



LANGZEITFOLGEN VON COVID-19: EINE INTEGRATIVE LITERATURÜBERSICHT

ÜBERSICHTSARTIKEL

LOPES, Luiz Thiago Oliveira¹, OLIVEIRA, Marcelus de Andrade², GONÇALVES, Willian Guilherme Lobato³, DAHER, Donizete Vago⁴, BRITO, Irma da Silva⁵, DENDASCK, Carla Viana⁶, DIAS, Cláudio Alberto Gellis de Mattos⁷, FECURY, Amanda Alves⁸, ARAÚJO, Maria Helena Mendonça de⁹

LOPES, Luiz Thiago Oliveira. *et al.* **Langzeitfolgen von COVID-19: Eine integrative Literaturübersicht.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Jahr. 08, Ausgabe 08, Band 01, S. 68-87. August 2023. ISSN: 2448-0959, Zuganglink: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/gesundheit/langzeitfolgen-von-covid-19>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/gesundheit/langzeitfolgen-von-covid-19

ZUSAMMENFASSUNG

Die hohe Affinität zwischen dem Spike-Protein des SARS-CoV-2-Virus und dem Rezeptor für die Angiotensin-Converting-Enzym 2 wird als einer der Hauptgründe für die hohe Übertragungsrate des Virus angesehen. Dies führte dazu, dass die WHO COVID-19 als eine gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite erklärte und Maßnahmen zur Eindämmung der Virusausbreitung ergriff. Darüber hinaus werden aufgrund des pathophysiologischen Mechanismus des Virus im Allgemeinen unspezifische Symptome, atypischer Verlauf, insbesondere bei älteren Menschen und immungeschwächten Personen, sowie ein schnellerer und tödlicherer Verlauf beobachtet. Ebenso wurden im Laufe des Wissensfortschritts über den natürlichen Verlauf der Virusinfektion anhaltende Symptome und/oder Folgen festgestellt, die Organfunktionsstörungen verursachen und die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen. Angesichts dessen lautete das Ziel des Artikels, eine integrative Übersicht über die wichtigsten Folgen von COVID-19 in den Jahren 2021 und 2022 zu geben. Zu diesem Zweck wurden Volltextartikel in den Forschungsdatenbanken *Scientific Electronic Library Online*, *Biblioteca Virtual em Saúde* und PubMed in den Sprachen Portugiesisch und Englisch gesucht und die PRISMA-Methodik (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) angewendet, wobei 14 Artikel ausgewählt wurden. Zu den Ergebnissen gehören: Die Pathogenese von anhaltendem COVID-19 basiert auf der Theorie von Immunphänomenen, die auf die Infektion folgen, einer abnormen Immunantwort und dem Vorhandensein des Virus an immunologisch privilegierten Stellen; Fatigue, Atemnot, subjektive kognitive



Beeinträchtigung, neurologische Folgen, entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems und postvirale Riechstörungen sind häufige Komplikationen; Es wurden Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen COVID-19 und subakuter Schilddrüsenentzündung präsentiert; Es wurde eine höhere Anzahl von Komplikationen und Krankenhausaufenthalten bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel nachgewiesen; sowie das Vorhandensein neuropsychiatrischer Symptome in der Bevölkerung von Gesundheitsfachkräften. Zusammenfassend wurde ein Mangel an Arbeiten zu den Folgen von COVID-19 festgestellt, was eine Vertiefung dieser Forschungen erforderlich macht, um spezifischere Diagnoseprotokolle zu erstellen.

Stichwörter: SARS-CoV-2, COVID-19, Folgen und Rehabilitation, Post-COVID-19-Syndrom.

1. EINLEITUNG

Viren sind während ihres gesamten Replikationszyklus auf die Infrastruktur und den Stoffwechsel der Wirtszelle angewiesen, insbesondere auf das Zytoskelett und die Zellmembran (CORTINES, 2019). Sie nutzen in unterschiedlichem Maße das Zellsynthesystem, das zur Übertragung des viralen Genoms auf andere führt. Viren bestehen mindestens aus einer Nukleinsäure in Form von RNA oder DNA und einer Proteinhülle. Viele von ihnen besitzen eine zusätzliche äußere Hülle, die als Hülle bezeichnet wird (ANDINO, 2017; MAERTENS, 2022).

