do estudo apresentaram um diagnóstico de covid-19, através de testes laboratoriais como RT-PCR ou tomografia computadorizada para a definição da exposição.

### **Sexo**

Dois estudos investigaram o **sexo feminino** como um **fator preditor para risco**, ambos apresentaram um risco aumentado para as mulheres, Nakayma et al. (2022) encontraram que as mulheres possuem uma chance de ter alguma condição pós-covid 67% maior quando comparado aos homens (odds ratio [OR]: 1,67; intervalo de confiança de 95% [IC95%:0,181–0,851, p: 0,003] [12], já o estudo conduzido por Laskovski et al., 2023 [11] indica que as mulheres têm 8 vezes mais chance de ter algum condição pós-covid quando comparadas aos homens na análise ajustada (OR: 8,31; IC95%: 1,90; 36,01; p: 0,005). Já os resultados de Visconti et al. (2022) consideraram o sexo feminino como preditor de risco para dispneia, fadiga e limitação em atividades da vida diária, apenas para a fadiga o sexo feminino se comportou como fator de risco, sendo que as mulheres apresentaram 2,28 mais riscos de desenvolverem fadiga quando comparado aos homens (razão de risco [RR]: 2,28; IC95%: 1,13 a 4,63; p: 0,014) [13].

### **Índice de Massa Corporal**

Três estudos apresentaram a incidência de obesidade, avaliada por meio do Índice de Massa Corporal (IMC), como uma das condições pós-covid.

O estudo de Laskovski et al. (2023) [11] apresentou uma incidência de obesidade em 27,9% dos indivíduos avaliados, sendo uma das condições mais frequentes, porém não foi associada significativamente com limitação do estado funcional após um ano ( $p: 0,54$ ). Visconti et al., 2022 [13] encontraram resultados semelhantes. A incidência de obesidade foi observada em 20,5% dos indivíduos. Na análise univariada, pessoas com obesidade tiveram 2,04 mais riscos de desenvolverem dispneia em 12 meses (RR: 2,04; IC 95%: 1,16; 3,60;  $p: 0,02$ ) quando comparadas a pessoas com peso adequado. Não foi determinado ajuste multivariado para essa associação. Para Nakayama et al. (2022) [12], a obesidade foi associada a uma chance 2,45 vezes maior (IC 95%: 0,44; 1,34;  $p > 0,001$ ) de apresentar sintomas persistentes, entretanto em algum momento a diferença entre os grupos para o desfecho poderá ser igual.

### **Dispneia**

Apenas dois estudos investigaram a dispneia, o estudo de Laskovski et al. (2023) [11] encontrou uma incidência de 18,6% e 33,0% no estudo de Visconti et al. (2022) [13], após um ano de seguimento dos participantes.

O trabalho de Laskovski et al. (2023) [11] realizou uma análise ajustada para a dispneia após um ano do diagnóstico de covid-19 relacionada a limitação do estado funcional, porém não houve significância estatística (OR: 4,00; IC95%: 0,79; 20,91;  $p: 0,09$ ). Na coorte conduzida por Visconti et al. (2022) foram considerados como fatores preditivos para a dispneia, a idade e a obesidade; ao avaliar a idade, ser mais jovem se comportou como fator de proteção, a população mais jovem apresentou 8% menos risco de desenvolver dispneia, quando comparada a população mais idosa (RR: 0,92; IC95%: 0,86; 0,99;  $p: 0,02$ ), e a obesidade foi associada a dispneia como um fator de risco, ou seja, as pessoas obesas apresentaram 2 vezes mais risco de ter dispneia quando comparado a população com peso adequado (RR: 2,04; IC95%: 1,16; 3,60;  $p: 0,022$ ).

### **Fadiga**

Dois estudos investigaram a fadiga como condição pós-covid, Laskovski et al. (2023) [11] encontraram uma incidência de fadiga em 60 (42,9%) após 12 meses de seguimento. Em relação à funcionalidade, pessoas com fadiga tiveram 6,0 vezes mais chance de apresentar limitações funcionais após um ano (OR: 6,01; IC95%: 1,82; 19,81;  $p: 0,003$ ).

No estudo de Visconti et al. (2022) [13], foi observada uma incidência de fadiga em 50% dos indivíduos na avaliação de dois meses e diminuiu para 31,8% aos 12 meses de seguimento. Após ajuste para as variáveis sexo e obesidade, foi observado que pessoas do sexo feminino tiveram 2,28 vezes mais risco de ter fadiga na avaliação de 12 meses (RR: 2,28; IC95%: 1,13; 4,63; p: 0,014) quando comparadas as pessoas do sexo masculino, assim como pessoas com obesidade apresentaram 1,06 vezes mais risco de ter fadiga quando comparadas a pessoas com peso adequado (RR: 1,06; IC95%: 0,51; 2,22 p: 0,877), indicando que o sexo e a obesidade são fatores de risco para fadiga.

