



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

**Oxigenoterapia Hiperbárica aplicada ao tratamento
de COVID Longo**

Ricardo Filipe Gomes Silva

Orientado por:

Dr.^a Joana Fernandes

Junho'2023

Resumo

A COVID-19 é uma doença infecciosa desencadeada pelo vírus SARS-CoV-2, que resultou numa pandemia marcada por taxas de morbimortalidade sem precedentes, contribuindo para uma crise de saúde pública global. Cedo tornou-se evidente a emergência de uma nova síndrome, denominada de COVID Longo, definida pela persistência de sintomas ou o desenvolvimento de sequelas, no mínimo, quatro semanas após o diagnóstico de COVID-19. Com prevalência estimada em cerca de 10-30%, podendo alcançar 87% em doentes previamente hospitalizados, o COVID Longo apresenta um vasto espectro clínico e pode afetar múltiplos sistemas orgânicos. Os sintomas mais comuns incluem fraqueza muscular, mal-estar geral, fadiga, défice de concentração, dispneia e declínio da qualidade de vida. O seu diagnóstico implica a exclusão de causas alternativas para a sintomatologia manifestada e de complicações graves, e requer uma abordagem holística por parte dos profissionais de saúde, através de equipas multidisciplinares, conciliando o tratamento sintomático, com a reabilitação funcional e social. As opções terapêuticas atualmente disponíveis para esta condição são limitadas, existindo uma necessidade crescente de tratamentos eficazes. Dada a sua aplicabilidade em doenças com quadros clínicos semelhantes ao COVID Longo, e atendendo aos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta entidade, a oxigenoterapia hiperbárica (OTHB) tem sido objeto de investigação na reversão dos sintomas mais prevalentes. Estudos iniciais revelam eficácia na correção da fadiga, dispneia de esforço, declínio físico e cognitivo (*brain fog*), e perturbações psiquiátricas. A investigação futura deve centrar-se no reconhecimento do grupo de doentes com maior benefício em OTHB, na padronização do esquema terapêutico adequado e no seguimento mais prolongado dos doentes submetidos a esta terapêutica.

Palavras-chave: COVID-19; COVID Longo; Condição pós-COVID-19; Oxigenoterapia Hiperbárica

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, which resulted in a pandemic with unprecedented high morbimortality and therefore a global public health crisis. Soon became clear the emergence of a new syndrome referred as Long COVID, defined by signs and symptoms that develop during or after an infection consistent with COVID-19 and continue for more than four weeks after acute disease. Having an estimated prevalence of 10-30%, which can be up to 87% in previously hospitalized patients, Long COVID manifests with a wide clinical spectrum and may affect multiple organ systems. The most common symptoms include muscle weakness, general malaise, fatigue, concentration problems, dyspnea and quality-of-life impairment. The diagnosis involves the exclusion of alternative causes for the symptoms presented as well as severe complications, requiring a holistic approach by all healthcare workers throughout multidisciplinary teams, and balancing symptomatic treatment with both functional and social rehabilitation. Currently available therapeutic options for this clinical condition are limited, as the need for finding effective treatments increases. Bearing in mind its current application in other medical conditions with a clinical presentation similar to Long COVID, and because of the pathophysiology mechanisms underlying this disorder, hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has been subject for investigation by the scientific community, as a potential treatment capable of reverting some of the most prevalent symptoms. Initial studies revealed HBOT's beneficial effects on improving fatigue, exertional dyspnea, physical and cognitive decline (brain fog) and psychiatric disorders. Future investigation should focus on the selection of patients who would most likely benefit from HBOT, standardizing therapeutic strategies and on longer post-trial follow-up periods.

Keywords: COVID-19; Long COVID; Post COVID-19 condition; Hyperbaric oxygen therapy

This dissertation is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the content presented therein.

Índice

Índice de Figuras	5
Índice de Tabelas.....	6
Lista de Abreviaturas.....	7
Introdução.....	9
Metodologia.....	9
COVID Longo	10
1. Definição	10
2. Epidemiologia.....	12
3. Fisiopatologia	13
4. Fatores de Risco	16
5. Manifestações Clínicas	19
6. Diagnóstico.....	27
7. Tratamento	28
8. Seguimento de doentes com COVID-19	30
9. Prognóstico COVID Longo.....	32
10. Oxigenoterapia Hiperbárica (OTHB)	32
10.1 Definição.....	32
10.2 Câmara Hiperbárica	33
10.3 Princípios Fisiológicos	34
10.4 Indicações Terapêuticas	35
10.5 Racional da aplicação de OTHB a doentes com COVID-19.....	36
10.6 OTHB aplicada ao COVID Longo.....	39
10.7 Efeitos Adversos e Contraindicações	44
Conclusão.....	46
Agradecimentos	48
Bibliografia	49

Índice de Figuras

Figura 1 | Definição temporal de COVID Longo, de acordo com o NICE ⁴, e de Condição pós-COVID-19, de acordo com a OMS ².

Figura 2 | Evolução temporal da carga viral de SARS-CoV-2, e respetivo isolamento do exsudado nasofaríngeo, através de testes PCR (adaptado). ¹⁷

Figura 3 | Assinatura imunológica de COVID Longo/*Post-Acute COVID Syndrome* (PASC), baseada em níveis baixos de IgM total (esquerda) e IgG3 total (direita), durante a infeção primária. ⁴⁶

Figura 4 | Tendências da frequência de COVID Longo por idade, de acordo com estudos longitudinais (esquerda) e dados dos cuidados de saúde primários britânicos (direita). ⁴⁷

Figura 5 | Alterações pulmonares fibróticas em doentes com COVID Longo, identificadas à TC tórax. A, bronquiectasias de tração (seta); B, bandas parenquimatosas (seta); C, padrão em favo de mel; D e E, espessamento da pleura adjacente (seta). ⁵⁷

Figura 6 | Evolução temporal das TC tórax de um doente com pneumonia COVID-19 grave. A, oito dias após o início dos sintomas, com múltiplas opacidades em vidro despolido bilaterais e ligeira tração da pleura interlobar direita (seta); B e C, 79 dias e 149 dias após, respetivamente, com absorção contínua das opacidades previamente identificadas, e progressão da tração pleural (seta). ⁵⁷

Figura 7 | Relação entre as concentrações plasmáticas de GFAP e NfL e o início dos sintomas de COVID-19. ⁷⁰

Figura 8 | Probabilidade de sobrevivência a sequelas pós-agudas de COVID-19 no grupo de doentes tratado com nirmatrelvir e no grupo de controlo. ⁹²

Figura 9 | Abordagem multidisciplinar no seguimento do doente com COVID-19, com respetivas recomendações. RX, radiografia; EP, embolia pulmonar (adaptado). ¹⁷

Figura 10 | Circuito assistencial do indivíduo com suspeita de Condição pós-COVID-19. ⁸⁵

Figura 11 | Câmara hiperbárica Classe A (esquerda); e Classe B (direita), pertencente ao Centro Hiperbárico de Cascais. ^{100,101}

Figura 12 | Representação do transporte sérico de moléculas de oxigénio até aos tecidos periféricos, num doente com COVID-19 (esquerda); e efeito da oxigenoterapia hiperbárica no aumento dos níveis de oxigénio no sangue (direita). ¹⁰⁵

Figura 13 | Redução das pressões parciais de oxigénio a diferentes níveis das vias aéreas, artérias e tecidos, sob diferentes pressões atmosféricas e diferentes níveis de oxigénio inalado. ATA, atmosferas absolutas; PO₂, pressão parcial de oxigénio; PAO₂, pressão parcial de oxigénio nos alvéolos; PaO₂, pressão parcial de oxigénio nas artérias; PtO₂, pressão parcial de oxigénio nos tecidos; PmO₂, pressão parcial de oxigénio na mitocôndria. ¹⁰⁶

Figura 14 | Resultados das escalas em estudo ao 1º (*before*) e 10º (*after*) dia de OTHB. ⁶

Figura 15 | Resultados do questionário realizado aos doentes antes e após o tratamento, no grupo submetido a OTHB e no grupo de controlo. SF-36, *short form-36*; PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*; BSI-18, *Brief Symptom Inventory*; BPI, *Brief Pain Inventory*. ⁸

Índice de Tabelas

Tabela 1 | Principais sintomas neurológicos associados a intoxicação por monóxido de carbono, hipoxia hipobárica associada à altitude, e COVID-19/Condição pós-COVID-19 (adaptado).¹⁰⁶

Tabela 2 | Resumo dos primeiros estudos sobre a aplicação da oxigenoterapia hiperbárica ao tratamento de doentes com COVID Longo.

Lista de Abreviaturas

AVC – acidente vascular cerebral

ATA – atmosfera absoluta

CaO₂ – conteúdo arterial de oxigénio

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

CFQ – *Chalder fatigue scale*

COVID-19 – doença por SARS-CoV2 (do inglês *coronavirus disease of 2019*)

DGS – Direção Geral de Saúde

DM – diabetes mellitus

ECA-2 – enzima conversora da angiotensina tipo 2

GFAP - proteína ácida fibrilar glial

IFN – interferão

IMC – índice de massa corporal

LRA – lesão renal aguda

MERS – síndrome respiratória do Médio Oriente

MIS-C – síndrome inflamatória multissistémica nas crianças

MSC – células estaminais mesenquimais

NfL - neurofilamento de cadeia leve

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONS – *Office for National Statistics*

OTHB – Oxigenoterapia Hiperbárica

PAO₂ – pressão parcial de oxigénio

PASC – *Post-Acute COVID Syndrome*

PCR – proteína C-reativa

PFR – provas de função respiratória

POTS – síndrome de taquicardia postural ortostática

PSPT – perturbação de *stress* pós-traumático

RM – ressonância magnética

SARS-CoV-2 – coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)

SDRA – síndrome de dificuldade respiratória aguda

SFC – síndrome de fadiga crónica

SPICI – síndrome pós internamento em cuidados intensivos

STT – síndrome de *Takotsubo*

TC – tomografia computadorizada

TFGe – taxa de filtração glomerular estimada

UCI – unidade de cuidados intensivos

UHMS – *Undersea and Hyperbaric Medical Society*

6MWT – distância percorrida em caminhada ao longo de seis minutos

Introdução

A nível mundial, centenas de milhões de pessoas foram, até à data, afetadas pela COVID-19, algumas das quais a reportar uma recuperação incompleta após a doença aguda, uma condição denominada de COVID Longo.¹ Apesar de não existir uma definição universalmente aceite, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), esta entidade engloba um conjunto de sintomas tardios, que persistem, habitualmente, três meses após o início da fase aguda e com, pelo menos, dois meses de duração.² Podendo associar-se a um largo espectro de sinais e sintomas, como dispneia, fadiga, toracalgia e alterações cognitivas, abrangendo múltiplos sistemas orgânicos, requer uma abordagem multidisciplinar e holística, com um foco tanto no controlo sintomático, como na reabilitação física e psicológica do doente.^{3,4}

A Oxigenoterapia Hiperbárica (OTHB) constitui, atualmente, uma opção terapêutica para um conjunto de doenças infecciosas, causadas, sobretudo, por organismos anaeróbios, como, a gangrena gasosa, infeções necrotizantes de partes moles e úlceras de pé diabético.⁵ Apesar de não existir uma recomendação formal quanto à sua utilização na COVID-19, tem sido objeto de inúmeros projetos de investigação, alguns dos quais centrados no tratamento de sintomatologia persistente.^{6,7,8,9}

Este Trabalho Final de Mestrado pretende realizar uma revisão da literatura existente sobre o COVID Longo e respetiva aplicação da oxigenoterapia hiperbárica como alternativa terapêutica, averiguando a sua eficácia na reversão de alguns dos principais sintomas que caracterizam esta recente entidade clínica.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas plataformas *PubMed*, *Scopus* e *Cochrane Library*, utilizando as palavras-chave "Long COVID", "Post-COVID-19 condition", "SARS-CoV-2", "Hyperbaric Oxygen Therapy" e "HBOT". Relativamente ao termo "Long COVID", foram incluídos termos alternativos ("Post-COVID-19 syndrome", "Post-acute COVID-19 syndrome"). Foram selecionados os artigos relevantes para a questão em estudo através da análise do título e/ou *abstract*. A pesquisa inicial foi complementada com artigos adicionais identificados através da revisão das referências bibliográficas das publicações selecionadas.

1. Definição

A COVID-19 é uma infecção do trato respiratório causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), identificado originalmente em Wuhan, China, em dezembro de 2019, tendo sido responsável por uma pandemia que, até à data, registou mais de 750 milhões infetados, e quase sete milhões de vítimas mortais, segundo a OMS. Apesar da maioria das pessoas infetadas serem assintomáticas ou experienciarem sintomatologia ligeira a moderada, cerca de 15% progride para doença grave com necessidade de hospitalização e oxigenoterapia de suporte, e aproximadamente 5% desenvolve doença crítica, exigindo internamento em unidades de cuidados intensivos.^{10,11} As principais complicações associadas a casos graves de doença são a síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), sépsis e choque séptico ou a falência múltipla de órgão, incluindo lesão renal aguda e lesão cardíaca.¹²

Segundo a OMS, o tempo médio entre o início de COVID-19 e a recuperação é de cerca de duas semanas para casos ligeiros, e três a seis semanas para doença grave ou crítica.¹³

Durante os primeiros meses de pandemia, alguns doentes infetados pelo vírus SARS-CoV-2 começaram a descrever um curso de doença mais prolongada e mais complexa que a originalmente estaria a ser reportada em Wuhan, apesar de muitos terem experienciado apenas sintomatologia ligeira na fase aguda, tendo os próprios denominado esta condição de *Long-haul COVID*. O termo *Long COVID* foi utilizado, pela primeira vez, em maio de 2020, por *Elisa Perego*, da Lombardia, na rede social *Twitter*, de modo a descrever a doença progressiva, cíclica e multifásica que estaria a experienciar. Através da *#LongCovid*, o termo adquiriu grande notoriedade em diversos *media*, sendo, em muito poucos meses, adotado pela própria comunidade científica e política.^{14,15}

Atualmente, ainda não existe um consenso quanto à definição desta condição, nomeadamente quanto à terminologia a utilizar, nem quanto à sua definição temporal.¹⁶

Em dezembro de 2020, as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, clarificaram a terminologia a utilizar, definindo COVID Longo como a persistência de sintomas após quatro semanas de infecção por SARS-CoV-2 (Figura 1). Este termo engloba duas fases, COVID-19 persistentemente sintomática, que se define pelos sinais e sintomas que persistem durante quatro a 12 semanas após o início da infecção; de síndrome pós-COVID-19, que se refere aos sinais e sintomas que surgem durante ou após uma infecção, mantendo-se por um período superior a 12 semanas; não podendo ser explicados por um diagnóstico alternativo. ⁴

Mais recentemente, em outubro de 2021, a Organização Mundial de Saúde definiu a Condição pós-COVID-19 pelo conjunto de sintomas tardios presentes em indivíduos com história provável ou confirmada de infecção por SARS-CoV2, habitualmente três meses após o início da fase aguda e com sintomatologia durante, pelo menos, dois meses, não podendo ser explicada por um diagnóstico alternativo (Figura 1). Os sintomas geralmente apresentam um impacto funcional, e surgem após um período de recuperação do episódio agudo, ou persistem desde a infecção aguda por SARS-CoV-2; podendo ainda apresentar flutuações ou recidivas ao longo do tempo. ²

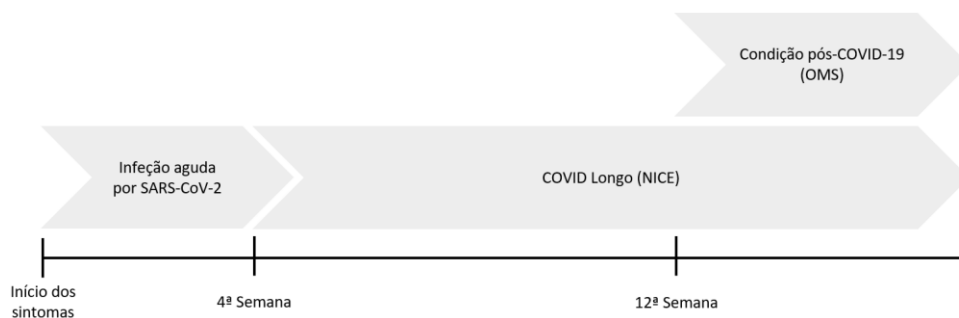


Figura 1 | Definição temporal de COVID Longo, de acordo com o NICE ⁴, e de Condição pós-COVID-19, de acordo com a OMS ².