Die virale Übertragung erfolgt indirekt durch den Kontakt mit Sekreten/Ausscheidungen eines infizierten Tieres oder direkt durch mechanische oder biologische Vektoren. Es gibt jedoch auch die sogenannte vertikale Übertragung (Kolostrum, perinatal oder transplazentar) von der Mutter auf den Nachwuchs. Die übrigen Formen werden als horizontale Übertragung bezeichnet (ANDINO, 2017; LI, 2022).

Der Vermehrungsprozess von Viren umfasst Mechanismen wie Anhaftung, Penetration und Entkleidung des Virus; Synthese von Polypeptiden, genomische Replikation, Montage und Freisetzung neuer Viren (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

Im Hinblick auf das SARS-CoV-2-Virus beginnt der Replikationszyklus mit der Wechselwirkung des Glykoproteins S, das sich in der viralen Hülle befindetet, mit dem zellulären Rezeptor für Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), der sich auf der



Oberfläche der Zielzelle befindet. Diese Wechselwirkung ist verantwortlich für das Tropismus des Virus für die Wirtszelle und führt zur Anhaftung des Virus (DE ALMEIDA *et al.*, 2020; LAMERS, 2022).

Basierend auf Beweisen wird postuliert, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 im oberen Atemwegstrakt beginnen kann, wie zum Beispiel im Nasenepithel. Daher hängen die Endozytosewege, die mit den Schritten der Virusadhäsion und -penetration in Verbindung stehen, von der Expression von endozytischen Proteinen ab, wie der GTPase (reichlich im Nasenepithel vorhanden) und Proteinen, die an der Makropinocytose beteiligt sind (in den Pneumozyten vorhanden) (LAMERS, 2022; GONZALEZ *et al.*, 2023).

SARS-CoV-2 kann in die Familie Coronaviridae und in die Gruppe der Betacoronaviren wie MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) und SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) eingeteilt werden und ist für die Auslösung einer akuten Atemwegserkrankung namens COVID-19 verantwortlich (WHO, 2022).

Aufgrund der weit verbreiteten Expression von ACE2 in mehreren Organen könnte dies ein möglicher Grund für die hohe Übertragungsrate von SARS-CoV-2 sein, das sich auf fast alle Kontinente ausgebreitet hat, was am 30. Januar 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Notlage im Bereich der öffentlichen Gesundheit von internationaler Bedeutung erklärt wurde (YESUDHAS *et al.*, 2021).

Von diesem Zeitpunkt an wurde die Notwendigkeit erkannt, Maßnahmen zur Eindämmung der Virusausbreitung zu ergreifen. Die wichtigsten angenommenen Methoden umfassen persönlichen Abstand von mindestens einem Meter, die Verwendung von individuellen Schutzmasken und die Isolation von infizierten Personen. Darüber hinaus veröffentlicht die WHO auf ihrer offiziellen Website grundlegende Richtlinien zur Vermeidung von Ansteckung und betont weitere Punkte wie das Vermeiden von geschlossenen Räumen und großen Menschenansammlungen, die Händehygiene mit Seife und Wasser oder Alkohol in Kombination mit dem Vermeiden des Berührens von Augen, Mund und Nase (WHO, 2022).



Basierend auf dem genannten pathophysiologischen Mechanismus kann festgestellt werden, dass die auftretenden Symptome das Ergebnis eines entzündlichen Prozesses sind, der die Endothelfunktion in verschiedenen Organen beeinflusst. Die übermäßige Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1 und 6 (IL-1 und IL-6) und Interferon- α (TNF- α) verursacht Endothelschäden und führt zu Thrombose, Flüssigkeitsaustritt und Verlust der endothelialen Barriere in den Lungen, der Leber, der Niere, dem Herzen und dem Zentralnervensystem (LIBBY, 2020).