### **Avaliação da Qualidade**

A Escala de *Newcastle-Ottawa* (NOS) foi utilizada para avaliar a qualidade e o risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática rápida. A escala avaliou três parâmetros de qualidade, ou seja, seleção, comparabilidade e resultado dividido em oito itens específicos. A pontuação máxima em NOS é 9 pontos. Qualquer pontuação  $\geq 7$  qualifica como alta qualidade com um baixo risco de viés, enquanto uma pontuação  $< 5$  é categorizada como de baixa qualidade com alto risco de viés inerente. Qualquer pontuação intermediária é classificada com qualidade moderada. A avaliação da qualidade do estudo foi conduzida de forma individual. Qualquer discrepância foi resolvida por uma discussão com a equipe que realizou a avaliação. Os resultados estão apresentados no **Quadro 3**.

**Quadro 2.** Síntese das características descritivas dos estudos incluídos (n=3).

| Autor, ano, região, delineamento do estudo, revista  | População do estudo, N° de participantes, idade e sexo   | Período de coleta dos dados, tempo de acompanhamento                        | Contexto (hospitalar ou não) | Definição utilizada para condição pós-covid-19 | Resultados   |
|--|--|---|------------------------------|--|--|
| Laskovski et al., 2023 [11]<br><br>Londrina, Paraná, Sul<br><br>Coorte prospectiva<br><br>Scientific Reports | Adultos não hospitalizados<br><br>Amostra:<br><br>140<br><br>Média de idade: 35,5 (variação: 27-46). | Outubro de 2020 a janeiro de 2022<br><br>Tempo de acompanhamento: 12 meses. | Não hospitalar               | Não apresentou.                                | <p><b>Incidência:</b><br/>           Condições pós-covid-19: 62 (44,30%)<br/>           Obesidade, IMC <math>\geq</math> 30: 39 (27,90%);<br/>           Perda de memória (13,6%)<br/>           Melancolia (8,6%)<br/>           Anosmia (7,9%)<br/>           Dor no corpo (7,1%)<br/>           Ageusia (7%)<br/>           Dor de cabeça (6,4%)<br/>           Tosse (3,6%)<br/>           Limitações funcionais 57 (40,7%)</p> <p><b>Fatores preditores na análise multivariada:</b><br/>           Sexo feminino: 103 (73,60%);<br/>           OR: 8,31 (IC95%: 1,90; 36,01); p: 0,005</p> <p>Dispneia: 26 (18,6%);<br/>           OR: 4,00 (IC95%: 0,79; 20,91); p: 0,09</p> <p>Fadiga: 60 (42,9%);</p> |

| Autor, ano, região, delineamento do estudo, revista   | População do estudo, N° de participantes, idade e sexo  | Período de coleta dos dados, tempo de acompanhamento  | Contexto (hospitalar ou não) | Definição utilizada para condição pós-covid-19  | Resultados   |
|---|---|---|------------------------------|---|--|
|   |   |   |                              |   | <p>OR: 6,01 (IC95%: 1,82; 19,81); p: 0,003</p> <p>Um sintoma persistente: 62 (44,3%);<br/>OR: 4,42 (IC95%: 1,45; 13,41); p&lt; 0,009</p>   |
| <p>Nakayama et al., 2022 [12]</p> <p>São Paulo, São Paulo, Sudeste</p> <p>Coorte retrospectiva</p> <p>SAGE Open Medicine: Sage Journals</p> | <p>Pacientes em alta hospitalar que foram hospitalizados com infecção grave ou crítica por COVID-19</p> <p>Amostra: 565</p> <p>Média de idade: 61,1 anos (variação: 19–103)</p> | <p>Março de 2020 a março de 2021</p> <p>Tempo de acompanhamento: 318 dias (desvio padrão: 54,3 dias).</p> | <p>Não hospitalar.</p>       | <p>Sintomas pós-covid persistentes foram definidos como sintomas presentes quatro semanas após o início dos sintomas iniciais após infecção recente por SARS-CoV-2; estes foram classificados como pulmonares (dispneia, tosse, necessidade de oxigênio domiciliar), musculares (fraqueza muscular, dores musculares), hematológicos (eventos tromboembólicos), neuropsiquiátricos (cefaleia, anosmia, disgeusia,</p> | <p><b>Incidência:</b></p> <p>Musculares: 138 (24,4%)<br/>Hematológicos: 36 (6,4%)<br/>Dermatológicos: 32 (5,7%)<br/>Renais: 17 (3,0%)<br/>Neuropsiquiátricos: 129 (22,8%)<br/>Sequelas pulmonares: 229 (27,1%)<br/>Readmissão hospitalar: 103 (18,2%)<br/>Sintoma persistente até o momento do contato da pesquisa: 179 (31,7%)<br/>Situação vacinal: 295 (52,2%) pacientes receberam pelo menos uma dose da vacina SARS-CoV-2.</p> <p><b>Análise univariada para manutenção de sintomas:</b><br/><u>Ventilação mecânica:</u> OR: 2,72 (IC95%:0,68; 1,39); p&lt;0,001.</p> |