COVID Longo é uma doença complexa e multifatorial, que descreve as repercussões de uma infecção aguda. Enquanto milhões de pessoas experienciaram sintomas ligeiros de COVID-19, não necessitando de hospitalização, uma grande proporção tem sido afetada por sequelas pós-COVID-19. Estes sintomas, apesar de numa fase inicial da pandemia

não terem sido reconhecidos e valorizados pelas políticas de saúde, têm emergido como um desafio clínico tanto para os médicos como para os sistemas de saúde. ¹⁶

Na literatura, são utilizados ainda alguns termos alternativos para descrever esta condição, como por exemplo, *Post-acute COVID-19 syndrome* e *Post-acute sequelae of COVID-19*. ^{17,18}

2. Epidemiologia

Segundo o *Office for National Statistics* (ONS), através de um inquérito epidemiológico, assente no auto-reporte de sintomas compatíveis com um quadro de COVID Longo, realizado em outubro de 2022 no Reino Unido, foi estimado que cerca de 2,1 milhões de pessoas, a viver no seu domicílio (3,3% da população), experienciavam sintomatologia compatível com COVID Longo, sendo que 73% destas referia um impacto negativo nas suas atividades diárias, e 16% referia mesmo uma limitação significativa. A prevalência era superior na faixa etária entre os 35 e os 69 anos, no sexo feminino, em zonas de baixos recursos socioeconómicos, entre trabalhadores do setor social e pessoas com comorbilidades incapacitantes. ¹⁹ Segundo outro estudo realizado pelo ONS, analisando os dados de uma amostra com mais de 20.000 doentes que testaram positivo a SARS-CoV-2 entre abril de 2020 e março de 2021, 13,7% continuava a apresentar sintomas durante pelos menos três meses. ²⁰

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), através de dados recolhidos por um inquérito *online* realizado em junho de 2022, mais de 40% da população adulta no EUA reportou ter tido COVID-19 no passado, dos quais 19% referia experienciar, à data, sintomas compatíveis com COVID Longo, equivalendo a 7,5% da população deste país. A faixa etária entre os 50-59 anos apresenta quase o triplo dos casos reportados comparativamente aos adultos com mais de 80 anos. A prevalência era igualmente superior no sexo feminino, estimada em 9,4%, sendo de 5,5% no sexo masculino. ²¹

Analisando o caso de doentes hospitalizados, as estimativas de prevalência são tipicamente superiores, podendo variar entre os 70-80% segundo estudos com um seguimento de seis meses após o início dos sintomas. ²² Em Itália, considerando uma população de doentes previamente hospitalizados com COVID-19, 87,1% apresentava

pelo menos um sintoma dois meses após o início da doença, e 55% referiam três ou mais sintomas, como dispneia, toracalgia, fadiga e redução da qualidade de vida.²³

Por outro lado, considerando um grupo de doentes seguidos em ambulatório, cerca de 10 a 30% apresentava sintomatologia três meses após a infecção, refletindo a complexa relação entre a gravidade da doença aguda, as comorbidades presentes, e a persistência dos sintomas; e, como tal, sugerindo que a gravidade da doença aguda está intimamente relacionada com uma menor probabilidade de recuperação.²⁴

Focando na população pediátrica, segunda uma meta-análise publicada em junho de 2022, a prevalência de COVID Longo foi estimada em 25,24%, sendo ligeiramente superior em doentes previamente hospitalizados, 29,19%.²⁵

A grande heterogeneidade e discrepância das estimativas de prevalência de Covid Longo encontradas na literatura podem ser explicadas por um conjunto de fatores, como: a definição utilizada; o *timing* da avaliação, visto que a frequência de sintomas diminui desde o momento da infecção (segundo *Hossain et al.*²⁶ a carga sintomática às 12 semanas após o diagnóstico de COVID-19 é inferior à apresentada às quatro semanas, estimada em 16,5% e 21,2% respectivamente); o tipo de população em estudo (doentes hospitalizados e ambulatório); a existência de comorbidades; o *status* vacinal e o tipo de vacina administrada; as variantes de SARS-CoV-2; a metodologia utilizada para a recolha de dados; a dimensão da amostra; o tipo de estudo, e respetivo enviesamento.²⁷

3. Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos predominantes numa infecção aguda a SARS-CoV-2 englobam a toxicidade viral direta, a lesão endotelial e microvascular, a desregulação do sistema imunitário e a estimulação de um estado pró-inflamatório, o estado hipercoagulabilidade e os resultantes fenómenos trombóticos, e a desregulação da via da enzima conversora da angiotensina tipo 2 (ECA-2).²⁸

As sequelas de COVID Longo apresentam uma sobreposição com as verificadas, anteriormente em casos de síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS), algo que pode ser explicado pelas similitudes filogenéticas entre os respetivos agentes patogénicos (o genoma do vírus SARS-CoV-2 coincide em 79% com o de SARS-CoV-1 e em 50% com o de MERS-CoV).²⁹

Adicionalmente, SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1 partilham a mesma célula-alvo, o recetor da ECA-2, apesar da afinidade do primeiro ser superior, possivelmente por diferenças ao nível do domínio de ligação do recetor da glicoproteína *spike* (S), que medeia este contacto, contribuindo para uma transmissão mais eficaz e generalizada do SARS-CoV-2.³⁰

Como potenciais mecanismos envolvidos na fisiopatologia do COVID-Longo destaca-se a persistência viral, que contribui para um estado de inflamação crónica residual durante a fase de convalescença; as anomalias imunológicas e o dano inflamatório secundário à infeção aguda; as sequelas de lesões de órgão durante a fase de doença aguda, como, por exemplo, fibrose pulmonar ou doença renal crónica; as consequências inespecíficas associadas a longos períodos de ventilação, como a síndrome pós internamento em cuidados intensivos (SPICI) e hospitalização, com inerente isolamento social; e o impacto sobre patologias de base.³¹

A hipótese da existência de reservatórios virais como causa de COVID Longo suporta-se na evidência de um quadro clínico que segue um padrão de recaída-remissão, que se pode associar a picos febris recorrentes. Estes reservatórios podem estar presentes mesmo em pessoas com testes PCR de pesquisa de SARS-CoV-2 no exsudado nasofaríngeo negativos, não se tendo verificado o isolamento de vírus com capacidade infecciosa três semanas após o início dos sintomas (Figura 2).^{32,33} De acordo com *Gaebler et al.*, onde foi avaliada a resposta dos linfócitos B à infeção por SARS-CoV-2, observou-se uma evolução clonal contínua e hipermutações somáticas do vírus, até seis meses após a infeção, assim como, a presença da proteína da cápside viral em biópsias intestinais, até quatro meses após doença ligeira.³⁴

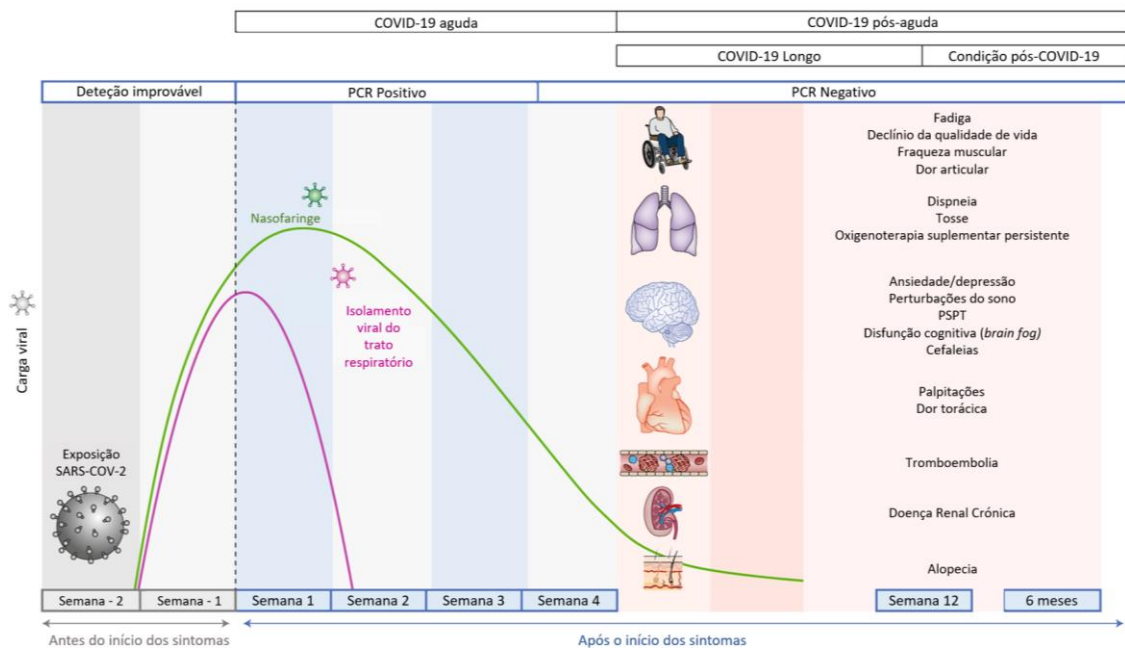


Figura 2 | Evolução temporal da carga viral de SARS-CoV-2, e respetivo isolamento do exsudado nasofaríngeo, através de testes PCR (adaptado).¹⁷

A nível imunitário, a glicoproteína *spike* (S) do vírus SARS-CoV-2 pode atuar de forma semelhante a um superantígeno, uma característica não identificada noutros coronavírus SARS. Através da sua ligação a recetores de células T e/ou a moléculas de complexo principal de histocompatibilidade classe II, é ativada, de forma inespecífica, uma resposta imune adaptativa citotóxica crescente, que promove um estado hiperinflamatório. Clinicamente, pode manifestar-se, na faixa pediátrica, como uma síndrome inflamatória multissistémica nas crianças (MIS-C), ou como uma tempestade de citocinas, em adultos com COVID-19 grave e prolongada, apresentando-se como uma constelação de sintomas prolongados semelhante à síndrome do choque tóxico estafilocócico. A sobreposição clínica entre estas duas entidades sugere que tanto o efeito direto do superantígeno sobre os tecidos, como a desregulação imunológica podem explicar a persistências dos sintomas após a infeção.³⁵ Por outro lado, destaca-se o contributo de alguns fenómenos de autoimunidade, destacando-se a ativação de linfócitos T, mediada pelo superantígeno, pode desencadear uma vasta ativação de linfócitos B, com comprovada produção de diversos autoanticorpos em doentes com infeção aguda a SARS-CoV-2; ativação crónica do sistema imunitário secundária à persistência viral; mimetismo molecular, nomeadamente entre antígenos neuronais humanos e proteínas do SARS-CoV-2, destacando-se a produção de autoanticorpos

funcionais contra recetores acoplados à proteína G dos neurónios, como possível causa da síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) descrita no COVID Longo ³¹; defeitos congénitos da imunidade mediada por IFN tipo I, ou a presença de anticorpos neutralizantes anti-IFN tipo I, devido a infeções prévias ou vacinações, que podem explicar a patogénese de 15-20% dos casos de pneumonia crítica, particularmente em doentes com idade superior a 70 anos, sendo que a produção destes anticorpos pode, também, ser secundária à infeção por SARS-CoV-2, contribuindo para a persistência viral e formação de reservatórios virais. ³⁶

A SPICI abrange um conjunto de alterações, bem reconhecidas, a nível físico (diminuição da força, incapacidade de deambulação ou disfagia), cognitivo e psiquiátrico (ansiedade e depressão), após um período de doença crítica. A fisiopatologia desta síndrome é multifatorial, envolvendo isquémia e lesão microvascular, alterações metabólicas, e as consequências inerentes a um período de imobilização prolongado. ^{37, 38} Além disso, doentes com COVID-19 apresentam um risco aumentado de infeções, nomeadamente por agentes bacterianos e fúngicos (como, a aspergilose pulmonar), apesar destas infeções secundárias não explicarem, por si, a persistência de alguns sintomas após a infeção aguda. ³⁹

4. Fatores de Risco

- Biomarcadores

A elevação dos níveis séricos de D-dímeros e proteína C-reativa (PCR), e a diminuição da contagem linfocítica são os parâmetros laboratoriais mais frequentemente observados em doentes com COVID Longo, comparativamente aos que apresentam uma recuperação completa após a infeção aguda. ⁴⁰

Em doentes hospitalizados com COVID-19, a elevação dos níveis séricos de ureia e D-dímeros, constituem fatores de risco para disfunção pulmonar, numa avaliação realizada três meses após alta hospitalar. ⁴¹ Também em doentes internados, com lesões radiologicamente identificadas (a nível pulmonar, cardíaco, hepático ou renal), dois a três meses após a admissão hospitalar, verificou-se uma elevação de parâmetros inflamatórios, nomeadamente de D-dímeros, interleucina-6, PCR, procalcitonina e neutrofilia. ^{42,43}

Contudo, também existem estudos onde não se identificaram alterações dos parâmetros inflamatórios, não se verificando uma diferença estaticamente significativa entre casos de COVID-19 com sintomatologia persistente, e doentes com uma recuperação completa. ⁴⁴ Tal poderá dever-se à natureza heterogénea e ao padrão de recaída-remissão que caracterizam esta entidade clínica, algo suportado pela evidência prévia de flutuações dos biomarcadores inflamatórios em doenças inflamatórias crónicas, dependendo da atividade da doença e das características do doente. ⁴⁵

No início de 2022, através de um estudo multicêntrico prospectivo realizado por *Cervia et al.*, com um período de seguimento de seis meses, foi descrita uma assinatura imunológica, baseada em níveis séricos baixos de imunoglobulinas IgM e IgG3, durante a infeção primária (Figura 3). Através da criação de uma escala de risco, denominada *Post-Acute COVID Syndrome (PASC) Score*, que combina esta assinatura imunológica com a idade do doente, antecedentes de asma e cinco sintomas presentes durante a infeção primária (febre, fadiga, tosse, dispneia e sintomas gastrointestinais), é possível prever o risco de desenvolvimento de COVID Longo. Este *score* foi validado tanto para doentes hospitalizados com doença aguda, como seguidos em ambulatório. ⁴⁶

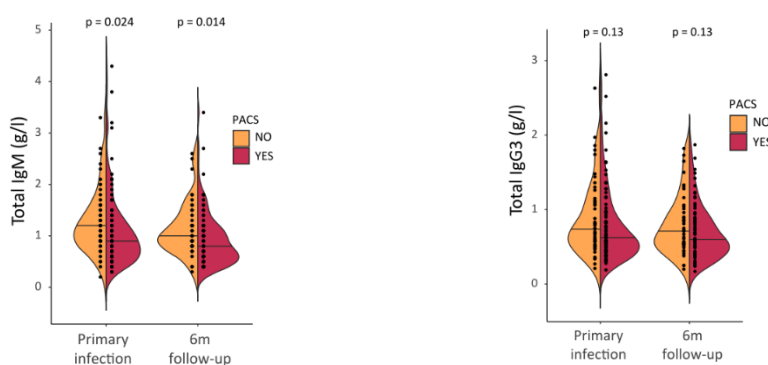


Figura 3 | Assinatura imunológica de COVID Longo/*Post-Acute COVID Syndrome (PASC)*, baseada em níveis baixos de IgM total (esquerda) e IgG3 total (direita), durante a infeção primária. ⁴⁶