Die meisten Infizierten werden milde Krankheitsverläufe haben, die sich durch Symptome wie Fieber, Unwohlsein, leichte Atemnot, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen auszeichnen. Auf der anderen Seite können anfällige Patienten wie Immungeschwächte und Ältere einen atypischen, raschen und schweren Verlauf haben, der tödlich enden kann. Auf diese Weise sind die Hauptsymptome charakteristisch für ein Grippe-Syndrom (SG), aber wenn es zu einem schweren Syndrom kommt, spricht man von einem akuten schweren Atemwegssyndrom (ARDS), das sich durch Atemnot/Atembeschwerden oder anhaltenden Druck in der Brust oder eine Sauerstoffsättigung von weniger als 95% in Raumluft oder Zyanose an Lippen und Gesicht auszeichnet (ISER *et al.*, 2020).

Mit zunehmendem Wissen über den natürlichen Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion werden systemische Beeinträchtigungen festgestellt, die als Veränderungen in der Funktion und/oder Form von Zellen und/oder Organen definiert sind und beim Einzelnen zu dauerhaften oder vorübergehenden Funktionsstörungen führen können (CHAVES *et al.*, 2021).

Auf diesem Weg wurden bereits Folgen im Zentralen Nervensystem (ZNS) festgestellt, die sich in Form von Verhaltensänderungen, Anosmie und einem Anstieg von Schlaganfällen (AVC) äußern. Im kardiovaskulären System gibt es Berichte über akute Herzmuskelschäden, Myokarditis, Gefäßentzündungen, Arrhythmien sowie einen Anstieg von kardialen Enzymen, die mit der systemischen oder lokalisierten Entzündungsreaktion oder Plaques in den Arterien in Verbindung stehen. In der Leber kann es zu einer Leberversagen und einer Mikrovaskulären Fettleber kommen. In den



Nieren besteht die Möglichkeit einer tubulären Nekrose und Nierenversagen. Blutgerinnungsstörungen wie thrombotische Veränderungen, ein erhöhtes Risiko für schwere Formen von Thrombozytopenie und disseminierter intravaskulärer Koagulopathie können ebenfalls auftreten (CAMPOS *et al.*, 2020).

Die Untersuchung der Infektion nach der akuten Phase hat ergeben, dass die anhaltenden Symptome und/oder Spätfolgen je nach Schweregrad des akuten Verlaufs unterschiedlich auftreten können und sich zwischen den Patienten unterscheiden, die auf der Intensivstation (ITS) und außerhalb der ITS behandelt wurden (ALBU *et al.*, 2021).

2. ZIEL

Eine integrative Literaturübersicht zu präsentieren, die sich auf die Jahre 2021 und 2022 und die wichtigsten Langzeitfolgen von COVID-19 bezieht.

3. METHODE

Es wurde eine integrative Literaturübersicht zu den Langzeitfolgen von COVID-19 in den Forschungsdatenbanken *Scientific Electronic Library Online - SciELO*, *Biblioteca Virtual em Saúde-BVS* und PubMed durchgeführt. Zunächst wurden am 19. Oktober 2022 Gesundheits-Suchbegriffe "SARS-CoV-2", "COVID-19" und "Langzeitfolgen und Rehabilitation" verwendet und durch das logische Verknüpfungselement "UND" miteinander kombiniert. Darüber hinaus wurden Zeitfilter angewendet, wobei der Veröffentlichungszeitraum auf 2021 und 2022 festgelegt wurde, sowie Sprachfilter, um Veröffentlichungen in Portugiesisch und Englisch zu erhalten, und eine Studientypenfilterung, bei der Artikel aus "Systematischen Überprüfungen", "Prävalenzstudien" und "Qualitativen Forschungen" ausgewählt wurden.