| Autor, ano, região, delineamento do estudo, revista  | População do estudo, N° de participantes, idade e sexo  | Período de coleta dos dados, tempo de acompanhamento                      | Contexto (hospitalar ou não) | Definição utilizada para condição pós-covid-19  | Resultados   |
|--|---|---|------------------------------|---|--|
|  | Sexo biológico<br>Mulheres: 247 (43,7%)<br>Homens: 318 (56,3%)  |   |                              | comprometimento cognitivo, perda de memória, depressão, ansiedade, insônia), renais (diálise) e sequelas dermatológicas (erupção cutânea, queda de cabelo). | <u>Obesidade</u> : OR: 2,45 (IC95%:0,44; 1,34); p>0,001.<br><u>Sexo feminino</u> : OR: 1,67 (IC95%:0,181–0,85); p: 0,003.<br><u>Duração da hospitalização</u> : OR: 0,97 (IC95%:–0,042; 0,015); p<0,001.<br><u>Necessidade de terapia intensiva</u> : OR: 1,86 (IC95%:0,29; 0,95); p<0,001.  |
| Visconti et al., 2022 [13]<br><br>Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Sudeste<br><br>Coorte prospectiva<br><br>Revista Panamericana de Salud Pública | Pacientes hospitalizados<br><br>Amostra: 88<br><br>Média da idade: 60,5 anos (variação: 53–69).<br><br>Sexo biológico<br>Mulheres: 46 (52,3%) | Março de 2020 a janeiro de 2022<br><br>Tempo de acompanhamento: 12 meses. | Não hospitalar.              | Presença de um ou a combinação dos sintomas dispneia, fadiga e/ou limitações diárias.   | <b>Incidência:</b><br>Condições pós-covid: 43,2%<br>Comorbidades presentes: 82 (93,2%)<br>Diabetes: 28 (31,8%)<br>Hipertensão: 65 (73,9%)<br>Obesidade: 18 (20,5%)<br>Câncer: 12 (13,6%)<br>Doença Crônica Renal: 8 (9,1%)<br>Doença autoimune: 7 (8%)<br>Doença arterial coronariana: 10 (11,4%)<br>Arritmia: 9 (10,2%)<br>Asma: 5 (5,7%)<br>Doença pulmonar obstrutiva crônica: 5 (5,7%)<br>Doença pulmonar intersticial: 2 (2,3%) |

| Autor, ano, região, delineamento do estudo, revista | População do estudo, N° de participantes, idade e sexo | Período de coleta dos dados, tempo de acompanhamento | Contexto (hospitalar ou não) | Definição utilizada para condição pós-covid-19 | Resultados  |
|---|--|--|------------------------------|--|---|
|   |  |  |                              |  | <p><b>Análise univariada:</b></p> <p><u>Obesidade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispneia: RR: 2,04 (IC95%: 1,16; 3,60); p: 0,022.</li> <li>• Fadiga: RR: 1,06 (IC95%: 0,51; 2,22); p: 0,877.</li> <li>• Limitação em atividades diárias: RR: 1,21 (IC95%: 0,70; 2,07); p: 0,513.</li> </ul> <p><u>Sexo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispneia: RR: 1,49 (IC95%: 0,80; 2,79);</li> <li>• Fadiga: RR: 2,28 (IC95%: 1,13; 4,63); p: 0,014.</li> <li>• Limitação em atividades diárias: RR: 1,25 (IC95%: 0,77; 2,05); p: 0,357.</li> </ul> <p><b>Análise multivariada:</b></p> <p><u>Idade:</u></p> <p>Dispneia: RR: 0,92 (IC95%: 0,86; 0,99); p: 0,02.</p> |

IC: Intervalo de confiança; OR: *odds ration*; RR: risco relativo; IMC: Índice de Massa Corporal.