- Fatores sociodemográficos

Apesar da evidência reportada na literatura revelar limitações e discrepâncias de dados, de acordo com uma análise realizada no Reino Unido, assente em dez estudos longitudinais populacionais e registos clínicos eletrónicos dos cuidados de saúde

primários, foi possível estabelecer uma associação entre o risco de COVID Longo e alguns fatores sociodemográficos, como a idade avançada, sexo feminino, etnia caucasiana e baixa literacia; assim como, com alguns antecedentes médicos, nomeadamente, comorbilidades prévias, patologia psiquiátrica, asma e excesso de peso/obesidade. Relativamente ao fator idade, através de estudos longitudinais realizados no Reino Unido, observou-se um risco aumentado de sintomas persistentes com o aumentar da idade, na faixa etária compreendida entre os 18 e os 70 anos, independentemente da sua gravidade; sendo que, relativamente a sintomas associados a limitação funcional, verificou-se um aumento absoluto do risco, por década de vida, de 3,02% e 0,68%, para sintomas com mais de quatro semanas e mais de 12 semanas de duração desde a infeção aguda, respetivamente (Figura 4). Por outro lado, através da análise de uma base de dados pertencente aos cuidados de saúde primários britânicos, indivíduos com idade superior a 80 anos não apresentaram um risco aumentado de COVID Longo comparativamente ao grupo de referência, com idades compreendidas entre os 18 e 24 anos. (Figura 4).^{3, 47}

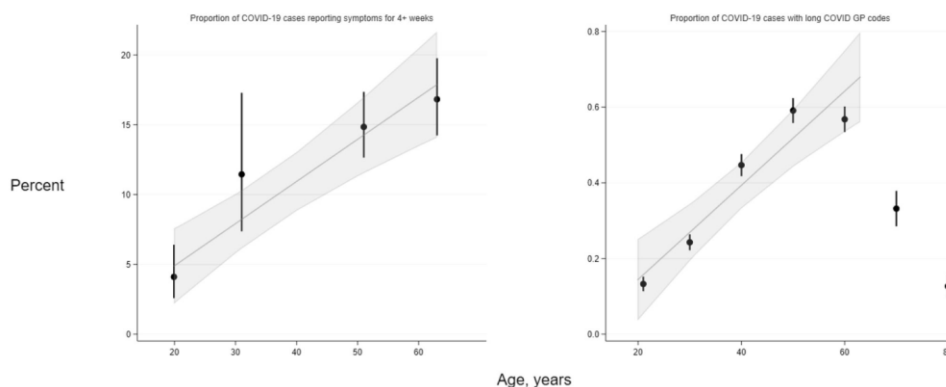


Figura 4 | Tendências da frequência de COVID Longo por idade, de acordo com estudos longitudinais (esquerda) e dados dos cuidados de saúde primários britânicos (direita).⁴⁷

- Características clínicas

Segundo a literatura, mais de um terço dos doentes com sintomas persistentes apresenta comorbilidades prévias, sobretudo hipertensão (até 35%), diabetes mellitus (até 26%), doença cardiovascular (até 16%), doença pulmonar (até 9%), e obesidade.⁴⁸

Analisando os dados recolhidos no estudo epidemiológico realizado no Reino Unido, doentes que autoavaliam o seu estado de saúde geral prévio à pandemia como insatisfatório ou razoável, ou que tinham antecedentes de distúrbios psicológicos, apresentam um risco aumentado de COVID Longo. Além disso, apesar de não ter sido observada uma relação linear entre o IMC dos doentes e os *outcomes* em estudo, o excesso de peso/obesidade (IMC superior ou igual a 25kg/m²) associou-se a um aumento dos sintomas aos quatro meses de seguimento. Por outro lado, o diagnóstico prévio de asma foi a única condição médica, em específico, à qual se associou um aumento do risco, principalmente aos quatro meses de seguimento, pelo que não se verificaram associações estatisticamente significativas com algumas das patologias mais frequentemente identificadas em doentes com COVID Longo, como diabetes mellitus, hipertensão arterial ou hipercolesterolemia. ^{23,48,49}

Considerando a gravidade dos sintomas durante a fase de doença aguda, não se identifica uma diferença estatisticamente significativa tanto quanto à presença de sintomatologia a longo-prazo, como quanto à diminuição de produtividade laboral, entre doentes hospitalizados e não-hospitalizados, sendo que cerca de 82% e 64% apresenta sintomas aos três e quatro meses de seguimento, respetivamente. Contudo, doentes hospitalizados durante o período de infeção aguda, revelam um risco acrescido de incapacidade funcional generalizada, aos três e quatro meses de seguimento. ⁵⁰

5. Manifestações Clínicas

Doentes diagnosticados com COVID Longo descrevem um largo espectro de sintomas e sinais, novos ou persistentes, físicos e psicológicos, tanto em doentes previamente hospitalizados como seguidos em ambulatório, durante a doença aguda. Apresentam-se com uma clínica complexa e heterogénea, que se caracteriza por um padrão com flutuações ao longo do tempo, e que pode afetar qualquer sistema orgânico. ³

▪ Prevalência

Segundo uma meta-análise de 32 estudos, que incluiu apenas resultados avaliados às 12 ou mais semanas após o início de COVID-19, os sintomas e sinais mais frequentemente descritos (com uma prevalência superior ou igual a 25%) foram fraqueza muscular (41%), mal-estar geral (33%), fadiga (31%), défice de concentração (26%) e dispneia

(25%). Além disso, 37% dos doentes reportaram uma redução da qualidade de vida. Como sintomas e sinais menos prevalentes (inferior a 20%), a destacar ainda, suores, dor torácica, odinofagia, ansiedade e cefaleias. Através de uma meta-regressão, foi possível estabelecer uma associação positiva entre doentes do sexo feminino e alguns sintomas do foro neurológico, como cefaleias, distúrbios olfativos e gustativos; assim como, entre doentes internados em unidades de cuidados intensivos (UCI) e mialgias.³

Quanto à população pediátrica, segunda uma meta-análise, os sintomas mais frequentemente associados a COVID Longo foram alterações de humor, como tristeza, tensão nervosa, irritabilidade, depressão e ansiedade (16,50%), fadiga (9,66%), distúrbios do sono, como, insónias, hipersónia e baixa qualidade do sono (8,42%); cefaleias (7,84%); expectoração ou congestão nasal (7,53%), sintomas cognitivos, como, défice de concentração, dificuldades de aprendizagem, confusão e amnésia (6,27%); anorexia (6,07%); intolerância ao exercício (5,73%), e distúrbios olfativos, como, hiposmia, anosmia, hiperosmia, parosmia e fantosmia (5,60%). Os restantes sintomas apresentam uma prevalência inferior a 5%.²⁵

- Sequelas Sistémicas

Os sintomas mais prevalentes de COVID Longo são sistémicos, como a fraqueza, fadiga, mal-estar generalizado, tonturas, suores ou febre. Nestes doentes pode desenvolver-se uma síndrome de fadiga crónica (SFC) ou encefalomielite miálgica, que se caracteriza por cansaço recorrente, disfunção cognitiva ou depressão, após períodos de atividade mínima.⁵¹ A fadiga, em particular, é um sintoma que pode persistir durante mais de sete meses após o início de COVID-19, e que pode ser responsável por uma incapacidade funcional significativa, encontrando-se, ainda, significativamente associada ao sexo masculino e a comorbilidades prévias, como, hipertensão arterial e diabetes mellitus.⁵² Contudo, atendendo à ausência de um método de diagnóstico amplamente aceite, é necessário excluir, em primeira instância, outras patologias com sintomatologia similar.⁵³

A COVID-19 grave, tal como outras doenças críticas, é responsável por sarcopénia, dificuldades de alimentação e fragilidade, que constituem fatores independentes de mau prognóstico.³⁸ A desnutrição moderada-grave, objetivada de acordo com a

Malnutrition Universal Screening Tool, foi reportada entre 26-45% dos doentes seguidos numa unidade de reabilitação italiana, por apresentarem dependência funcional motora e/ou respiratória, secundária a hospitalização por COVID-19. O risco de malnutrição associa-se à existência de comorbilidades, idade avançada, assim como, à persistência de náuseas, diarreia ou anorexia. ⁵⁴

- Sequelas Pulmonares

Os sintomas e sinais mais comuns são a dispneia, a diminuição da tolerância ao exercício e a hipoxémia. ¹⁷

Tendo em consideração apenas a população de doentes hospitalizados durante o período de infeção aguda, a dispneia, *de novo* ou agravada, é um dos sintomas mais prevalentes, afetando até 43% dos doentes internados em enfermaria, e até 66% dos internados em UCI, considerando um período de seguimento compreendido entre um e dois meses após o período de infeção aguda; estas prevalências encontram-se alinhadas com o previamente observado em doentes com SDRA de outras etiologias. ⁵⁵

Relativamente à avaliação da tolerância ao exercício físico, verificou-se que, seis meses após a infeção aguda, cerca de 24% dos doentes apresenta valores de distância percorrida em caminhada ao longo de seis minutos (6MWT), abaixo do limite inferior do intervalo de referência. ⁴⁹

Apesar de menos comum, verificou-se que cerca de 7% dos doentes com COVID Longo, iniciou oxigenoterapia em ambulatório, nomeadamente sob a forma de pressão positiva contínua na via aérea, durante o período noturno, nos dois meses seguintes à infeção. ⁵⁶

Relativamente à avaliação de sequelas pulmonares em consultas de seguimento, como achados imagiológicos identificados na tomografia computadorizada (TC) de tórax, destacam-se: opacidades em vidro despolido, consolidações, reticulação, enfisema, espessamento do interstício, derrame pleural, massas ou nódulos, e alterações fibróticas, como bronquiectasias de tração, bandas parenquimatosas e/ou padrão em “favo de mel” (Figura 5). ³ Numa amostra de 114 doentes previamente hospitalizados com pneumonia COVID-19 grave, mais de um terço revelou alterações fibróticas na TC de seguimento, seis meses após o início dos sintomas, 95% dos quais apresentando alterações *de novo* (Figura 6). Foi possível identificar alguns fatores preditores

independentes destas lesões, nomeadamente, idade superior a 50 anos, SDRA, período de internamento com duração igual ou superior a 17 dias, e ventilação mecânica não invasiva.⁵⁷

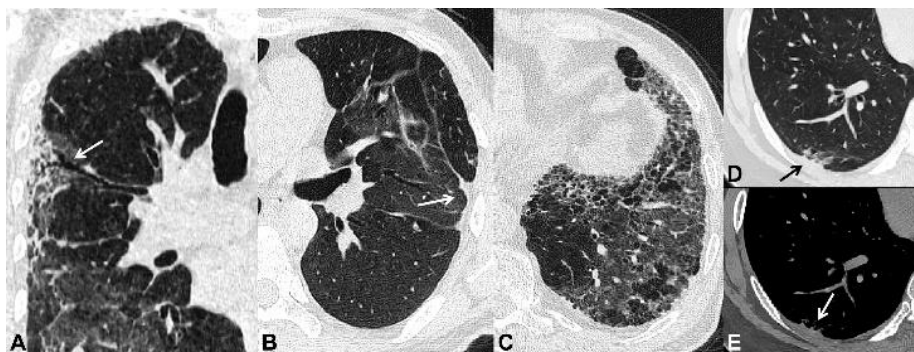


Figura 5 | Alterações pulmonares fibróticas em doentes com COVID Longo, identificadas à TC tórax. A, bronquiectasias de tração (seta); B, bandas parenquimatosas (seta); C, padrão em favo de mel; D e E, espessamento da pleura adjacente (seta).⁵⁷



Figura 6 | Evolução temporal das TC tórax de um doente com pneumonia COVID-19 grave. A, oito dias após o início dos sintomas, com múltiplas opacidades em vidro despolido bilaterais e ligeira tração da pleura interlobar direita (seta); B e C, 79 dias e 149 dias após, respetivamente, com absorção contínua das opacidades previamente identificadas, e progressão da tração pleural (seta).⁵⁷

Quanto à função respiratória, esta condição pode associar-se a um padrão restritivo na espirometria. Contudo, a alteração mais frequentemente objetivada é a redução significativa da capacidade de difusão do monóxido de carbono definida por um valor inferior a 80% do valor previsto, sendo mais comum em doentes que apresentam alterações fibróticas em TC de seguimento, e apresentando uma relação direta com a gravidade da doença aguda.^{3,57,58}

- Sequelas Hematológicas

A coagulopatia associada à COVID-19 é compatível com um estado hiperinflamatório e de hipercoagulabilidade, podendo explicar a maior prevalência de complicações

trombóticas face a complicações hemorrágicas, no período de infecção aguda. ^{17,59} Em estudos retrospectivos, foi possível concluir que eventos tromboembólicos venosos ocorrem em menos de 5% dos doentes com COVID Longo. ⁶⁰ O risco destas complicações está possivelmente relacionado a gravidade do estado hiperinflamatório, e a sua duração, um fator que permanece desconhecido. ¹⁷

- Sequelas Cardiovasculares

Os sintomas mais comuns são dispneia, palpitações, e dor torácica. Em doentes previamente hospitalizados com doença aguda, a prevalência de palpitações foi estimada em 9%, aos seis meses de seguimento, enquanto a de toracalgia foi de cerca de 22% e 5%, aos dois e seis meses de seguimento, respetivamente. ^{23,57}

Num estudo observacional prospectivo, com uma amostra de 100 adultos infetados por SARS-CoV-2 (33% hospitalizados e 67% seguidos em ambulatório), foi avaliada a presença de lesão miocárdica através da realização de ressonância magnética (RM) cardíaca. Foi identificada inflamação do miocárdio persistente em 60% dos doentes, até dois e três meses após o diagnóstico, independentemente da presença de comorbilidades prévias ou da gravidade da doença aguda. Contudo, a consistência e reprodutibilidade destes resultados é discutível. ⁶¹

Secundariamente à infecção viral, é possível observar-se um envolvimento cardíaco direto, sob a forma de fibrose e cicatrizes no miocárdio - identificadas através de RM cardíaca - podendo traduzir-se em possíveis focos de arritmias de reentrada. Ademais, já foram descritas formas de disfunção autonómica após a doença viral, nomeadamente, a POTS, e a taquicardia sinusal inapropriada, secundárias a uma modulação adrenérgica. ^{62,63}

- Sequelas Neurológicas

Uma vasta gama de sintomas neurológicos tem sido associada ao COVID-Longo, como a mialgia difusa, perturbações do sono, disautonomia e cefaleias tipo-enxaqueca, *de novo* ou persistentes. ¹⁷

As alterações do olfato e do paladar, podem persistir até seis meses após alta hospitalar, mesmo após a resolução de outros sintomas, em 11% e 9% dos doentes,

respetivamente.⁴⁹ De realçar o facto de fatores como o género, idade e IMC não serem preditores de distúrbios olfativos. O mecanismo pelo qual o SARS-CoV-2 induz estas alterações, pode estar relacionado com uma afeção direta dos órgãos sensoriais, onde são expressas duas proteínas utilizadas pelo vírus para infetar as células humanas, tanto ao nível do epitélio olfativo (recetores da ECA2 e TPMRSS2), como na língua e boca (recetores da ECA2).⁶⁴

A disfunção cognitiva, nomeadamente sob a forma de *brain fog*, que se pode manifestar por défices de concentração, memória, compreensão oral e/ou disfunção executiva, caracteriza-se tanto por um padrão constante, como, por flutuações temporais.⁶⁵

Tal como se verifica noutras doenças críticas, complicações graves de uma infeção aguda por SARS-CoV-2, como por exemplo, AVCs isquémicos ou hemorrágicos, encefalopatia hipóxico-isquémica, síndrome de encefalopatia posterior reversível, ou encefalomielite disseminada aguda, podem originar défices neurológicos persistentes, ou mesmo permanentes, com necessidade de reabilitação prolongada.¹⁷ Além disso, a miopatia e polineuropatia do doente crítico, secundária à doença aguda ou à utilização fármacos bloqueadores neuromusculares, podem ser responsáveis pela persistência de sintomas residuais durante semana a meses.³⁸

Doenças neurológicas graves são raras e habitualmente atribuíveis a mecanismos patogénicos indiretos, como a resposta inflamatória sistémica e/ou autoimune. A síndrome de *Guillain-Barré* é uma reconhecida complicação tardia da infeção por SARS-CoV-2, traduzindo um possível envolvimento imunomediado do sistema nervoso periférico.⁶⁶ Além disso, a síndrome de opsoclonus-mioclonus-ataxia, também denominada síndrome de *Kinsbourne*, e a mielite transversa aguda, são duas outras complicações neurológicas já associadas a COVID-19.^{67,68}