Am Ende dieses Prozesses wurden 23 Artikel in BVS, 03 Artikel in PubMed und 01 Artikel in SciELO gefunden. Schließlich erfolgte eine Auswahlphase, wobei Artikel in die Studie aufgenommen wurden, wenn sie in voller Länge verfügbar waren und den Forschungszielen entsprachen, während unvollständige Artikel oder solche, die nicht



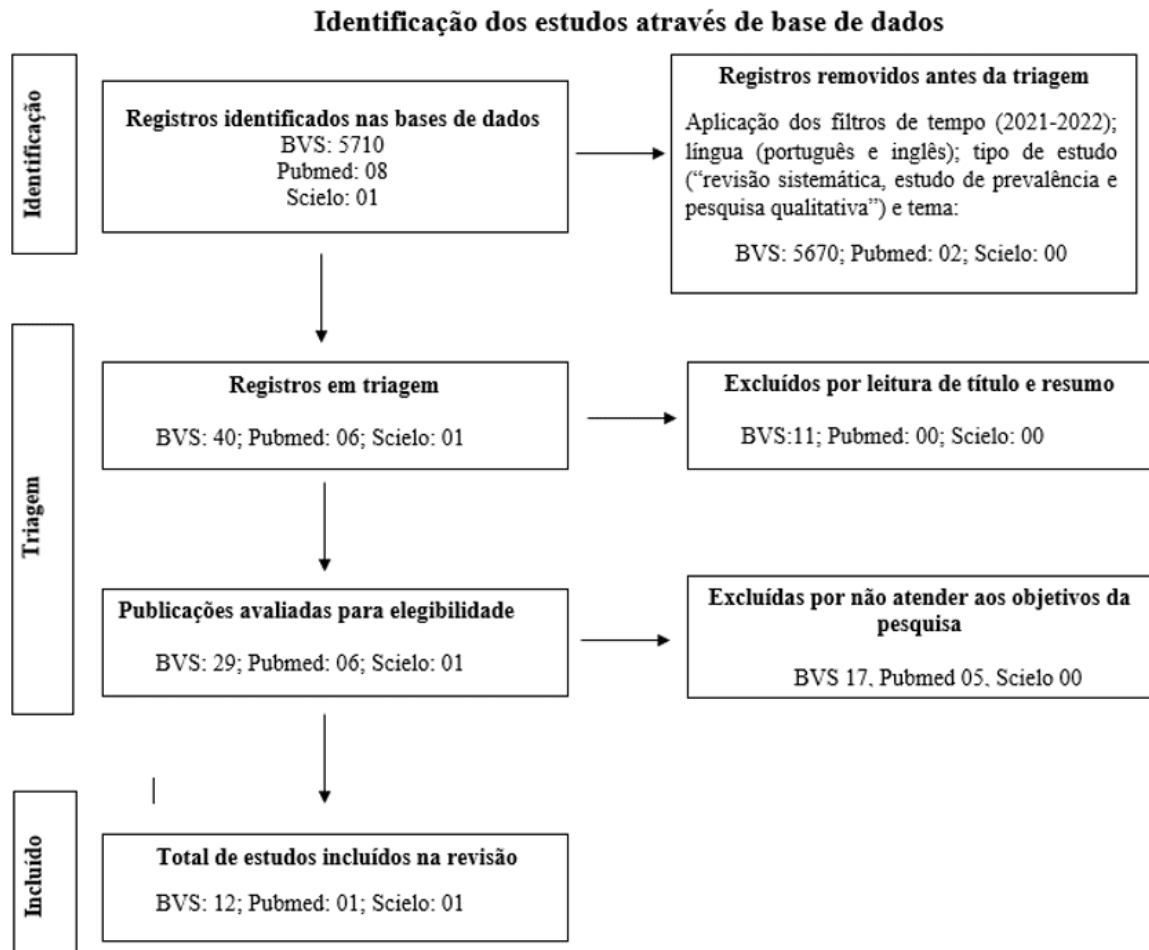
den Zielen entsprachen, ausgeschlossen wurden. Dadurch blieben 06 Artikel in BVS und 01 Artikel in SciELO übrig.

In einem zweiten Schritt, am 8. Dezember 2022, wurde eine erneute Suche mit dem Schlagwort "Post-COVID-19-Syndrom" durchgeführt, wobei alle zuvor beschriebenen Schritte wiederholt wurden. Am Ende dieses Prozesses wurden 06 Artikel in BVS und 01 Artikel in PubMed hinzugefügt, wodurch die Stichprobengröße für die integrative Übersicht auf insgesamt 14 Artikel erhöht wurde.