**Quadro 3.** Qualidade metodológica dos estudos incluídos avaliados pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)

| Autor, ano                  | Seleção (0- 4 estrelas)              |                               |                           |   | Comparabilidade (0-2 estrelas)  | Resultado (0-3 estrelas) |                                |                     | Score total                           |
|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---|---|--------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------------------|
|                             | Representatividade da coorte exposta | Seleção da coorte não exposta | Determinação da exposição | Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo | Comparabilidade de coortes com base no projeto ou análise controlada para fatores de confusão | Determinação do desfecho | Tempo de seguimento suficiente | Perda de Seguimento |                                       |
| Laskovski et al., 2023 [11] | *                                    | -                             | *                         | -   | **  | -                        | *                              | *                   | 6 estrelas<br>-<br>Qualidade moderada |
| Nakayama et al., 2022 [12]  | -                                    | -                             | *                         | -   | **  | -                        | *                              | *                   | 5 estrelas<br>-<br>Qualidade moderada |
| Visconti et al., 2022 [13]  | -                                    | -                             | *                         | -   | **  | *                        | *                              | *                   | 6 estrelas<br>-<br>Qualidade moderada |

Nota: Um estudo pode ser premiado com, no máximo, uma estrela para cada item dentro das categorias Seleção e Resultado. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria Comparabilidade. Estudos com uma pontuação total de sete ou mais estrelas são considerados estudos de alta qualidade, e aqueles abaixo de cinco são considerados estudos de baixa qualidade. Os demais, moderada qualidade.

## DISCUSSÃO

As condições pós-covid foram descritas a partir do prazo de 12 semanas ou mais após remissão da doença. Apenas três estudos identificados atenderam aos critérios de elegibilidade previamente definidos. Para todos os participantes foi realizada a confirmação diagnóstica da infecção prévia por covid-19. Foram identificados como principais **fatores de risco** para as condições pós-covid apresentar **IMC elevado** e ser do **sexo feminino**. Dispneia e fadiga foram os desfechos mais investigados para mensurar a condição de saúde pós-covid.

Os estudos incluídos na presente revisão sistemática rápida foram realizados nas regiões sul e sudeste do Brasil, demonstrando a falta de representatividade sobre a realidade de outras regiões do país em relação ao acesso aos serviços de saúde, a qualidade de vida, a implementação das políticas de saúde e afins. No contexto de situação geográfica, o Brasil possui uma ampla extensão territorial. A alta densidade e a circulação populacional nas redes urbanas regionais, nacionais e mundial foram fatores que favoreceram a rápida disseminação do vírus Sars-CoV-2, porém a capacidade de resposta à demanda por serviços de saúde apresentou diferenças importantes entre as diversas regiões do país. Nas regiões Norte e Nordeste por exemplo, a oferta de serviços de saúde concentra-se nas capitais ou grandes centros urbanos, quando comparada regiões interiorizadas [14].

Durante a pandemia de covid-19, alguns fatores tornaram ainda mais evidentes as vulnerabilidades sociais das populações de regiões distantes das metrópoles. O *déficit* de esgotamento sanitário, de acesso à água, de produtos de higiene, de alimentos, de informação, de renda, de acesso a unidades de saúde, associados a menores oportunidades de renda, trabalho e mobilidade dificultaram a adoção de medidas de distanciamento social, prevenção e cuidado de grupos populacionais vulnerabilizados [15].

Apesar de declarada o fim da situação de emergência de saúde pública mundial da pandemia em decorrência da covid-19, foi identificada a necessidade de compreender e estabelecer uma definição da condição pós-covid, uma vez que a avaliação inadequada de pacientes que apresentam sequelas após remissão do quadro agudo de covid-19 pode ocasionar tratamentos ineficazes. Portanto, a padronização poderá auxiliar na avaliação clínica e eliminar com maior segurança a possibilidade de outros diagnósticos que não o da síndrome pós-covid [16], além de aprimorar o desenvolvimento de pesquisas científicas, a conduta terapêutica, oferta e acesso aos serviços de saúde dos pacientes acometidos.

Os dados encontrados nesta revisão corroboram com os achados da revisão sistemática com metanálise de Tsampasian et al. (2023), que incluiu 41 artigos, perfazendo uma amostra de 860.783 pacientes, foram incluídos estudos desenvolvidos nos continentes americano, asiático e europeu, ademais alguns estudos foram

realizados com mais de um país. Os resultados apontaram várias características demográficas e comorbidades associadas a um risco aumentado de desenvolver a condição pós-covid. Além da idade avançada, maior IMC, tabagismo e ser do sexo feminino foram fatores de risco significativos para desenvolver a condição. Os resultados também indicaram que a presença de comorbidades como ansiedade ou depressão, asma, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, imunossupressão e doença cardíaca isquêmica estão associadas a um alto risco de condição pós-covid [17].

Ressalta-se que parte dos dados coletados, nesta revisão sistemática rápida, foram autorrelatados o que pode acarretar a presença de viés de relato [18,19]. Além disso, os estudos não apresentaram o uso de instrumento validado para a coleta dos dados a fim de tornar mais transparente a forma de lidar com as limitações inerentes ao método [19]. A outra parte dos dados foi feita por meio de avaliação de prontuários dos pacientes, o que também pode introduzir viés de informação já que os registros de prontuários são feitos de maneira não padronizada [20]. Por fim, os estudos de coorte incluídos não foram executados de forma clássica, a presença dos sintomas relatados como condição pós-covid poderia estar presente antes do início do estudo.