Biomarcadores de lesão cerebral, como o aumento dos níveis séricos do neurofilamento de cadeia leve (NfL), específico de lesão intra-axonal, e de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), específica de ativação/lesão dos astrócitos, foram identificados em doentes com COVID-19, independentemente da sua gravidade. Contudo, no grupo de doentes graves (admitidos em UCI), observou-se um decréscimo nos níveis plasmáticos de GFAP ao longo do tempo, em oposição ao aumento sustentado dos níveis de NfL (Figura 7),

suportando a hipótese de uma possível ativação astrocitária como resposta inicial a um insulto do sistema nervoso central (SNC), seguida de uma lesão axonal progressiva e mais prolongada. ^{69,70}

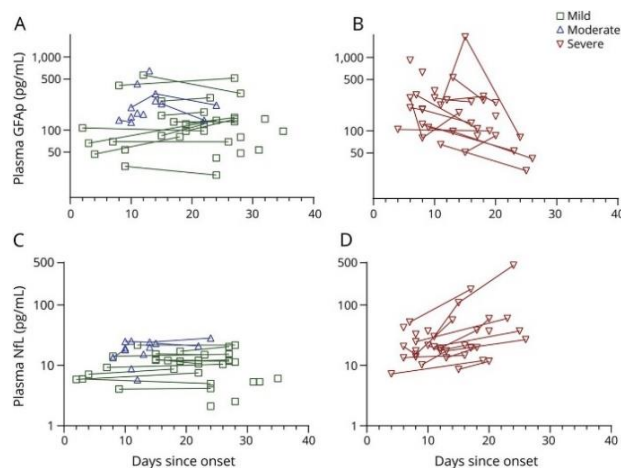


Figura 7 | Relação entre as concentrações plasmáticas de GFAP e NFL e o início dos sintomas de COVID-19. ⁷⁰

▪ Sequelas Psiquiátricas

Indivíduos com COVID-19 podem experimentar diversos sintomas psiquiátricos, tanto persistentes como *de novo*, surgindo meses após a infecção inicial. ⁷¹ Os mecanismos subjacentes são multifatoriais, podendo englobar efeitos diretos da infecção viral, resposta imunológica, a utilização de corticosteróides, o internamento em UCI, o isolamento social, e o estigma. ⁷²

Num estudo prospectivo realizado em Itália, que acompanhou cerca de 400 doentes com COVID-19, um mês após terem alta hospitalar, foi possível diagnosticar pelo menos uma sequela psiquiátrica - depressão, perturbação de *stress* pós-traumático (PSPT), insónia ou sintomatologia obsessivo-compulsiva - em mais de metade dos doentes (56%). Algo de significativo a destacar foi a presença de sintomas de PSPT, em cerca de 30% dos doentes, um mês após alta hospitalar. ⁷³

Num estudo de larga escala realizado nos Estados Unidos da América, que analisou dados de mais de 44.000 doentes com COVID-19, a probabilidade global de diagnóstico de uma nova doença psiquiátrica durante os três meses seguintes ao diagnóstico foi estimada em 5,8% (sendo, em específico, de 4,7% para ansiedade; 2% para perturbação do humor; 1,9% para insónia; 4,7% para demência, se idade superior ou igual 65 anos).

Estes resultados são significativamente superiores aos apurados em estudos controlados de doentes diagnosticados com gripe, ou com outras infeções do trato respiratório. ⁷⁴

Tendo em consideração um seguimento de seis meses após doença aguda, cerca de um quarto dos doentes previamente hospitalizados, apresentava ansiedade, depressão ou distúrbios do sono. ⁴⁹

- Sequelas Endócrinas

Relativamente a complicações endócrinas, pode observar-se estados de hiperglicémia *de novo*, assim como descompensações agudas de diabetes mellitus (DM), nomeadamente sob a forma de cetoacidose diabética, tanto em doentes com DM tipo 1, como DM tipo 2, semanas a meses após a resolução do quadro agudo de COVID-19. Para além dos efeitos iatrogénicos secundários à utilização de corticosteróides, outros mecanismos já propostos para explicar a hiperglicemia após a infeção incluem, insulinoresistência, secundária ao estado inflamatório, e diminuição da secreção de insulina, devido aos efeitos diretos ou indiretos do vírus sobre as células β pancreáticas. ⁷⁵

Encontram-se também reportados casos de tiroidite subaguda semanas após a doença, assim como o surgimento de tiroidite de Hashimoto e doença de Graves, possivelmente secundária a uma ativação imunitária, desencadeada pela infeção. ^{76,77}

Além disso, verifica-se um risco aumentado de osteoporose, devido ao estado inflamatório promovido pela doença, à utilização de corticosteróides, à imobilização prolongada e a défices de vitamina D. ⁷⁸

- Sequelas Renais

A nível renal, é reportado que cerca de 5% de todos os doentes hospitalizados e entre 20 e 31% dos internados em UCI com COVID-19, apresentam lesão renal aguda (LRA) grave, com necessidade de terapêutica de substituição renal (diálise). Verificou-se, ainda, que entre os doentes internados UCI que sobreviveram, 84% apresentou uma recuperação da função renal, aos dois meses de seguimento, não necessitando de terapêutica dialítica. ^{79,80}

Por outro lado, de um grupo de 1016 doentes sem LRA aguda e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) normal, durante a fase aguda da doença, observou-se uma redução TFGe, definida como inferior a 90 mL/min/1,73m², em 13% dos doentes, seis meses após a alta hospitalar. ⁴⁹

- Sequelas Pediátricas

Apesar da COVID-19 grave ser menos comum em crianças, relativamente à população adulta, pelo menos duas consequências a longo-prazo foram descritas após uma infeção aguda grave a SARS-CoV-2, a MIS-C e COVID Longo, podendo ambas surgir em crianças inicialmente assintomáticas. ⁸¹ A primeira condição é mais rara, ocorrendo em menos de 0.01% das crianças infetadas, contudo, de maior gravidade, visto que 68% dos casos requerem internamento em Unidades de Cuidados Intensivos. ⁸²

Segundo o CDC, MIS-C define-se pela presença de febre com duração superior a 24h, elevação dos parâmetros inflamatórios e disfunção múltipla de órgãos (compromisso de pelo menos dois dos seguintes sistemas orgânicos: cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico), com necessidade de hospitalização. Ocorre em indivíduos com idade inferior a 21 anos, e tipicamente com mais de sete anos, que apresentem infeção aguda ou prévia a SARS-CoV-2 (habitualmente três a seis semanas após a infeção aguda). Clinicamente pode apresentar-se com febre, dor abdominal, vômitos, diarreia, exantema, lesões mucocutâneas ou hipotensão. O diagnóstico implica a exclusão de outras patologias plausíveis, nomeadamente, a síndrome do choque tóxico ou a doença de Kawasaki, uma vasculite de vasos de médio calibre, que ocorre sobretudo em crianças com idade inferior a cinco anos, mas que, tal como a MIS-C, pode associar-se a aneurismas das artérias coronárias e a complicações neurológicas, como cefaleias, acidentes vasculares cerebrais ou convulsões. ^{83,84}

6. Diagnóstico

De acordo com as recomendações do NICE, é importante excluir outros diagnósticos agudos ou urgentes, como tromboembolismo pulmonar, angina ou pericardite. Além disso, distúrbios eletrolíticos, hormonais, hematológicos, como anemia e défice de

ferro, assim como, um conjunto de patologias reumatológicas constituem possíveis diagnósticos alternativos. ^{4,16}

Assim como outras condições médicas frequentes na prática clínica, como a fibromialgia, enxaqueca e síndrome do intestino irritável, o diagnóstico de COVID Longo assenta na presença de um conjunto de sintomas subjetivos, e na exclusão de outras patologias que podem igualmente explicar o quadro apresentado, não existindo testes ou biomarcadores confirmatórios que possam ser usados na prática clínica. Revela-se crucial, portanto, que médicos e outros profissionais de saúde estejam familiarizados com esta entidade clínica, adotando uma visão holística do doente, de forma a serem capazes de realizar um diagnóstico atempado. ¹⁶

Segundo a norma de orientação clínica da Direção Geral de Saúde (DGS), emitida em março de 2022, a avaliação analítica não está preconizada por rotina, devendo ser determinada pela gravidade e alterações analíticas registadas durante a doença aguda, assim como pela sintomatologia presente. ⁸⁵

7. Tratamento

A grande diversidade de apresentações clínicas contribui para um grau de incerteza diagnóstica, criando inerentes desafios à sua abordagem. ⁴

▪ Reabilitação e Suporte psicológico

Considerando o grupo de doentes internados com pneumonia COVID-19 e que receberam cuidados de suporte ventilatório, invasivos ou não-invasivos, estes devem ser referenciados a programas de reabilitação específicos, visando, em primeira instância, uma melhoria funcional, sobretudo a nível respiratório; sem menosprezar a recuperação cognitiva, permitindo uma melhoria global da sua qualidade de vida, devendo ser ponderada a referência a serviços de reabilitação adicionais, como terapia ocupacional, terapias psicológicas ou psicoterapia. ⁵⁴

Atualmente, existe uma investigação em curso relativamente à eficácia de programas de reabilitação precoce (iniciados durante o internamento) na recuperação funcional destes doentes, destacando-se os ensaios clínicos *RECOVER-19* e *COREG Extension*

Study.^{86,87} Estes, encontram-se validados como seguros e eficazes em doentes críticos com síndrome de dificuldade respiratória aguda.⁸⁸

Do ponto de vista nutricional, segundo a literatura, após um período de intubação orotraqueal, cerca de metade dos doentes revela um determinado grau de disfagia, requerendo alterações dietéticas ou mesmo a adoção de uma alimentação entérica por sonda.⁸⁹ Estes dados sugerem que tanto o suporte nutricional, como a reabilitação da deglutição são fatores determinantes na recuperação deste grupo de doentes.⁵⁴

Deste modo, todos os doentes diagnosticados com COVID Longo devem receber cuidados de suporte não apenas do ponto de vista físico, como também do foro psicológico, integrados numa abordagem multidisciplinar, que envolva médicos de família, psicólogos, fisioterapeutas, dietistas e outros médicos especialistas.⁴

- Tratamento farmacológico

Atualmente, não existe qualquer medicamento aprovado para o tratamento de Covid Longo. Decorrem, no entanto, diversos ensaios clínicos aleatorizados com o intuito de testar a eficácia de diversas classes farmacológicas, como anti-inflamatórios, antitrombóticos, corticosteróides, imunossupressores ou suplementos dietéticos, no tratamento desta patologia.⁹⁰ A destacar, o estudo *STIMULATE-ICP*, realizado no Reino Unido, que se propõe a testar a eficácia da colchicina, rivaroxabano e de uma combinação de anti-histamínicos (famotidina e loratadina), na redução de sintomatologia física e psicológica que caracteriza esta entidade clínica.⁹¹

No final de 2021, a *US Food and Drug Administration* aprovou a utilização de emergência de dois antivirais orais para o tratamento de infeção aguda por SARS-CoV-2, o molnupiravir (*Lagevrio*®), e uma associação de nirmatrelvir com ritonavir (*Paxlovid*®).⁹² No final de 2022, foram publicados resultados preliminares de um estudo observacional retrospectivo, no qual se constatou que, em doentes com doença aguda e com pelo menos um fator de risco de progressão para doença grave, o tratamento com nirmatrelvir associou-se a redução do risco absoluto de sequelas de COVID-19 de 2,3% a três meses, sendo estes resultados independentes do estado vacinal do doente (Figura 8).⁹²

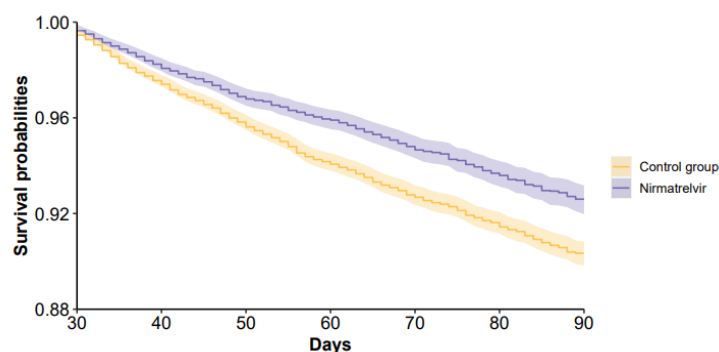


Figura 8 | Probabilidade de sobrevivência a sequelas pós-agudas de COVID-19 no grupo de doentes tratado com nirmatrelvir e no grupo de controlo. ⁹²

A aplicação desta terapêutica antiviral (nirmatrelvir em associação com ritonavir) a doentes com sintomas compatíveis com COVID Longo, será objeto de estudo de um ensaio clínico prospetivo aleatorizado e controlado com placebo, a iniciar durante 2023 (NCT05595369). ⁹³

8. Seguimento de doentes com COVID-19

Segundo as recomendações do NICE, deve ser oferecida a possibilidade de uma consulta médica a doentes que manifestem preocupação pela persistência de sintomas, durante mais de quatro semanas após o início da doença aguda. Isto revela-se particularmente importante em grupos vulneráveis, nomeadamente, doentes hospitalizados com doença aguda grave (incluindo pneumonia com critérios de gravidade e internamento em UCI) e doentes idosos, com múltiplas comorbilidades ou com baixa capacidade funcional), a quem deve ser marcada uma consulta de seguimento quatro a seis semanas após alta hospitalar. Nesta, deve ser avaliada a progressão dos sintomas, e o surgimento de sequelas, sobretudo, a nível respiratório, cardiovascular, tromboembólico, renal ou psiquiátrico aferindo-se, também, a necessidade de reabilitação (Figura 9). ⁴ Estas orientações encontram-se alinhadas com as preconizadas pela DGS, que sugere a realização de uma avaliação clínica inicial, por teleconsulta, entre quatro e seis semanas após o início da infeção aguda, em indivíduos com risco de evolução para Condição pós-COVID-19/COVID Longo, após a qual poderá ser agendada uma consulta presencial (entre as seis e as oito semanas após início da fase aguda), caso apresentem sintomatologia persistente, progressiva ou *de novo* (Figura 10). ⁸⁵

Considerando o grupo de doentes hospitalizados durante a fase aguda de doença, de acordo com a *British Thoracic Society*, independentemente da gravidade da doença aguda e da necessidade de internamento em UCI, é recomendada a realização de uma radiografia torácica 12 semanas após o início dos sintomas, devendo também ser considerada a requisição de provas de função respiratória (PFR), 6MWT, colheita de expetoração ou ecocardiograma, de acordo com a avaliação clínica (Figura 9). Após esta avaliação inicial, podem ser solicitados outros exames complementares, como TC de tórax de alta resolução, angio-TC de tórax; ou ser dada alta do seguimento. ⁹⁴ Em doentes com complicações cardiovasculares durante a infeção aguda, ou sintomatologia cardíaca persistente, pode ser considerada a realização de eletrocardiogramas e ecocardiogramas seriados entre as quatro e as 12 semanas. ⁹⁵

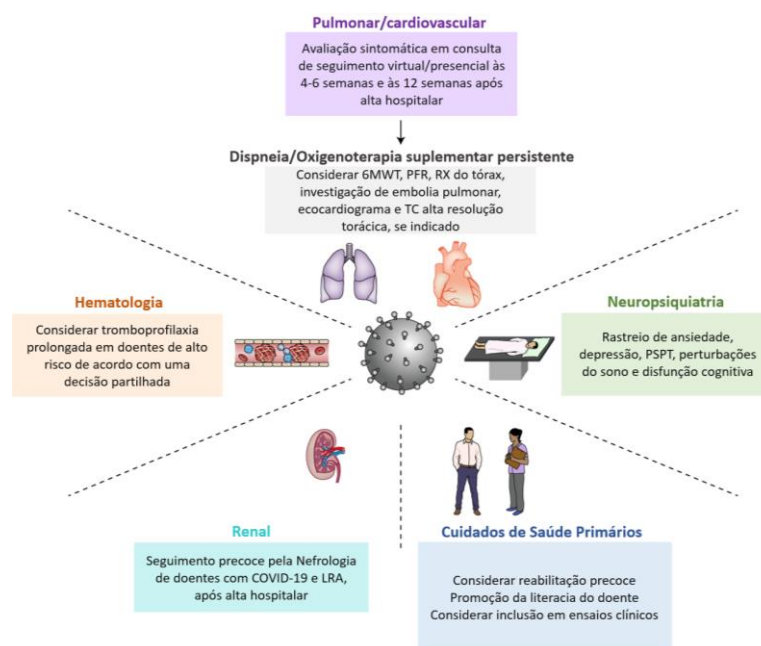


Figura 9 | Abordagem multidisciplinar no seguimento do doente com COVID-19, com respetivas recomendações. RX, radiografia; EP, embolia pulmonar (adaptado). ¹⁷