Schließlich, am 28. Dezember 2022, wurde die PRISMA-Methode (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) verwendet, um die Auswahl der Artikel für diese Übersicht besser zu systematisieren. Diese Methode bietet ein Flussdiagramm (Abbildung 1) in drei Schritten: "Identifizierung", "Screening" und "Eingeschlossen", in dem die Anzahl der ausgeschlossenen Artikel in jeder Datenbank und diejenigen, die für den nächsten Analyseprozess verbleiben, erfasst sind, bis die endgültige Anzahl der für die Übersicht zu verwendenden Artikel festgelegt ist.

Im "Identifizierungs"-Schritt wurden Zeitfilter, Sprachfilter, Studientypenfilter und Themenfilter angewendet. Im "Screening"-Schritt wurden Veröffentlichungen nach Titel und Zusammenfassung ausgeschlossen, die den Forschungszielen nicht entsprachen. Im "Eingeschlossen"-Schritt wird die Gesamtzahl der zu bearbeitenden Artikel in jeder Datenbank konsolidiert (MOHER *et al.*, 2009).

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm, der am 19. Oktober 2022 und 08. Dezember 2022 durchgeführten Recherche



Quelle: Autoren, 2022.

4. ERGEBNISSE

Die wichtigsten Ergebnisse in Bezug auf die Pathogenese von persistierendem COVID-19 basieren auf der Theorie von Immunphänomenen, die sich als Sekundärreaktion auf die Infektion entwickeln, einer abnormen Immunantwort und dem Vorhandensein des Virus an immunologisch privilegierten Stellen.

Häufig auftretende Komplikationen waren Müdigkeit, Atemnot, subjektive kognitive Beeinträchtigung, neurologische Folgeerscheinungen, Postvirale Olfaktorische Dysfunktion (PVOD), entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems

(Enzephalitis, Meningoenzephalitis oder Enzephalomyelitis) mit unterschiedlichen klinischen Präsentationen im Vergleich zu ihren klassischen Formen sowie Symptome von Angst, Schlaflosigkeit und Depression bei Gesundheitsfachkräften.

Darüber hinaus fand sich Evidenz für eine kausale Beziehung zwischen COVID-19 und Subakuter Thyreoiditis (SAT). Darüber hinaus deuten Hinweise darauf hin, dass SARS-CoV-2 die Fähigkeit hat, bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel eine erhöhte Anzahl von Komplikationen und Krankenhausaufenthalten auszulösen. Diese Ergebnisse wurden in Tabelle 01 zusammengefasst, zusammen mit den Methoden und Schlussfolgerungen aus den für diese Übersicht ausgewählten Artikeln aus den Jahren 2021 und 2022.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den ausgewählten Artikeln aus den Jahren 2021 und 2022

AUTOR, JAHR	METHODEART	ERGEBNISSE	FAZIT
MARTÍN-GARRIDO, 2022	Systematischer Überblick	Meta-Analyse mit 47.910 Patienten, einschließlich 15 Veröffentlichungen bis zum 01.01.2021. Es wurden 55 Langzeitwirkungen festgestellt: 80% (95% KI: 65-92%) der Infizierten entwickelten ein oder mehrere Langzeitsymptome: Müdigkeit (58%), Kopfschmerzen (44%), Aufmerksamkeitsprobleme (27%), Haarausfall (25%) und Atemnot (24%).	Die Qualität der Evidenz in den in dieser Übersicht enthaltenen Studien ist gering, mit einem hohen Bias-Risiko und erheblicher Heterogenität hinsichtlich der Krankheitsprävalenz. Darüber hinaus ist die externe Validität sehr begrenzt, da keine Kontrollgruppen vorhanden sind und nur wenige Studien Kinder einschließen. Es besteht die Notwendigkeit, neue kontrollierte prospektive Kohortenstudien durchzuführen, die verschiedene Bevölkerungsgruppen und Risikokontexte einschließen.
ALBU <i>et al.</i>, 2021	Querschnittsstudie an einem einzigen Zentrum	Patienten mit Müdigkeit (86,6%), Atemnot (66,7%), subjektiver kognitiver Beeinträchtigung (46,7%) und neurologischen Folgen (33,3%). Nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS) traten Folgen einer kritischen Erkrankung auf, darunter Myopathie und Polyneuropathie,	Die Variabilität der körperlichen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen nach COVID-19 erfordert einen komplexen Screening-Prozess für Patienten auf und außerhalb der Intensivstation. Die starke Auswirkung der anhaltenden Symptome auf die täglichen Aktivitäten und die Lebensqualität deutet auf