A qualidade geral dos estudos foi moderada pela escala *Newcastle-Ottawa* [10], tornando evidente a necessidade de estudos de alta qualidade metodológica para determinar a síndrome pós-covid de sobreviventes. Novos estudos com delineamentos metodológicos mais robustos poderão fornecer dados importantes sobre os principais fatores que resultam na síndrome pós-covid, assim como, possíveis alternativas terapêuticas. Os estudos não fizeram análises para tamanho da amostra e poder amostral.

### **Limitações**

Destaca-se como limitações, as adaptações metodológicas adotadas em relação ao padrão de execução de uma revisão sistemática tradicional, visto que o intuito é fornecer respostas em tempo oportuno para apoio à tomada de decisão. Portanto, nesta revisão, não foi realizada leitura em duplicidade durante a seleção (triagem e elegibilidade de textos completos), extração dos dados e avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Além disso, o grau de confiança do conjunto da evidência não foi avaliado e a maioria dos estudos teve a qualidade metodológica avaliada como baixa. Destaca-se que os estudos incluídos foram observacionais do tipo coorte que podem apresentar viés de seleção devido a diferenças entre os grupos exposto e não-exposto, mesmo após o controle de fatores de confusão. Ademais, a perda de acompanhamento ao longo do tempo pode comprometer a representatividade da amostra e introduzir viés nos resultados.

Ainda, a condição pós-covid é uma condição clinicamente heterogênea com uma variedade de sintomas. Na presente revisão, considerou-se o diagnóstico identificado pelos autores dos estudos incluídos, aceitando que a definição de sintomas incluídos entre os diferentes estudos pode não ter sido exatamente a mesma, o que não ficou claro na maioria dos estudos.

### Implicações para prática e pesquisas futuras

Faz-se necessário a realização de estudos longitudinais de coorte que acompanhem os indivíduos afetados pela covid-19 ao longo do tempo, a fim de determinar a incidência e a duração dos sintomas persistentes. Além disso, é crucial investigar os fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento da condição pós-covid, como idade, sexo, comorbidades pré-existentes e gravidade da infecção inicial. Dada a diversidade populacional do Brasil, é necessário considerar a heterogeneidade regional, étnica e raça na análise dos dados, para obtenção de resultados mais representativos e generalizáveis.

### CONCLUSÃO

Ainda não existe uma definição estruturada que seja consenso sobre a definição de síndrome pós-covid. Todavia, é possível caracterizar essa condição quando há presença de *déficits* físicos ou mentais em pacientes curados da fase aguda da doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo. Neste estudo, observou-se que os sintomas físicos mais comumente descritos para caracterizar a síndrome foram **dispneia, fadiga e tosse**. Não houve comparação com grupos controle ou de pacientes recuperados de outras doenças. Dessa forma, são necessários estudos de alta qualidade para identificar fatores de risco para o desenvolvimento de síndrome pós-covid em sobreviventes da doença.

Este estudo tem caráter meramente informativo e não representa recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a questão em epígrafe.

### REFERÊNCIAS

[1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [acessado em 22 jun 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

- [2] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.
- [3] Nalbandián A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615.
- [4] Araújo BC, Silva LALB, Melo RC, Domene FM, Silva JDL, Milhomens LM, et al. Manifestações clínicas e laboratoriais pós-covid [Internet]. 2021. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358553/27\\_rr\\_depros\\_pos-covid.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358553/27_rr_depros_pos-covid.pdf)
- [5] Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19. Nota técnica nº 62/2021-SECOVID/MS. Brasília, 25 de novembro de 2021.
- [6] Tricco AC, Langlois EV, Straus SE (eds.). *Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide*. Geneva: World Health Organization; 2017.
- [7] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. *Rapid Response Reference Lists and Summary of Abstracts Reports Process*. CADTH; 2015.
- [8] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Serviço de produção de evidências para apoio à tomada de decisão: portfólio de produtos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 34 p.: il.
- [9] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016; 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
- [10] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico*. /Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. -Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_fatores\\_risco\\_prognostico.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_fatores_risco_prognostico.pdf).