A DGS define, ainda, alguns sinais de alarme que devem motivar uma referenciação para o Serviço de urgência, como: dispneia súbita ou em repouso; febre *de novo* associada a dor torácica com características pleuríticas; toracalgia pleurítica e/ou toracalgia com características de angor; alteração do estado de consciência; défices neurológicos focais, *de novo*; cefaleia súbita e intensa; ou sintomas psiquiátricos graves, com risco de suicídio (Figura 10). ⁸⁵



Figura 10 | Circuito assistencial do indivíduo com suspeita de Condição pós-COVID-19. ⁸⁵

9. Prognóstico COVID Longo

Em termos de prognóstico de COVID Longo, além da sintomatologia prolongada, a evidência existente, apesar de escassa, sugere que a maioria dos doentes apresenta um bom prognóstico, não estando reportadas complicações adicionais ou fatalidades. ⁵³

10. Oxigenoterapia Hiperbárica (OTHB)

10.1 Definição

Segundo a *Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS)*, a oxigenoterapia hiperbárica (OTHB) é definida como um procedimento no qual o indivíduo inala oxigênio a quase 100% de forma intermitente, no interior de uma câmara hiperbárica, pressurizada acima da pressão ao nível do mar (1 atmosfera absoluta [ATA]). Para fins terapêuticos, a pressão deverá ser igual ou superior a 1,4 ATA, enquanto o doente respira oxigênio perto dos 100% (não inferior a 99,0%). Dependendo da indicação clínica, pode ser considerada terapêutica de primeira linha, ou como adjuvante a intervenções farmacológicas ou cirúrgicas. ⁵

De salientar que respirar oxigénio a quase 100% a uma pressão de 1 atmosfera, assim como a exposição de partes isoladas do corpo a 100% de oxigénio, não constituem OTHB. ⁹⁶

10.2 Câmara Hiperbárica

De acordo com a *National Fire Protection Association*, existem três classes de câmaras hiperbáricas, de acordo com o limite de ocupação das mesmas, duas das quais validadas para utilização clínica: Classe A, para pelo menos duas pessoas (incluindo doentes e profissionais de saúde), e Classe B, para utilização individual (Figura 11). Enquanto na primeira, os doentes respiram através de uma máscara facial, tubo endotraqueal ou tenda cefálica, na segunda, o doente respira oxigénio a quase 100%, diretamente da câmara. ⁹⁷ Sendo o risco de propagação viral ao nível das câmaras individuais negligenciável, estas são consideradas a opção preferencial para o tratamento de doentes com COVID-19. ⁹⁸

Em Portugal continental, existem quatro unidades de saúde a dispor de câmaras hiperbáricas, duas públicas, o Hospital Pedro Hispano (Matosinhos) e o Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica, pertencente à Marinha (Lisboa); e duas privadas, o Centro Hiperbárico de Cascais e o Hospital Particular do Algarve. A nível insular, a existe uma câmara na Madeira (Hospital Central do Funchal), e três nos Açores (Ilha de São Miguel, Ilha do Faial e Ilha das Flores). ^{99,100}



Figura 11 | Câmara hiperbárica Classe A (esquerda); e Classe B (direita), pertencente ao Centro Hiperbárico de Cascais. ^{100,101}

No interior da câmara, estes doentes encontram-se sempre monitorizados, através de, pelo menos, eletrocardiograma, oximetria de pulso e monitorização de temperatura. ⁹⁸

10.3 Princípios Fisiológicos

Em condições normobáricas, a pressão exercida sobre o corpo humano, ao nível do mar, corresponde a 1 ATA, que equivale a 760 mmHg (unidade de medida habitualmente utilizada em aplicações médicas). A este nível, a quantidade de oxigénio dissolvido no sangue é insignificante, equivalendo a cerca de 0.3 mL de oxigénio por 100 mL de sangue, sendo este maioritariamente transportado ligado à hemoglobina (até 99%).¹⁰² O conteúdo de oxigénio no sangue arterial (CaO_2) é calculado através da seguinte fórmula:

$$CaO_2 \text{ (mL/dL)} = (\text{Hemoglobina [g/dL]} \times 1.37 \times SaO_2) + (0.003 \times PaO_2 \text{ [mmHg]})$$

Pela fórmula apresentada, é evidente que o conteúdo de oxigénio dissolvido pode ser aumentado de forma independente do nível de hemoglobina, através apenas do aumento da pressão parcial do oxigénio inspirado.^{98,103} Segundo a Lei de Dalton, a pressão total exercida por uma mistura de gases é igual à soma das pressões parciais dos gases que a constituem. Assim, a pressão parcial define-se como a pressão que seria exercida por um gás, caso, isoladamente, este ocupasse a totalidade do volume da mistura de gases, à mesma temperatura ($P_t = P_1 + P_2 + P_3$, onde P_t é a pressão total da mistura de gases; P_1 , P_2 e P_3 as pressões parciais dos gases individualmente). Deste modo, a inalação de oxigénio a 100%, sob condições hiperbáricas, traduz-se no aumento das pressões parciais de O_2 alveolar (PaO_2).¹⁰⁴

Além disso, segundo a Lei de Henry, a concentração de gás dissolvido num líquido é proporcional à pressão parcial desse gás acima da solução em questão. Aplicando esta premissa à OTHB, o aumento da PaO_2 ambiente, e consequentemente, pulmonar, aumenta, por seu turno, a quantidade de oxigénio livre dissolvido no sangue (Figura 12).

101,105

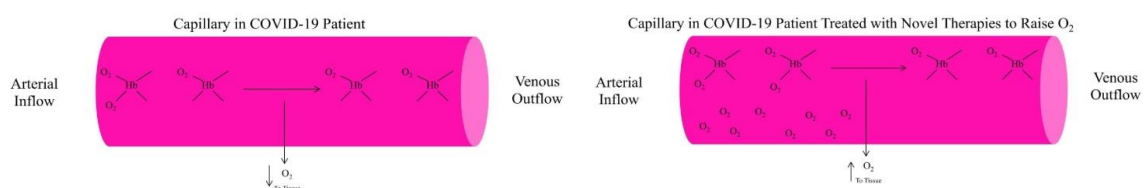


Figura 12 | Representação do transporte sérico de moléculas de oxigénio até aos tecidos periféricos, num doente com COVID-19 (esquerda); e efeito da oxigenoterapia hiperbárica no aumento dos níveis de oxigénio no sangue (direita). Hb, hemoglobina; O_2 , oxigénio.¹⁰⁵

Sendo o ar ambiente constituído por, aproximadamente, 21% de oxigénio, a PaO_2 é estimada em 160 mmHg, ao nível do mar. Sob condições hiperbáricas, tipicamente 2,5 ATA para OTHB, a pressão parcial de oxigénio no sangue alcançaria, teoricamente, os 2000 mmHg, sendo criado um gradiente de difusão entre os capilares sanguíneos e os tecidos, que explica o aumento da entrega de oxigénio a nível periférico.¹⁰² Contudo, até alcançar os tecidos, a PaO_2 sofre uma redução fisiológica ao atravessar certas resistências, destacando-se a nível alveolar, o espaço morto e a mistura entre gases inspirados e expirados, culminando numa PAO_2 alveolar de aproximadamente 1200 mmHg (Figura 13).¹⁰⁶

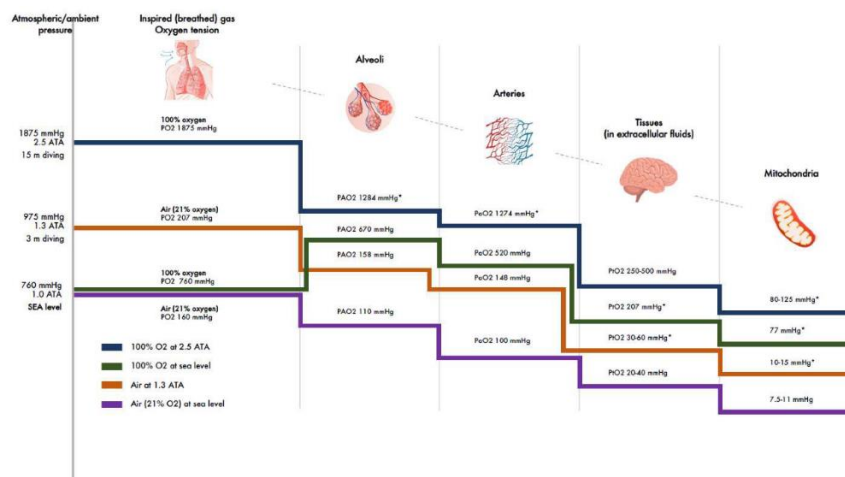


Figura 13 | Redução das pressões parciais de oxigénio a diferentes níveis das vias aéreas, artérias e tecidos, sob diferentes pressões atmosféricas e diferentes níveis de oxigénio inalado. ATA, atmosferas absolutas; PO₂, pressão parcial de oxigénio; PAO₂, pressão parcial de oxigénio nos alvéolos; PaO₂, pressão parcial de oxigénio nas artérias; PtO₂, pressão parcial de oxigénio nos tecidos; PmO₂, pressão parcial de oxigénio na mitocôndria.¹⁰⁶

10.4 Indicações Terapêuticas

Atualmente, segundo as mais recentes indicações da UHMS (2019), a OTHB encontra-se aprovada para as seguintes patologias: embolia gasosa/aérea, insuficiências arteriais (oclusão da artéria central da retina, cicatrização de feridas, como úlceras de pé diabético), intoxicação por monóxido de carbono, mionecroses clostridiais (gangrena gasosa), viabilização de enxertos cutâneos e de retalhos músculo-cutâneos comprometidos, síndrome compartimental, síndrome de esmagamento, doença de descompressão/acidente descompressivo, radionecrose óssea e de tecidos moles, surdez neurossensorial súbita idiopática, abscessos intracranianos, infeções

necrotizantes dos tecidos moles, osteomielite refratária (incluindo otite externa maligna), anemia grave e queimaduras.⁵

10.5 Racional da aplicação de OTHB a doentes com COVID-19

▪ Recuperação de níveis adequados de oxigénio no sangue e tecidos

Uma possível hipótese para a grande variedade de sintomas que caracteriza o COVID Longo é a hipoxia tecidual prolongada, um denominador comum a várias das patologias aprovadas para o tratamento com OTHB. Esta terapêutica encontra-se atualmente validada para um conjunto de patologias que cursam com hipoxémia ou hipoxia de órgão crítica, nomeadamente, a anemia grave, embolia gasosa, doença de descompressão e intoxicação por monóxido de carbono.^{107,108}

A fisiopatologia da COVID-19 crítica assenta num estado de hipoxémia profunda e subsequente hipoxia tecidual, causadas por pneumonia, muitas vezes bilateral, que se pode agravar com insuficiência respiratória, e culminar em SDRA, a principal causa de morte por COVID-19. Em particular, existe evidência robusta quanto à relação fisiopatológica entre a hipoxia cerebral, e a sintomatologia do foro neurológico que caracteriza tanto a COVID-19 aguda, como o COVID Longo, uma associação suportada, ainda, pela sobreposição clínica com duas das patologias que mais frequentemente cursam com hipoxia cerebral, como a intoxicação por monóxido de carbono e a hipoxia hipobárica associada à altitude (Tabela 1).¹⁰⁴ Além disso, foi demonstrada a segurança e eficácia da OTHB no tratamento de doentes com SFC, uma entidade com reconhecidas semelhanças clínicas com COVID Longo.^{109,110}

Tabela 1 | Principais sintomas neurológicos associados a intoxicação por monóxido de carbono, hipoxia hipobárica associada à altitude, e COVID-19/Condição pós-COVID-19 (adaptado).¹⁰⁶

Intoxicação por monóxido de carbono ligeira	Hipoxia hipobárica associada à altitude	COVID-19/Condição pós-COVID-19
Fadiga, letargia	Perturbações visuais	Anosmia
Cefaleias	Cefaleias	Fadiga
Parestesias	Fadiga, letargia	Cefaleias
<i>Brain Fog</i>	Náuseas, tonturas	Dispneia
Náuseas, tonturas	Perturbação da motricidade fina	<i>Brain Fog</i>
Perturbações do sono	Alterações de personalidade e humor	Alterações do estado de consciência
Palpitações	Disfunção sensorial	Náuseas, tonturas
Perturbações visuais	Confusão	Palpitações
Perda de consciência	Perda de consciência	Perturbações do sono
		Sintomas neuropsicológicos

Em situações de COVID-19 aguda, a terapêutica de suporte respiratório e ventilatório são procedimentos padronizados na abordagem destes doentes.¹¹¹ Segundo uma meta-análise, entre doentes hospitalizados com COVID-19 com necessidade de terapêutica de suporte, quase 39% recebeu oxigenoterapia suplementar por óculos nasais, 7% ventilação não invasiva, 28,7% ventilação invasiva, e cerca de 1% oxigenação por membrana extracorporal.¹¹² Apesar de tanto o suporte ventilatório como a OTHB serem capazes de elevar os níveis de oxigénio arterial, com subsequente melhoria da oxigenação dos tecidos, a ação combinada da hiperóxia e pressão hiperbárica promove ainda uma ativação de genes com funções citoprotetoras e promotores de crescimento (Nrf2, HSPA1A, MT1A e FOS), em células endoteliais, dependente de uma pressão e concentração de oxigénio elevada. Por seu turno, é desencadeado um conjunto de processos regenerativos como, a mobilização de fatores antiapoptóticos e anti-inflamatórios, promoção de angiogénese, neurogénese, recuperação da função mitocondrial e proliferação de células estaminais.¹¹³

De destacar também o conceito de dívida de oxigénio, descrito originalmente em estudos de fisiologia do exercício físico, e que se refere ao cálculo da diferença entre as necessidades mínimas para os tecidos manterem um metabolismo aeróbio, e o oxigénio disponível.^{114,115} Em condições de perfusão normais, os tecidos e órgãos extraem, em média, 5 a 6 mL de oxigénio por cada dL de fluxo sanguíneo, sendo estas necessidades superiores em órgãos como o coração, o cérebro e a retina.¹¹⁶ Quando este

fornecimento se torna deficitário, é estabelecido uma dívida de oxigénio progressiva e cumulativa, sendo necessária a adoção de vias de glicólise anaeróbias pelos tecidos. ¹¹⁵ Encontrando-se já descrito em situações de choque hemorrágico e séptico, anemia grave e asfixia perinatal, é expectável que a hipoxémia profunda e prolongada experienciada por doentes com COVID-19, alguns dos quais sem se apresentarem com sintomas ou sinais de dificuldade respiratória ou dispneia (hipoxia silenciosa), produza uma dívida de oxigénio. ^{115,117} A capacidade de reverter eficazmente este processo através da OTHB encontra-se demonstrada em casos de anemia grave. Neste contexto, considerando, por exemplo, a administração de oxigénio a 100% a uma pressão de 3 ATA, é possível aumentar a quantidade de oxigénio dissolvido no sangue até aproximadamente 6 mL por dL, suficiente para assegurar as necessidades celulares basais, sem qualquer contributo da fração de oxigénio transportada pela hemoglobina. Contudo, não existe ainda evidência direta da eficácia da OTHB na reversão deste processo, em doentes com COVID-19. ¹¹⁶

- Redução da inflamação secundária à reposta imune exagerada

Doentes com COVID-19 podem apresentar níveis aumentados de IL-1 β , interferão (IFN), TNF- α , IL-2R e IL-6, que se correlacionam positivamente com a gravidade da doença e mortalidade. A resposta inflamatória exagerada associada à doença grave, nomeadamente sob a forma de tempestade de citocinas, é responsável pela apoptose de células endoteliais, afetando sobretudo a integridade da microvasculatura pulmonar, por aumento da permeabilidade capilar, assim como da barreira epitelial dos alvéolos, culminando em edema alveolar, e conseqüente hipoxémia. Além disso, o rápido aumento de citocinas e quimiocinas em circulação é responsável por atrair um número significativo de neutrófilos e macrófagos, contribuindo para a formação de infiltrados inflamatórios exuberantes, com resultante lesão pulmonar. ¹¹⁸

Segundo alguns estudos, a OTHB revela capacidade de atenuar a cascata inflamatória gerada por diversos estados patológicos, como demonstrado em casos de pancreatite aguda, sépsis ou doença inflamatória intestinal (indicações *off-label* de OTHB), nomeadamente ao inibir a produção de TNF- α , e ao reduzir a produção de IL-1 β e IL-6, algumas das citocinas pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da COVID-19. ¹¹⁸

- Mobilização de células estaminais hematopoiéticas

Como descrito anteriormente, a OTHB promove a mobilização de células estaminais hematopoiéticas, estando relatado na literatura a sua capacidade de contrariar a resposta inflamatória.¹¹⁹ Por outro lado, apesar de não existir evidência clínica relativamente ao efeito desta terapêutica sobre as células estaminais mesenquimais (MSC), um estudo pré-clínico demonstrou um aumento *in vitro* de MSC em células humanas, após exposição a oxigenoterapia hiperbárica.¹²⁰ As MSC apresentam uma função anti-inflamatória e reguladora da imunidade, podendo inibir a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12, e IFN- γ , reduzindo, desta forma, a ocorrência de tempestades de citocinas.¹²¹

- Promoção de neuroplasticidade

Foi demonstrado que a OTHB revela capacidade de induzir neuroplasticidade, com melhorias significativas na função cognitiva, meses a anos após o insulto agudo, nomeadamente em doentes com sequelas de AVC, suportando a sua aplicabilidade ao tratamento de sintomas neurológicos de COVID Longo.¹²²

10.6 OTHB aplicada ao COVID Longo

Até à data, encontram-se publicados três estudos relativamente à aplicação da OTHB em doentes com COVID Longo, que avaliam a eficácia desta terapêutica na reversão da fadiga, sintomas cognitivos e cardiorrespiratórios (Tabela 2).