		Schlaganfälle und Enzephalopathie, sowie eine geringere erzwungene Vitalkapazität im Vergleich zu Patienten, die nicht auf der ITS behandelt wurden. Bei 63,3% der Patienten wurde eine kognitive Beeinträchtigung festgestellt.	die Notwendigkeit von Rehabilitation hin.
KOZATO et al., 2021	Fallbericht	Symptome von Atemversagen vor der Entwicklung von psychotischen Symptomen (paranoide Gedanken mit Hör- und Tastsinnhalluzinationen).	Der Fall zeigt die Bedeutung der frühzeitigen Identifizierung und Behandlung von neuropsychiatrischen Komplikationen im Zusammenhang mit COVID-19 in einer klinischen Umgebung. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist notwendig, um bei der Vorbeugung und Behandlung dieser Komplikationen zu helfen.
FONTES et al., 2022	Telefonische Befragung von 99 Überlebenden. Die Fragebögen EuroQol Five-Dimensional Five-Level und <i>World Health Disability Assessment Schedule 2.0 - 12</i> Fragen wurden verwendet.	Die untersuchte Bevölkerung hatte ein Durchschnittsalter von 63 Jahren. Der Durchschnittswert des visuellen Analogskalenwertes des EuroQol betrug 65%, wobei nur 35,3% der Überlebenden keine Probleme bei der Ausübung ihrer üblichen Aktivitäten hatten. Der <i>World Health Disability Assessment Schedule 2.0 - 12</i> Fragen zeigte eine deutliche Beeinträchtigung bei der Rückkehr zur üblichen Arbeit oder zu Gemeinschaftsaktivitäten und bei der Mobilität.	Die Verwendung beider Instrumente legte nahe, dass der Gesundheitszustand der Überlebenden schlechter war als ihre Wahrnehmung. Die frühzeitige Identifizierung von Langzeitwirkungen kann dazu beitragen, Verfahren und Prioritäten für die Rehabilitation und Wiedereingliederung nach schweren COVID-19-Fällen festzulegen.
CÉNAT et al., 2021	Meta-Analyse	Die meisten Studien wurden in China (k = 45) mit allgemeiner Bevölkerung (k = 41) durchgeführt. Der Rest der Studien wurde in anderen Ländern und unter Gesundheitsfachkräften durchgeführt. Die Daten ermöglichten Vergleiche	Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die kurzfristigen Auswirkungen auf die psychische Gesundheit bei COVID-19 gleichermaßen hoch sind, unabhängig von betroffenen Ländern und Geschlecht. Allerdings sind Berichte über Schlaflosigkeit signifikant höher bei