- [11] Laskovski L, Felcar JM, Fillis MMA, Trelha CS. Risk factors associated with limited functional status among out-of-hospital patients 30 days and one year after a diagnosis of COVID-19: a cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2023 [citado 22 de junho de 2023]; 13(1):3584. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36869060/>
- [12] Nakayama LF, Urias MG, Gonçalves AS, Ribeiro RA, Macruz T de A, Pardo RB. Post-discharge follow-up of patients with COVID-19: A Brazilian experience. *SAGE Open Med* [Internet]. 2022 [citado 22 de junho de 2023]; 10:20503121221096600. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35600705/>
- [13] Visconti NRGDR, Cailleaux-Cezar M, Capone D, Dos Santos MIV, Graça NP, Loivos LPP, et al. Long-term respiratory outcomes after COVID-19: a Brazilian cohort study. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2022 [citado 22 de junho de 2023]; 46: e187. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36406289/>
- [14] Silva, SA. A Pandemia de Covid-19 no Brasil: O Acesso e a Qualidade dos Serviços de Saúde Como Determinante Social. *Revista Contexto Geográfico*. 2021, 6(11): 56–76.
- [15] Albuquerque MV de, Ribeiro LHL. Desigualdade, situação geográfica e sentidos da ação na pandemia da COVID-19 no Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2020, 36(12): e00208720. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00208720>.
- [16] Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2021,15(1):145-146. Disponível em: 10.1016/j.dsx.2020.12.025.
- [17] Tsampasian, V., Elghazaly, H., Chattopadhyay, R., Debski, M., Naing, T. K. P., Garg, P., Clark, A., Ntatsaki, E., & Vassiliou, V. S. (2023). Risk factors associated with post-COVID-19 condition: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 183(6), 566–580. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>
- [18] Galvão FT, Souza T, Pansani A, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista Do Sistema Único de Saúde Do Brasil*. 2015, 24(2), 335–342. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742015000200017>
- [19] Pinto RS, Polmann H, Massignan C, Canto GDL. Risco de Viés em Revisões Sistemáticas: Guia Prático (COBE/UFSC). *Ufsc.br*. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-4-tipos-de-vieses-em-estudos-observacionais/>
- [20] Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales. A practical guide to their development and use. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2008.

## ► CITAÇÃO

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação-Geral de Evidências em Saúde. incidência e fatores de risco para condições pós-covid no contexto brasileiro: revisão sistemática rápida. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

## ► SOBRE O NÚCLEO DE EVIDÊNCIAS

Integrante da Coordenação-Geral de Evidências (CGEvi/DECIT), o Núcleo de Evidências (NEv) é composto por uma equipe multiprofissional. Sua função primordial é promover o uso de evidências para informar a tomada de decisão e a formulação de políticas em saúde por meio da elaboração de estudos secundários demandados pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde (MS) e do fomento a pesquisas secundárias.

## ► ELABORAÇÃO

**Núcleo de Evidências:** Érika de Oliveira Patriota, Samara Magalhães, Joscélia Batista, Keitty Andrade e Rhaila Barbosa.

**Coordenação-Geral de Evidências em Saúde:** Daniela Fortunato Rêgo e Ediane de Assis Bastos.

**Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia:** Ana Maria Caetano de Faria.

## Apêndices

### Apêndice 1. Estratégias de busca para cada base de dado.

| Fontes          | Estratégias  | Resultados |
|-----------------|--|------------|
| PubMed          | ("Post-Acute COVID-19 Syndrome"[Mesh] OR "long-COVID" OR "long-haul COVID" OR "post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection" OR "chronic COVID syndrome" OR "postacute COVID syndrome" OR "long hauler COVID" OR "long COVID" OR "Long haul COVID" OR "post-acute COVID" OR "COVID sequelae" OR "COVID-19 sequelae" OR "sequelae of COVID" OR "COVID-19 sequelae" OR "post-acute sequelae" OR "post-acute sequelae of COVID-19" OR "post-COVID-19 syndrome" OR "Post COVID-19 Fatigue Syndrome" OR "Long-Haul COVID") OR ("Persistent Symptoms"[Title/Abstract]) OR ("Clinical sequelae"[Title/Abstract]) OR ("COVID-19 complications"[Title/Abstract]) AND (Brasil OR brazil OR Brazilian) | 274        |
| Embase          | #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)<br>#3 #1 AND #2<br>#2 'brazil'<br>#1 ('long covid'/exp OR 'post-acute covid-19 syndrome':ti,ab,kw OR 'long-haul covid':ti,ab,kw OR 'post-acute sequelae of sars-cov-2 infection':ti,ab,kw OR 'chronic covid syndrome':ti,ab,kw OR 'post-acute covid syndrome':ti,ab,kw OR 'long hauler covid':ti,ab,kw OR 'long covid':ti,ab,kw OR 'long haul covid':ti,ab,kw OR 'post-acute covid':ti,ab,kw OR 'covid sequelae':ti,ab,kw OR 'sequelae of covid':ti,ab,kw OR 'covid-19 sequelae':ti,ab,kw OR 'post-acute sequelae':ti,ab,kw OR 'post-acute sequelae of covid-19':ti,ab,kw) AND [embase]/lim                                    | 77         |
| Clinical trials | Condition or disease: Post-acute COVID-19 Syndrome<br>Other terms: long-COVID<br>Country: Brazil   | 8          |
| BVS             | ("post-acute covid-19" OR "long-covid" OR "covid sequelae" OR "post-covid-19") AND (brasil OR brazil OR brazilian) AND (db:(("LILACS" OR "BBO" OR "BDENF" OR "MULTIMEDIA" OR "PREPRINT-MEDRXIV" OR "PREPRINT-SCIELO" OR "colecionaSUS" OR "INDEXPSI"))   | 24         |
| Epistemonikos   | ((Brasil OR Brazil OR Brazilian) OR abstract:(Brasil OR Brazil OR Brazilian)) AND (title:(("long-COVID" OR "post-acute COVID") OR abstract:(("long-COVID" OR "post-acute COVID"))  | 24         |
| <b>Total</b>    |  | <b>407</b> |