*Robbins T et al.*⁶ reportou, em dezembro de 2021, um estudo observacional retrospectivo a dez doentes com fadiga *de novo* secundária a infeção por SARS-CoV-2 e com duração superior a 12 semanas, e respetiva resposta ao tratamento com OTHB. O esquema utilizado foi dez sessões de OTHB a 2,4 ATA, durante 12 dias, cada uma com uma duração de 105 minutos (com intervalos de cinco min de interrupção, a cada 30 min de exposição a oxigénio a 100%). Os *outcomes* em estudo foram a fadiga, quantificada segundo a *Chalder fatigue scale* (CFQ), e a função cognitiva, segundo a ferramenta NeuroTrax, que avalia a cognição global, memória, função executiva, atenção, velocidade de processamento de informação, função visual-espacial, função

verbal e *skills* motoras; tendo sido avaliados antes de se iniciar o tratamento (D1), e após a sua conclusão (D10).

Foi observada uma melhoria estaticamente significativa ao nível da CFQ ($p=0.0059$), cognição global ($p=0.0137$), função executiva ($p=0.0039$), atenção ($p=0.0020$), velocidade de processamento de informação ($p=0.0059$) e função verbal ($p=0.0098$) (Figura 14). Estes resultados, estatística e clinicamente significativos, sugerem um possível benefício da OTHB em sintomas frequentemente relacionados com COVID Longo, como é o caso da fadiga e o *brain fog*. Além disso, não foram reportados quaisquer efeitos adversos durante, ou imediatamente após o tratamento. Como limitações, a destacar a amostra reduzida (10 doentes) e a ausência de seguimento destes doentes, findo o tratamento.

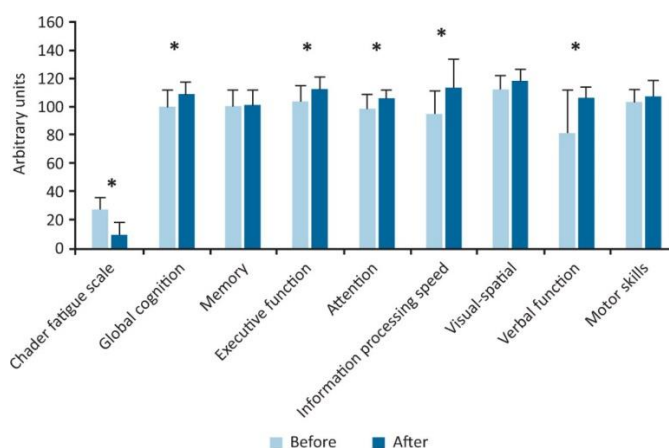


Figura 14 | Resultados das escalas em estudo ao 1º (*before*) e 10º (*after*) dia de OTHB. ⁶

Bhaiyat AM et al. ⁷ reportou, em fevereiro 2022, um caso clínico de um doente do sexo masculino, de 55 anos, internado durante cerca de um mês por COVID-19 grave. Durante o internamento desenvolveu uma síndrome respiratória aguda secundária a pneumonite, tendo recebido terapêutica de suporte com oxigénio de alto fluxo durante uma semana. Posteriormente, cerca de seis semanas após o diagnóstico de COVID-19, desenvolveu um tromboembolismo pulmonar, tendo sido medicado com rivaroxabano. Por persistência de sintomas compatíveis com COVID Longo, três meses após a infeção aguda, nomeadamente, problemas de memória, agravamento da capacidade de

multitarefa, fadiga, sensação de pouca energia, dispneia de esforço, e declínio da condição física, foi proposto para um esquema de OTHB. Este englobou 60 sessões ao longo de 12 semanas, cada uma com uma duração de 90 min de exposição a oxigénio a 100%, sob uma pressão de 2 ATA (com intervalos de cinco min de interrupção, a cada 20 min). Não foram reportados efeitos secundários durante o tratamento.

Antes e após o tratamento (quatro semanas depois da última sessão de OTHB), foi realizada uma avaliação vasta, que incluiu RM cerebral com estudo de perfusão e tensor de difusão, avaliação cognitiva computadorizada (NeuroTrax), prova de esforço cardiopulmonar e PFR.

Ao nível da avaliação neurocognitiva, foi possível observar-se melhoria da memória global (destacando-se a memória não verbal), funções executivas, velocidade de processamento de informação, flexibilidade cognitiva e multitarefa; que se correlacionou com uma melhoria significativa da perfusão cerebral e da integridade da microestrutura da substância branca, objetivada no estudo imagiológico. Deste modo, é possível aferir que uma parte considerável dos efeitos benéficos desta terapêutica se deve, de facto, à sua capacidade de induzir neuroplasticidade em áreas disfuncionais do cérebro.

Relativamente à avaliação da aptidão física, identificou-se um aumento do consumo máximo de oxigénio durante o exercício (VO_2) em 34%, da capacidade vital forçada (CVF) em 44%, do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1) em 23% e do pico do fluxo expiratório (PFE) em 20,2%. Estes dados correlacionam-se com a recuperação da sua *performance* física prévia à doença.

Zilberman-Itskovich S et al.⁸ reportou, em julho 2022, um ensaio clínico aleatorizado duplamente cego e controlado com placebo, que avaliou os efeitos da OTHB em 73 doentes com sintomas de COVID-Longo, pelo menos três meses após a confirmação da infeção. Entre o grupo OTHB (37 doentes) e o grupo de controlo (36 doentes) não se identificaram diferenças estaticamente significativas nas características e sintomas de base. O *outcome* primário em estudo foi a função cognitiva avaliada através da ferramenta NeuroTrax, e como *outcomes* secundários foi realizado um protocolo de RM cerebral, avaliação da qualidade de vida (*short form-36*), qualidade do sono (*Pittsburgh*

Sleep Quality Index), sofrimento psicológico (*Brief Symptom Inventory*), intensidade e impacto da dor (*Brief Pain Inventory*), olfato; paladar e função respiratória (espirometria).

O esquema utilizado no grupo OTHB foi 40 sessões de oxigénio a 100% sob uma pressão de 2 ATA durante um período de dois meses (cinco sessões por semana), cada uma com uma duração de 90 minutos (com intervalos de cinco min de interrupção, a cada 20 min de exposição a oxigénio a 100%). O grupo de controlo foi exposto a oxigénio a 21% sob uma pressão de 1,03 ATA. Para além de uma avaliação inicial, pré-tratamento, foi realizado um seguimento dos doentes entre a primeira e a terceira semana após a última sessão.

Após o tratamento com OTHB, observaram-se melhorias estaticamente significativas ao nível da função cognitiva global, atenção e função executiva ($p = 0,038$, $p = 0,04$ e $p = 0,05$, respetivamente); limitação física ($p = 0,023$); domínio da energia ($p = 0,029$); *score* global de sono ($p = 0,042$); sintomas psiquiátricos ($p = 0,008$), em particular a somatização e depressão; e impacto da dor ($p = 0,001$) (Figura 15). Os *outcomes* clínicos associaram-se a uma melhoria significativa na perfusão cerebral (avaliada por RM) e alterações microestruturais nas áreas frontais, parietais e límbicas associadas à cognição e emoções (circunvolução supramarginal, área motora suplementar esquerda, insula direita, circunvolução pré-central frontal esquerda, circunvolução frontal medial direita e *corona radiata* superior). Não se identificou uma diferença significativa nos efeitos adversos reportados entre os dois grupos.

Os resultados apresentados indicam que a OTHB pode ter benefícios ao nível das funções cognitivas/executivas, depressão, somatização, fadiga, sono e dor, em doentes com COVID Longo. Este estudo demonstra, ainda, que as melhorias nestes domínios podem ser atribuídas a um aumento da perfusão e neuroplasticidade cerebral, em áreas associadas à cognição e às emoções.

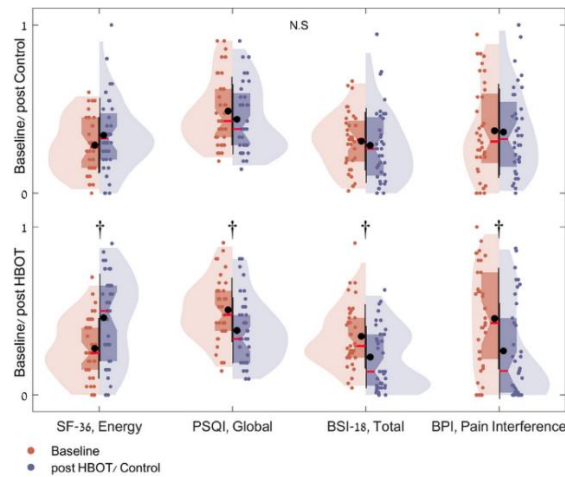


Figura 15 | Resultados do questionário realizado aos doentes antes e após o tratamento, no grupo submetido a OTHB e no grupo de controlo. SF-36, *short form-36*; PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*; BSI-18, *Brief Symptom Inventory*; BPI, *Brief Pain Inventory* ⁸

Como limitações, destacam-se uma amostra relativamente reduzida, não definir um número ótimo de sessões de OTHB, e o seguimento dos doentes terminar 3 semanas após a última sessão, perdurando a necessidade de resultados a longo-prazo.

Tabela 2 | Resumo dos primeiros estudos sobre a aplicação da oxigenoterapia hiperbárica ao tratamento de doentes com COVID Longo.

Primeiro autor	Número de doentes	Idade (anos)	Sexo; F, M	Condição	Duração dos sintomas	Tratamento OTHB	Resultados
Robbins T	10	24-74	6, 4	Fadiga <i>de novo</i> secundária a infeção por SARS-CoV-2	≥ 12 semanas desde a infeção aguda	2,4 ATA x 90 min x 10 dias	Melhoria da fadiga e de um conjunto de domínios cognitivos relacionados com o <i>brain fog</i>
Bhaiyat AM	1	55	0, 1	Sintomas cognitivos e cardiorrespiratórios secundários a infeção por SARS-CoV-2	12 semanas desde a infeção aguda	2,0 ATA x 90 min x 60 dias	Melhoria da função cognitiva associada a melhoria da perfusão e integridade da microestrutura cerebral. Melhoria da função cardiopulmonar, com recuperação da <i>performance</i> física prévia à doença
Zilberman-Itskovich S	73 (36 grupo de controlo)	38-59	19, 18	Sintomas cognitivos secundários a infeção por SARS-CoV-2, com impacto funcional	≥ 12 semanas desde a infeção aguda	2,0 ATA x 90 min x 40 dias	Melhoria da função cognitiva, depressão, somatização, fadiga, sono e dor. Os resultados clínicos associaram-se a um aumento da perfusão e neuroplasticidade cerebral, em áreas associadas à cognição e às emoções

ATA, atmosfera absoluta; F, feminino; M, masculino; OTHB, oxigenoterapia hiperbárica

Atualmente, encontra-se em curso, na Suécia, um ensaio clínico aleatorizado e controlado com placebo, que se propõe a averiguar a eficácia da OTHB no alívio de sintomas de COVID Longo, num grupo de 80 doentes, durante um período de três meses de seguimento (NCT04842448). ⁹

10.7 Efeitos Adversos e Contraindicações

OTHB é considerada um procedimento seguro, sobretudo em esquemas que não excedam as 2h de exposição por sessão, e as 3 ATA de pressão. Não obstante os múltiplos benefícios e aplicações da OTHB, existem efeitos secundários importantes que podem surgir durante o procedimento, embora raros.¹²³

De longe, as complicações mais comuns são o barotrauma, que apesar de ocorrer mais frequentemente ao nível do ouvido médio/tímpano, pode também afetar os seios perinasais, dentes ou pulmões, e a claustrofobia.¹²⁴

Complicações raras, mas de maior gravidade resultam da toxicidade do oxigénio causada pelo *stress* oxidativo, decorrente das múltiplas exposições necessárias em tratamentos crónicos, podendo afetar vários sistemas. A nível ocular destaca-se a miopia hiperbárica, habitualmente transitória e reversível após o término das sessões, o surgimento de cataratas, e a fibroplasia retrolenticular, também conhecida por retinopatia da prematuridade. Ao nível do Sistema Nervoso Central, pode manifestar-se por crises convulsivas generalizadas (efeito de *Paul Bert*), quando se atinge uma pressão parcial de oxigénio excessivamente elevada, como observado durante o tratamento dos doentes com intoxicação por monóxido de carbono; existindo alguns fatores de risco associados à diminuição do limiar epiléptico durante o tratamento, como antecedentes de epilepsia, hipoglicémia, hipertiroidismo, febre e a interação farmacológica com a penicilina ou o dissulfiram. Perante os protocolos diários de OTHB atualmente preconizados, não é expectável observar-se toxicidade pulmonar. Apenas em casos de exposição prolongada, como no tratamento da doença de descompressão, esta toxicidade pode apresentar-se, de forma insidiosa, como um desconforto subesternal ligeiro que agrava à inspiração, que pode evoluir para toracalgia pleurítica difusa, tosse, aperto torácico ou dispneia (efeito *Lorrain-Smith*).¹²⁵

Atualmente existe apenas uma contraindicação absoluta para o tratamento com OTHB, a existência de pneumotórax não tratado, por aumentar o risco de evolução para pneumotórax hipertensivo. Por outro lado, são várias as contraindicações relativas, destacando-se a utilização simultânea de determinados fármacos, como a doxorubicina, a bleomicina, a cisplatina, o dissulfiram ou a mafenida; a presença de doenças

pulmonares restritivas, como doença pulmonar obstrutiva crónica e asma, dado o risco aumentado de hipercapnia e barotrauma pulmonar, respetivamente; e a hipoglicémia aguda ou diabetes mellitus dependente de insulinoaterapia. ¹²⁶

Conclusão

A experiência adquirida na abordagem e tratamento de doentes com COVID-19, ao longo dos últimos três anos, aliada à implementação de programas de vacinação de larga escala bem-sucedidos, permitiu que se alcançasse, atualmente, um controlo sobre a pandemia, mitigando o seu impacto sobre as unidades de saúde, traduzido por uma redução paulatina do número de casos de doença aguda grave, com necessidade de hospitalização. Simultaneamente, foi possível constatar que uma subpopulação de doentes (entre 10 a 30%), manifesta um curso de doença mais prolongado, apresentando sintomatologia que persiste ou surge até meses após a infeção aguda. Esta entidade clínica, denominada de COVID Longo ou Condição pós-COVID-19, caracteriza-se por um conjunto de sequelas multiorgânicas, algumas das quais permanentes. Como tal, revela-se crucial o papel desempenhado pelos clínicos no seu reconhecimento precoce, na descrição pormenorizada dos sintomas e sinais apresentados, e subsequente investigação e tratamento sintomático. Através de uma abordagem multidisciplinar, integrando as vertentes do tratamento farmacológico, reabilitação funcional e apoio psicológico, torna-se evidente que os cuidados prestados a um doente com COVID-19 não terminam no momento da sua alta hospitalar, ou após o período de infeção aguda, sendo de particular importância a vigilância de complicações específicas de órgão desenvolvidas nesta fase da doença. Torna-se, portanto, essencial que os hospitais e outras unidades de saúde reconheçam a necessidade da criação de consultas de seguimento dedicadas ao COVID Longo, sendo dada prioridade a doentes com fatores de risco reconhecidos, incluindo, os que experienciaram uma doença aguda grave e/ou necessitaram de internamento em UCI, os com maior suscetibilidade para complicações (como idosos e/ou com múltiplas comorbilidades), assim como a doentes cujos sintomas tenham um significativo impacto funcional e social.

Não existindo, atualmente, qualquer terapêutica farmacológica dirigida aprovada para o tratamento de COVID Longo, decorrem múltiplos ensaios clínicos em busca de um tratamento que se revele eficaz. Seguindo um racional de utilização da OTHB em patologias com uma clínica sobreponível à de COVID Longo, e atendendo aos

mecanismos fisiopatológicos que, presumidamente, são por si partilhados, esta assume-se como uma alternativa terapêutica que merece ser objeto de estudo e investigação.

Os primeiros estudos realizados sugerem que a OTHB é eficaz na reversão de alguns dos sintomas mais prevalentes e de maior impacto funcional, como a fadiga, dispneia de esforço, declínio da *performance* física, sintomas cognitivos relacionados com o *brain fog*, como problemas de memória e disfunção executiva, e sintomatologia do foro psiquiátrico, como perturbação depressiva, somatização e alterações do sono. De salientar a associação entre a melhoria da função cognitiva destes doentes e o aumento da perfusão e neuroplasticidade cerebral, em áreas associadas à cognição e às emoções, objetivada através de estudos imagiológicos. Apesar dos resultados obtidos serem promissores, a evidência atualmente disponível é escassa, existindo apenas um ensaio clínico prospectivo aleatorizado e controlado com placebo, com resultados publicados. Além disso, estes estudos apresentam, ainda, várias limitações como, amostras de estudo de dimensões reduzidas, utilização de diferentes esquemas terapêuticos, sobretudo ao nível da sua duração, e reduzido período de seguimento dos doentes após o término da terapêutica.

Estudos futuros deverão procurar colmatar algumas destas lacunas, destacando-se a importância do recrutamento de um maior número de participantes para ensaios prospectivos aleatorizados e controlados com placebo, a fim de se identificarem os grupos de doentes com maior benefício nesta terapêutica, e aos quais deverá ser dada prioridade no acesso, sobretudo considerando tratar-se de uma terapêutica centralizada a um reduzido número de cidades do território, não se encontrando amplamente disponível e acessível para a população em geral. Revela-se também fulcral a definição de uma quantidade mínima eficaz de sessões de OTHB, padronizando-se assim os esquemas terapêuticos, bem com um seguimento mais prolongado dos doentes submetidos a esta terapêutica, a fim de se averiguar se a melhoria sintomática verificada é sustentada no tempo.

Atendendo ao número significativo de indivíduos infetados pelo vírus SARS-CoV-2 desde o final de 2019 e aos progressos verificados nos cuidados a doentes com doença aguda, a procura por soluções terapêuticas eficazes para doentes com COVID Longo deverá afirmar-se, nesta fase, com um dos principais focos da investigação científica.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de deixar uma palavra de agradecimento à Dr^a Joana Boto Fernandes por ter aceitado orientar-me neste Trabalho Final de Mestrado e por toda a disponibilidade e interesse demonstrado ao longo da sua concretização.

Gostaria também de agradecer ao Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica, e em particular, ao Dr. Pedro Modas Daniel, pela oportunidade de ter realizado uma visita guiada a este centro, e por todo o apoio oferecido na realização deste trabalho.

Bibliografia

1. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020). Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi, 41(2), 145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
2. Soriano, J. B., Murthy, S., Marshall, J. C., Relan, P., Diaz, J. V., & WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition (2022). A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(4), e102–e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
3. Michelen, M., Manoharan, L., Elkheir, N., Cheng, V., Dagens, A., Hastie, C., O’Hara, M., Suett, J., Dahmash, D., Bugaeva, P., Rigby, I., Munblit, D., Harriss, E., Burls, A., Foote, C., Scott, J., Carson, G., Olliaro, P., Sigfrid, L., & Stavropoulou, C. (2021). Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health*, 6(9), e005427. <https://doi.org/10.1136/BMJGH-2021-005427>
4. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE. (2020, December 18). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
5. Undersea & Hyperbaric Medical Society. (2019). HBO Indications. <https://www.uhms.org/resources/hbo-indications.html>
6. Robbins, T., Gonevski, M., Clark, C., Baitule, S., Sharma, K., Magar, A., Patel, K., Sankar, S., Kyrou, I., Ali, A., & Randeve, H. S. (2021). Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clinical medicine (London, England)*, 21(6), e629–e632. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0462>
7. Bhaiyat, A. M., Sasson, E., Wang, Z., Khairy, S., Ginzarly, M., Qureshi, U., Fikree, M., & Efrati, S. (2022). Hyperbaric oxygen treatment for long coronavirus disease-19: a case report. *Journal of medical case reports*, 16(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03287-w>
8. Zilberman-Itskovich, S., Catalogna, M., Sasson, E., Elman-Shina, K., Hadanny, A., Lang, E., Finci, S., Polak, N., Fishlev, G., Korin, C., Shorer, R., Parag, Y., Sova, M.,

- & Efrati, S. (2022). Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Scientific Reports* 2022 12:1, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15565-0>
9. Kjellberg A. (2021, September 15 -). Hyperbaric oxygen for treatment of Long COVID syndrome; a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase II clinical trial. Identifier NCT04842448. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04842448>
 10. World Health Organization. (2020, March 6). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report, 46. World Health Organization. Retrieved February 11, 2023, from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331443>
 11. World Health Organization. (2023). Who coronavirus (COVID-19) dashboard. World Health Organization. Retrieved February 11, 2023, from <https://covid19.who.int/>
 12. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 13. Headquarters, W. (2020, February 28). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
 14. Callard, F., & Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social science & medicine* (1982), 268, 113426. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
 15. Perego, E., (2020). Available from: Accessed 02 November 2022. <https://twitter.com/elisaperego78/status/1263172084055838721?s=20>.
 16. Taribagil, P., Creer, D., & Tahir, H. (2021). 'Long COVID' syndrome. *BMJ case reports*, 14(4), e241485. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241485>
 17. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B.,

- Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., Seres, D. S., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
18. Al-Aly, Z., Xie, Y., & Bowe, B. (2021). High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 594(7862), 259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
19. UK Office for National Statistics (2022, November 3). Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK - Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/3november2022>
20. UK Office for National Statistics (2021, April 1). Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK - Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021>
21. Nearly One in Five American Adults Who Have Had COVID-19 Still Have “Long COVID.” (2022, June 22.). https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2022/20220622.htm
22. Evans, R. A., McAuley, H., Harrison, E. M., Shikotra, A., Singapuri, A., Sereno, M., Elneima, O., Docherty, A. B., Lone, N. I., Leavy, O. C., Daines, L., Baillie, J. K., Brown, J. S., Chalder, T., De Soyza, A., Diar Bakerly, N., Easom, N., Geddes, J. R., Greening, N. J., Hart, N., ... PHOSP-COVID Collaborative Group (2021). Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(11), 1275–1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)

23. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
24. Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C., Pujol, J. C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L. S., Molteni, E., Modat, M., Jorge Cardoso, M., May, A., Ganesh, S., Davies, R., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Astley, C. M., Joshi, A. D., ... Steves, C. J. (2021). Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*, 27(4), 626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
25. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Ayuzo Del Valle, N. C., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2022). Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Scientific reports*, 12(1), 9950. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
26. Hossain, M. A., Hossain, K. M. A., Saunders, K., Uddin, Z., Walton, L. M., Raigangar, V., Sakel, M., Shafin, R., Hossain, M. S., Kabir, M. F., Faruqui, R., Rana, M. S., Ahmed, M. S., Chakrovorty, S. K., Hossain, M. A., & Jahid, I. K. (2021). Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors. *BMJ global health*, 6(12), e006838. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006838>
27. Raman, B., Bluemke, D. A., Lüscher, T. F., & Neubauer, S. (2022). Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European heart journal*, 43(11), 1157–1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
28. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., Leon, M. B., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
29. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*

- (London, England), 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
30. Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 581(7807), 221–224. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
31. Brodin, P., Casari, G., Townsend, L., O'Farrelly, C., Tancevski, I., Löffler-Ragg, J., Mogensen, T. H., Casanova, J. L., & COVID Human Genetic Effort (2022). Studying severe long COVID to understand post-infectious disorders beyond COVID-19. *Nature medicine*, 28(5), 879–882. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01766-7>
32. Garg, P., Arora, U., Kumar, A., & Wig, N. (2021). The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage?. *Journal of medical virology*, 93(2), 673–674. <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
33. van Kampen, J. J. A., van de Vijver, D. A. M. C., Fraaij, P. L. A., Haagmans, B. L., Lamers, M. M., Okba, N., van den Akker, J. P. C., Endeman, H., Gommers, D. A. M. P. J., Cornelissen, J. J., Hoek, R. A. S., van der Eerden, M. M., Hesselink, D. A., Metselaar, H. J., Verbon, A., de Steenwinkel, J. E. M., Aron, G. I., van Gorp, E. C. M., van Boheemen, S., Voermans, J. C., ... van der Eijk, A. A. (2021). Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nature communications*, 12(1), 267. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4>
34. Gaebler, C., Wang, Z., Lorenzi, J. C. C., Muecksch, F., Finkin, S., Tokuyama, M., Cho, A., Jankovic, M., Schaefer-Babajew, D., Oliveira, T. Y., Cipolla, M., Viant, C., Barnes, C. O., Hurley, A., Turroja, M., Gordon, K., Millard, K. G., Ramos, V., Schmidt, F., Weisblum, Y., ... Patel, R. (2021). Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2. *bioRxiv: the preprint server for biology*, 2020.11.03.367391. <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.367391>
35. Cheng, M. H., Zhang, S., Porritt, R. A., Noval Rivas, M., Paschold, L., Willscher, E., Binder, M., Arditi, M., & Bahar, I. (2020). Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(41), 25254–25262. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010722117>

36. Zhang, Q., Bastard, P., COVID Human Genetic Effort, Cobat, A., & Casanova, J. L. (2022). Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature*, 603(7902), 587–598. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04447-0>
37. Pandharipande, P. P., Girard, T. D., Jackson, J. C., Morandi, A., Thompson, J. L., Pun, B. T., Brummel, N. E., Hughes, C. G., Vasilevskis, E. E., Shintani, A. K., Moons, K. G., Geevarghese, S. K., Canonico, A., Hopkins, R. O., Bernard, G. R., Dittus, R. S., Ely, E. W., & BRAIN-ICU Study Investigators (2013). Long-term cognitive impairment after critical illness. *The New England journal of medicine*, 369(14), 1306–1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301372>
38. Hosey, M. M., & Needham, D. M. (2020). Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 60. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0201-1>
39. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
40. Mandal, S., Barnett, J., Brill, S. E., Brown, J. S., Denny, E. K., Hare, S. S., Heightman, M., Hillman, T. E., Jacob, J., Jarvis, H. C., Lipman, M. C. I., Naidu, S. B., Nair, A., Porter, J. C., Tomlinson, G. S., Hurst, J. R., & ARC Study Group (2021). 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*, 76(4), 396–398. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>
41. Zhao, Y. M., Shang, Y. M., Song, W. B., Li, Q. Q., Xie, H., Xu, Q. F., Jia, J. L., Li, L. M., Mao, H. L., Zhou, X. M., Luo, H., Gao, Y. F., & Xu, A. G. (2020). Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*, 25, 100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
42. Marvisi, M., Ferrozzì, F., Balzarini, L., Mancini, C., Ramponi, S., & Uccelli, M. (2020). First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *International*

- journal of infectious diseases: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 99, 485–488.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.054>
43. Raman, B., Cassar, M. P., Tunnicliffe, E. M., Filippini, N., Griffanti, L., Alfaro-Almagro, F., Okell, T., Sheerin, F., Xie, C., Mahmood, M., Mózes, F. E., Lewandowski, A. J., Ohuma, E. O., Holdsworth, D., Lamlum, H., Woodman, M. J., Krasopoulos, C., Mills, R., McConnell, F. A. K., Wang, C., ... Neubauer, S. (2021). Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*, 31, 100683. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>
44. Townsend, L., Dyer, A. H., Jones, K., Dunne, J., Mooney, A., Gaffney, F., O'Connor, L., Leavy, D., O'Brien, K., Dowds, J., Sugrue, J. A., Hopkins, D., Martin-Loeches, I., Ni Cheallaigh, C., Nadarajan, P., McLaughlin, A. M., Bourke, N. M., Bergin, C., O'Farrelly, C., Bannan, C., ... Conlon, N. (2020). Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PloS one*, 15(11), e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
45. Katsanos, A. H., Kyriakidi, K., Karassa, F. B., Politis, D., Skamnelos, A., Christodoulou, D. K., & Katsanos, K. H. (2017). Biomarker Development in Chronic Inflammatory Diseases. *Biomarkers for Endometriosis: State of the Art*, 41–75. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59856-7_3
46. Cervia, C., Zurbuchen, Y., Taeschler, P., Ballouz, T., Menges, D., Hasler, S., Adamo, S., Raeber, M. E., Bächli, E., Rudiger, A., Stüssi-Helbling, M., Huber, L. C., Nilsson, J., Held, U., Puhan, M. A., & Boyman, O. (2022). Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Communications* 2022 13:1, 13(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27797-1>
47. Thompson, E. J., Williams, D. M., Walker, A. J., Mitchell, R. E., Niedzwiedz, C. L., Yang, T. C., Huggins, C. F., Kwong, A. S. F., Silverwood, R. J., Di Gessa, G., Bowyer, R. C. E., Northstone, K., Hou, B., Green, M. J., Dodgeon, B., Doores, K. J., Duncan, E. L., Williams, F. M. K., OpenSAFELY Collaborative, Steptoe, A., ... Steves, C. J. (2022). Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nature communications*, 13(1), 3528. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30836-0>

48. Liang, L., Yang, B., Jiang, N., Fu, W., He, X., Zhou, Y., Ma, W. L., & Wang, X. (2020). Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *Journal of Korean medical science*, 35(47), e418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>
49. 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., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 397(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
50. Jacobson, K. B., Rao, M., Bonilla, H., Subramanian, A., Hack, I., Madrigal, M., Singh, U., Jagannathan, P., & Grant, P. (2021). Patients With Uncomplicated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Have Long-Term Persistent Symptoms and Functional Impairment Similar to Patients with Severe COVID-19: A Cautionary Tale During a Global Pandemic. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), e826–e829. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab103>
51. Moldofsky, H., & Patcai, J. (2011). Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC neurology*, 11, 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>
52. Moreno-Pérez, O., Merino, E., Leon-Ramirez, J. M., Andres, M., Ramos, J. M., Arenas-Jiménez, J., Asensio, S., Sanchez, R., Ruiz-Torregrosa, P., Galan, I., Scholz, A., Amo, A., González-delaAleja, P., Boix, V., Gil, J., & COVID19-ALC research group (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *The Journal of infection*, 82(3), 378–383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
53. Pavli, A., Theodoridou, M., & Maltezou, H. C. (2021). Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Archives of medical research*, 52(6), 575–581. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
54. Brugliera, L., Spina, A., Castellazzi, P., Cimino, P., Arcuri, P., Negro, A., Houdayer, E., Alemanno, F., Giordani, A., Mortini, P., & Iannaccone, S. (2020). Nutritional