Fonte: Elaboração própria.

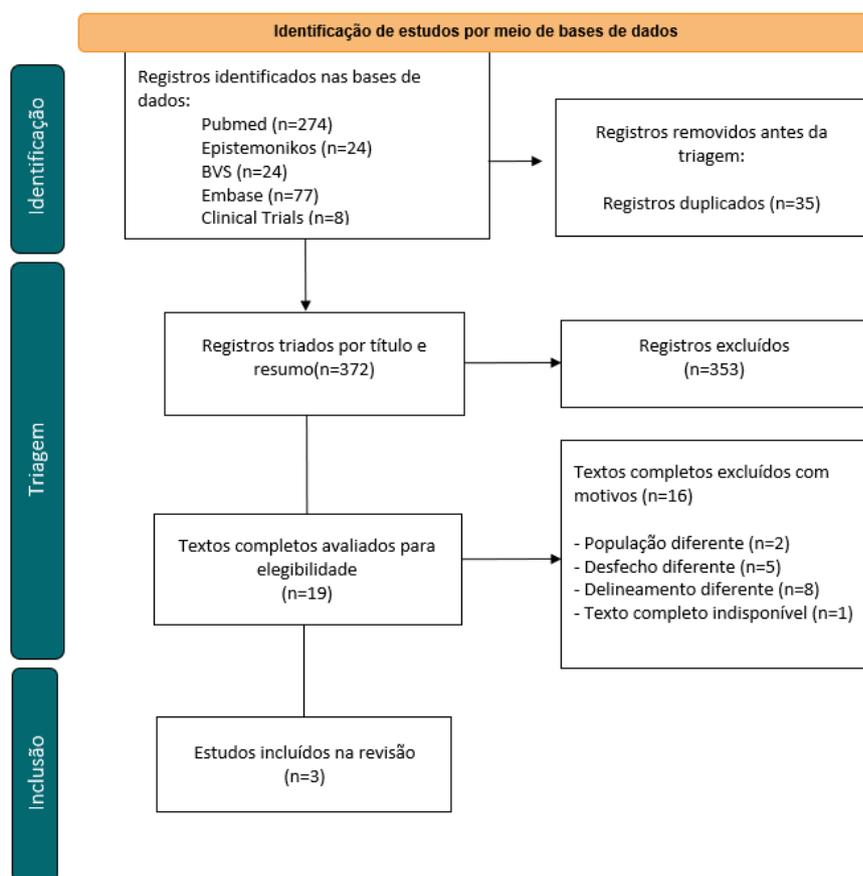
## Apêndice 2. Estudos excluídos e respectivos motivos para exclusão (n=15).

| Artigos  | Motivos para exclusão       |
|--|-----------------------------|
| Ferreira JC, Moreira TCL, de Araújo AL, Imamura M, Damiano RF, Garcia ML, et al. Clinical, sociodemographic and environmental factors impact post-COVID-19 syndrome. J Glob Health [Internet]. 2022 [citado 22 de junho de 2023]; 12(05029):05029. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35939273/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35939273/</a>  | Delineamento diferente      |
| Bonifácio LP, Csizmar VNF, Barbosa-Júnior F, Pereira APS, Koenigkam-Santos M, Wada DT, et al. Long-term symptoms among COVID-19 survivors in prospective cohort study, Brazil. Emerg Infect Dis [Internet]. 2022 [citado 22 de junho de 2023]; 28(3):730–3. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35133956/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35133956/</a>   | Texto completo indisponível |
| Miranda DAP, Gomes SVC, Filgueiras PS, Corsini CA, Almeida NBF, Silva RA, et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 2022 [citado 22 de junho de 2023]; 116(11):1007–14. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35514142/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35514142/</a>   | Delineamento diferente      |
| Titze-de-Almeida R, da Cunha TR, Dos Santos Silva LD, Ferreira CS, Silva CP, Ribeiro AP, et al. Persistent, new-onset symptoms and mental health complaints in Long COVID in a Brazilian cohort of non-hospitalized patients. BMC Infect Dis [Internet]. 2022 [citado 22 de junho de 2023]; 22(1):133. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35135496/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35135496/</a>                              | Delineamento diferente      |
| da Costa E Silva GR, Moura WÉA, Dos Santos KC, Gomes DO, Bandeira GN, Guimarães RA, et al. Long-term symptoms after mild Coronavirus disease in healthy healthcare professionals: A 12-month prospective cohort study. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2023 [citado 22 de junho de 2023]; 20(2):1483. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36674238/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36674238/</a>                   | Delineamento diferente      |
| Rosa RG, Cavalcanti AB, Azevedo LCP, Veiga VC, de Souza D, Dos Santos R da RM, et al. Association between acute disease severity and one-year quality of life among post-hospitalisation COVID-19 patients: Coalition VII prospective cohort study. Intensive Care Med [Internet]. 2023 [citado 22 de junho de 2023]; 49(2):166–77. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36594987/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36594987/</a> | Desfecho diferente          |
| Busch J, DOS Reis Neto J. RWD44 Post-COVID Syndrome in Hospitalized Patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study from a Health Care Plan in Brazil. Value Health. 2022 Jul;25(7): S583–4. doi: 10.1016/j.jval.2022.04.1568. Epub 2022 Jun 25.  | Desfecho diferente          |
| Queiroz MAF, Neves PFM das, Lima SS, Lopes J da C, Torres MK da S, Vallinoto IMVC, et al. Cytokine profiles associated with acute COVID-19 and long COVID-19 syndrome. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022 [citado 22 de junho de 2023]; 12:922422. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35846757/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35846757/</a>  | Desfecho diferente          |

|  |                        |
|--|------------------------|
| Neves PFM das, Quaresma JAS, Queiroz MAF, Silva CC, Maia EV, Oliveira JS de S, et al. Imbalance of peripheral temperature, sympathovagal, and cytokine profile in long COVID. <i>Biology (Basel)</i> [Internet]. 2023; 12(5). Disponível em: <a href="http://dx.doi.org/10.3390/biology12050749">http://dx.doi.org/10.3390/biology12050749</a>   | Delineamento diferente |
| Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, Vaes AW, Goërtz YMJ, van Herck M, et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. <i>Health Qual Life Outcomes</i> [Internet]. 2021 [citado 22 de junho de 2023]; 19(1): 40. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536042/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536042/</a>                                     | Delineamento diferente |
| Hodgson CL, Higgins AM, Bailey MJ, Mather AM, Beach L, Bellomo R, et al. The impact of COVID-19 critical illness on new disability, functional outcomes and return to work at 6 months: a prospective cohort study. <i>Crit Care</i> [Internet]. 2021 [citado 22 de junho de 2023]; 25(1): 382. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749756/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749756/</a>               | População diferente    |
| Gil S, Gualano B, de Araújo AL, de Oliveira Júnior GN, Damiano RF, Pinna F, et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 associates with physical inactivity in a cohort of COVID-19 survivors. <i>Sci Rep</i> [Internet]. 2023 [citado 22 de junho de 2023]; 13(1): 215. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604523/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604523/</a>   | Desfecho diferente     |
| de Azevedo Vieira JE, Mafort TT, Monnerat LB, da Cal MS, Ghetti ATA, Lopes AJ. Assessment of short- and long-term functionality and quality of life in patients with post-acute COVID-19 syndrome. <i>J Back Musculoskelet Rehabil</i> [Internet]. 2023 [citado 22 de junho de 2023]; 36(3): 541–50. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36776041/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36776041/</a>          | Delineamento diferente |
| Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, Silva LS, Nogueira MH, Antunes ASLM, et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> [Internet]. 2022 [citado 22 de junho de 2023]; 119(35): e2200960119. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35951647/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35951647/</a>                                     | Desfecho diferente     |
| Azevedo MN, Rodrigues EDS, Passos EAFV, Filho MAB, Barreto APA, Lima MCC, Barreto ML, Castro-de-Araujo LFS. Multimorbidity associated with anxiety symptomatology in post-COVID patients. <i>Psychiatry Res</i> . 2022 Mar; 309:114427. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114427.   | Delineamento diferente |
| Fink TT, Marques HHS, Gualano B, Lindoso L, Bain V, Astley C, et al. Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital. <i>Clinics (São Paulo)</i> [Internet]. 2021; 76(e3511): e3511. Disponível em: <a href="http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2021/e3511">http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2021/e3511</a> . | População diferente    |

Fonte: Elaboração própria.

## Apêndice 3. Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos incluídos.



Fonte: elaboração própria