- management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *European journal of clinical nutrition*, 74(6), 860–863. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0664-x>
55. Halpin, S. J., Mclvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*, 93(2), 1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
56. Chopra, V., Flanders, S. A., O'Malley, M., Malani, A. N., & Prescott, H. C. (2021). Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Annals of internal medicine*, 174(4), 576–578. <https://doi.org/10.7326/M20-5661>
57. Han, X., Fan, Y., Alwalid, O., Li, N., Jia, X., Yuan, M., Li, Y., Cao, Y., Gu, J., Wu, H., & Shi, H. (2021). Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*, 299(1), E177–E186. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153>
58. Bellan, M., Soddu, D., Balbo, P. E., Baricich, A., Zeppegno, P., Avanzi, G. C., Baldon, G., Bartolomei, G., Battaglia, M., Battistini, S., Binda, V., Borg, M., Cantaluppi, V., Castello, L. M., Clivati, E., Cisari, C., Costanzo, M., Croce, A., Cuneo, D., De Benedittis, C., ... Pirisi, M. (2021). Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA network open*, 4(1), e2036142. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142>
59. Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
60. Doyle, A. J., Thomas, W., Retter, A., Besser, M., MacDonald, S., Breen, K. A., Desborough, M. J. R., & Hunt, B. J. (2020). Updated hospital associated venous thromboembolism outcomes with 90-days follow-up after hospitalisation for severe COVID-19 in two UK critical care units. *Thrombosis research*, 196, 454–456. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.007>
61. Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in

- Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(11), 1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
62. Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D., & Li, H. (2020). The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 142(1), 68–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
63. Agarwal, A. K., Garg, R., Ritch, A., & Sarkar, P. (2007). Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Postgraduate medical journal*, 83(981), 478–480. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.055046>
64. Le Bon, S. D., Pisarski, N., Verbeke, J., Prunier, L., Cavelier, G., Thill, M. P., Rodriguez, A., Dequanter, D., Lechien, J. R., Le Bon, O., Hummel, T., & Horoi, M. (2021). Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 278(1), 101–108. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06267-2>
65. Ritchie, K., Chan, D., & Watermeyer, T. (2020). The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?. *Brain communications*, 2(2), fcaa069. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>
66. Raahimi, M. M., Kane, A., Moore, C. E., & Alareed, A. W. (2021). Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of 'long COVID-19 syndrome'?. *BMJ case reports*, 14(1), e240178. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240178>
67. Emamikhah, M., Babadi, M., Mehrabani, M., Jalili, M., Pouranian, M., Daraie, P., Mohaghegh, F., Aghavali, S., Zaribafian, M., & Rohani, M. (2021). Opsoclonus-myoclonus syndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature. *Journal of neurovirology*, 27(1), 26–34. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00941-1>
68. Scoppettuolo, P., Borrelli, S., & Naeije, G. (2020). Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review. *Brain, behavior, & immunity - health*, 5, 100094. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100094>

69. Ameres, M., Brandstetter, S., Toncheva, A. A., Kabesch, M., Leppert, D., Kuhle, J., & Wellmann, S. (2020). Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *Journal of neurology*, 267(12), 3476–3478. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10050-y>
70. Kanberg, N., Ashton, N. J., Andersson, L. M., Yilmaz, A., Lindh, M., Nilsson, S., Price, R. W., Blennow, K., Zetterberg, H., & Gisslén, M. (2020). Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*, 95(12), e1754–e1759. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010111>
71. Postolache, T. T., Benros, M. E., & Brenner, L. A. (2020). Targetable Biological Mechanisms Implicated in Emergent Psychiatric Conditions Associated With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA psychiatry*, 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2795>
72. Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The lancet. Psychiatry*, 7(7), 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
73. Mazza, M. G., De Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., Melloni, E. M. T., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P., COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, & Benedetti, F. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, behavior, and immunity*, 89, 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
74. Taquet, M., Luciano, S., Geddes, J. R., & Harrison, P. J. (2021). Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The lancet. Psychiatry*, 8(2), 130–140. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
75. Suwanwongse, K., & Shabarek, N. (2021). Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *Journal of medical virology*, 93(2), 1150–1153. <https://doi.org/10.1002/jmv.26339>
76. Ruggeri, R. M., Campenni, A., Siracusa, M., Frazzetto, G., & Gullo, D. (2021). Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine

- complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens, Greece)*, 20(1), 219–221. <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00230-w>
77. Tee, L. Y., Harjanto, S., & Rosario, B. H. (2021). COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore medical journal*, 62(5), 265. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020106>
78. Salvio, G., Gianfelice, C., Firmani, F., Lunetti, S., Balercia, G., & Giacchetti, G. (2020). Bone Metabolism in SARS-CoV-2 Disease: Possible Osteoimmunology and Gender Implications. *Clinical reviews in bone and mineral metabolism*, 18(4), 51–57. <https://doi.org/10.1007/s12018-020-09274-3>
79. Robbins-Juarez, S. Y., Qian, L., King, K. L., Stevens, J. S., Husain, S. A., Radhakrishnan, J., & Mohan, S. (2020). Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney international reports*, 5(8), 1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>
80. Stevens, J. S., King, K. L., Robbins-Juarez, S. Y., Khairallah, P., Toma, K., Alvarado Verduzco, H., Daniel, E., Douglas, D., Moses, A. A., Peleg, Y., Starakiewicz, P., Li, M. T., Kim, D. W., Yu, K., Qian, L., Shah, V. H., O'Donnell, M. R., Cummings, M. J., Zucker, J., Natarajan, K., ... Mohan, S. (2020). High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PloS one*, 15(12), e0244131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244131>
81. Kundu, A., Maji, S., Kumar, S., Bhattacharya, S., Chakraborty, P., & Sarkar, J. (2022). Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. *Clinical epidemiology and global health*, 14, 100966. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.100966>
82. Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Collange, O., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Ohana, M., Anheim, M., & Meziani, F. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine*, 382(23), 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>

83. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). (2020, February 11). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html>
84. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians. (2020, May 1). RCPCH. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
85. Norma DGS nº 002/2022 - COVID-19: Condição pós-COVID-19. <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022022-de-17032022-pdf.aspx>
86. Capecchi, M. (2020, July 1 -). Rehabilitation needs and functional recovery in Covid-19 acute and post-acute care: study of functional evolution, predictors of activities and participation recovery after severe Covid-19 and rehabilitation role. Identifier NCT04456036. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456036>
87. Beauchamp, M.K. (2020, June 9 -). Functional recovery of older hospitalised patients with COVID-19: a prospective and retrospective cohort study extension to the coronavirus registry (COREG). Identifier NCT04602260. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602260>
88. Sosnowski, K., Lin, F., Mitchell, M. L., & White, H. (2015). Early rehabilitation in the intensive care unit: an integrative literature review. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*, 28(4), 216–225. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2015.05.002>
89. Brodsky, M. B., Levy, M. J., Jedlanek, E., Pandian, V., Blackford, B., Price, C., Cole, G., Hillel, A. T., Best, S. R., & Akst, L. M. (2018). Laryngeal Injury and Upper Airway Symptoms After Oral Endotracheal Intubation With Mechanical Ventilation During Critical Care: A Systematic Review. *Critical care medicine*, 46(12), 2010–2017. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003368>
90. Ledford H. (2022). Long-COVID treatments: why the world is still waiting. *Nature*, 608(7922), 258–260. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-02140-w>
91. Forshaw, D., Wall, E. C., Prescott, G., Dehbi, H.-M., Green, A., Attree, E., Hismeh, L., Strain, W. D., Crooks, M. G., Watkins, C., Robson, C., Banerjee, R., Lorgelly, P., Heightman, M., Banerjee, A., & team, the S.-I. trial. (2022). STIMULATE-ICP: A

- pragmatic, multi-centre, cluster randomised trial of an integrated care pathway with a nested, Phase III, open label, adaptive platform randomised drug trial in individuals with Long COVID: a structured protocol. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.07.21.22277893>
92. Xie, Y., Choi, T., & Al-Aly, Z. (2022). Nirmatrelvir and the risk of post-acute sequelae of COVID-19. Preprint at *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.11.03.22281783>
93. Zimmerman, K.O. (2023 -). Efficacy of antivirals and other therapeutics for treatment of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC). Identifier NCT05595369. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05595369>
94. George, P. M., Barratt, S. L., Condliffe, R., Desai, S. R., Devaraj, A., Forrest, I., Gibbons, M. A., Hart, N., Jenkins, R. G., McAuley, D. F., Patel, B. V., Thwaite, E., & Spencer, L. G. (2020). Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*, 75(11), 1009–1016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>
95. Desai, A. D., Boursiquot, B. C., Melki, L., & Wan, E. Y. (2020). Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. *Current cardiology reports*, 23(1), 2. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01434-7>
96. Shah J. (2010). Hyperbaric oxygen therapy. *The journal of the American College of Certified Wound Specialists*, 2(1), 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcws.2010.04.001>
97. Technical Committee on Hyperbaric and Hypobaric Facilities (HEA-HYP). (2021). 14. Hyperbaric Facilities. In: (NFPA) National Fire Protection Association ed. *Nfpa 99: Health Care Facilities Code Handbook*. Quincy, MA: NFPA
98. Senniappan, K., Jeyabalan, S., Rangappa, P., & Kanchi, M. (2020). Hyperbaric oxygen therapy: Can it be a novel supportive therapy in COVID-19?. *Indian journal of anaesthesia*, 64(10), 835–841. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_613_20
99. *Medicina Hiperbárica: das infeções à surdez súbita*. (2022). Retrieved February 12, 2023, from <https://www.noticiasmagazine.pt/2022/medicina-hiperbarica-das-infecoos-a-surdez-subita/bem-estar/272735/>

100. *Câmaras Hiperbáricas - Câmaras de Descompressão de Mergulho nos Açores.* (n.d.). Retrieved February 12, 2023, from <https://dive.visitazores.com/pt-pt/camaras-hiperbaricas>
101. GmbH, H. (n.d.). HAUX-LIFE-SUPPORT GmbH: HAUX-LIFE-SUPPORT GmbH medical technology. Retrieved February 12, 2023, from <https://hauxlifesupport.de/en/products/medical-technology/>
102. MacFarlane, C., Cronje, F. J., & Benn, C. A. (2000). Hyperbaric oxygen in trauma and surgical emergencies. *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 146(3), 185–190. <https://doi.org/10.1136/jramc-146-03-06>
103. Ramanan, M., & Fisher, N. (2018). The Association between Arterial Oxygen Tension, Hemoglobin Concentration, and Mortality in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 22(7), 477–484. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_66_18
104. Jones, M. W., Brett, K., Han, N., & Wyatt, H. A. (2022). Hyperbaric Physics. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448104/>
105. Geier, M. R., & Geier, D. A. (2020). Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality. *Medical hypotheses*, 140, 109760. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109760>
106. Ylikoski, J., Lehtimäki, J., Pääkkönen, R., & Mäkitie, A. (2022). Prevention and Treatment of Life-Threatening COVID-19 May Be Possible with Oxygen Treatment. *Life* (Basel, Switzerland), 12(5), 754. <https://doi.org/10.3390/life12050754>
107. Nabavi N. (2020). Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ (Clinical research ed.)*, 370, m3489. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3489>
108. Choudhury R. (2018). Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *International journal of general medicine*, 11, 431–442. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S172460>
109. Akarsu, S., Tekin, L., Ay, H., Carli, A. B., Tok, F., Simşek, K., & Kiralp, M. Z. (2013). The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic

- fatigue syndrome. *Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 40(2), 197–200.
110. Wong, T. L., & Weitzer, D. J. (2021). Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 418. <https://doi.org/10.3390/medicina57050418>
 111. Arabi, Y. M., Fowler, R., & Hayden, F. G. (2020). Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive care medicine*, 46(2), 315–328. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05943-5>
 112. Borges do Nascimento, I. J., Cacic, N., Abdulazeem, H. M., von Groote, T. C., Jayarajah, U., Weerasekara, I., Esfahani, M. A., Civile, V. T., Marusic, A., Jeroncic, A., Carvas Junior, N., Pericic, T. P., Zakarija-Grkovic, I., Meirelles Guimarães, S. M., Luigi Bragazzi, N., Bjorklund, M., Sofi-Mahmudi, A., Altujjar, M., Tian, M., Arcani, D. M. C., ... Marcolino, M. S. (2020). Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>
 113. Peña-Villalobos, I., Casanova-Maldonado, I., Lois, P., Prieto, C., Pizarro, C., Lattus, J., Osorio, G., & Palma, V. (2018). Hyperbaric Oxygen Increases Stem Cell Proliferation, Angiogenesis and Wound-Healing Ability of WJ-MSCs in Diabetic Mice. *Frontiers in physiology*, 9, 995. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00995>
 114. A. V. Hill, Hartley Lupton, Muscular Exercise, Lactic Acid, and the Supply and Utilization of Oxygen, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume os-16, Issue 62, January 1923, Pages 135–171, <https://doi.org/10.1093/qjmed/os-16.62.135>
 115. Feldmeier, J. J., Kirby, J. P., Buckey, J. C., Denham, D. W., Evangelista, J. S., Gelly, H. B., Harlan, N. P., Mirza, Z. K., Ray, K. L., Robins, M., Savaser, D. J., Wainwright, S., Bird, N., Huang, E. T., Moon, R. E., Thom, S. R., & Weaver, L. K. (2021). Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen. *Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 48(1), 1–12. <https://doi.org/10.22462/01.03.2021.1>

116. Van Meter K. W. (2012). The effect of hyperbaric oxygen on severe anemia. *Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 39(5), 937–942.
117. White, N. J., Ward, K. R., Pati, S., Strandenes, G., & Cap, A. P. (2017). Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *The journal of trauma and acute care surgery*, 82(6S Suppl 1), S41–S49. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001436>
118. Christophi, C., Millar, I., Nikfarjam, M., Muralidharan, V., & Malcontenti-Wilson, C. (2007). Hyperbaric oxygen therapy for severe acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22(11), 2042–2046. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.03380.x>
119. Schwarting, S., Litwak, S., Hao, W., Bähr, M., Weise, J., & Neumann, H. (2008). Hematopoietic stem cells reduce postischemic inflammation and ameliorate ischemic brain injury. *Stroke*, 39(10), 2867–2875. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.513978>
120. Shyu, K. G., Hung, H. F., Wang, B. W., & Chang, H. (2008). Hyperbaric oxygen induces placental growth factor expression in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Life sciences*, 83(1-2), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.05.005>
121. Shi, Y., Wang, Y., Li, Q., Liu, K., Hou, J., Shao, C., & Wang, Y. (2018). Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nature reviews. Nephrology*, 14(8), 493–507. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0023-5>
122. Hadanny, A., Rittblat, M., Bitterman, M., May-Raz, I., Suzin, G., Boussi-Gross, R., Zemel, Y., Bechor, Y., Catalogna, M., & Efrati, S. (2020). Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients - a retrospective analysis. *Restorative neurology and neuroscience*, 38(1), 93–107. <https://doi.org/10.3233/RNN-190959>
123. Memar, M. Y., Yekani, M., Alizadeh, N., & Baghi, H. B. (2019). Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine &*

- pharmacotherapie, 109, 440–447.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.142>
124. Ortega, M. A., Fraile-Martinez, O., García-Montero, C., Callejón-Peláez, E., Sáez, M. A., Álvarez-Mon, M. A., García-Honduvilla, N., Monserrat, J., Álvarez-Mon, M., Bujan, J., & Canals, M. L. (2021). A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 57(9), 864.
<https://doi.org/10.3390/medicina57090864>
125. Heyboer, M., 3rd, Sharma, D., Santiago, W., & McCulloch, N. (2017). Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Advances in wound care*, 6(6), 210–224. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0718>
126. Gawdi, R., & Cooper, J. S. (2022). Hyperbaric Contraindications. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557661/>