		<p>zwischen der allgemeinen Bevölkerung und Gesundheitsfachkräften für alle psychischen Gesundheitssymptome sowie Vergleiche zwischen den Geschlechtern (männlich und weiblich) und geografischen Regionen (China und andere Länder) für Depressionen und Angstzustände. Die Prävalenz von Depressionen (15,97%), Angstzuständen (15,15%), Schlaflosigkeit (23,87%), posttraumatischer Belastungsstörung (21,94%) und psychischem Leiden (13,29%) wurde festgestellt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nur bei Gesundheitsfachkräften gefunden ($z = 2,69$, $p < 0,05$), die eine höhere Prävalenz von Schlaflosigkeit als andere aufwiesen.</p>	<p>Gesundheitsfachkräften als in der Allgemeinbevölkerung.</p>
<p>SOUSA et al., 2022</p>	<p>Literaturübersicht mit systematischem Ansatz</p>	<p>Die Prävalenz von Langzeitfolgen betrug: Depression (27,5%), Angst und Schlaflosigkeit (35,8%) und Stress (51,9%). In drei der eingeschlossenen Studien berichteten Gesundheitsfachkräfte von posttraumatischem Stress, Somatisierung und zwanghaften Symptomen.</p>	<p>Die COVID-19-Pandemie hat signifikante psychologische Auswirkungen auf Gesundheitsfachkräfte und geht mit hohen Prävalenzen von Depressionen, Angstzuständen, Schlaflosigkeit und Stress einher.</p>
<p>ALEMANNO et al., 2021</p>	<p>Querschnittsstudie mit quantitativer Umfrage</p>	<p>Von den 87 Patienten zeigten 80% neuropsychologische Beeinträchtigungen und 40% leichte bis mäßige Depressionen. Beeinträchtigungen in den Bereichen visuell-räumliche Fähigkeiten, Benennung, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Abstraktion und Orientierung wurden festgestellt. Die kognitiven</p>	<p>Patienten mit schweren funktionellen Beeinträchtigungen zeigten signifikante kognitive und emotionale Defizite, die hauptsächlich mit dem Alter in Zusammenhang stehen. Diese Ergebnisse sollten in die angemessene neuropsychiatrische Versorgung von Patienten mit COVID-19 in der subakuten Phase der Erkrankung integriert werden und</p>



		Beeinträchtigungen korrelierten mit dem Alter der Patienten.	verdeutlichen die Notwendigkeit von psychologischer Unterstützung und langfristiger Behandlung für post-COVID-19-Patienten.
ZAMANI et al., 2022	Systematischer Überblick	<p>26 Patienten wurden mit Meningoenzephalitis diagnostiziert. Nackensteifigkeit und Lichtempfindlichkeit wurden bei 4 Patienten beschrieben. Der Bewusstseinsverlust war das häufigste klinische Merkmal, einschließlich 6 Fällen von verzögerter Wiedererlangung des Bewusstseins nach der Sedierung. Es wurden 11 Fälle von akuter hämorrhagischer Leukenzephalitis mit assoziierten Krampfanfällen und Dysautonomie gefunden. 12 Patienten erhielten die Diagnose akuter nekrotisierender Enzephalitis, darunter 5 Fälle mit Blutungen. Insgesamt berichteten 49 Studien über 109 Patienten mit Enzephalitis im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Infektion. Von den insgesamt 109 Patienten wurden 12 Fälle von Enzephalitis als Verdacht auf Autoimmunenzephalitis eingestuft, von denen 7 bestätigt wurden. Kognitive, psychiatrische, Bewusstseins- und motorische Störungen waren die häufigsten neurologischen Präsentationen, gefolgt von Hirnnervenausfällen und Anfällen.</p>	<p>Unsere zusammengefassten Beweise deuten darauf hin, dass die mit COVID-19 in Verbindung stehende Enzephalitis hauptsächlich mit verzögerter Präsentation von psychiatrischen, Bewusstseins-, motorischen und/oder kranialen Symptomen einhergeht.</p> <p>Akute demyelinisierende, hämorrhagische oder nekrotisierende Enzephalopathien werden häufig bei erwachsenen COVID-19-Patienten gemeldet und sollten bei der Untersuchung von neurologischen COVID-Patienten berücksichtigt werden.</p> <p>Es ist entscheidend, umfassende Richtlinien und Überlegungen zur Behandlung von Neuroinflammation im Kontext von COVID-19 zu entwickeln, um Patienten Monate und Jahre nach der Infektion zu überwachen und zu bewerten.</p>
ZELADA-RIOS et al., 2021	Systematischer Überblick und Fallbericht	Sieben Fälle (77,8%) mit mittelschwerer bis schwerer akuter disseminierter Enzephalomyelitis.	Das klinische und bildgebende Erscheinungsbild der ADEM war ähnlich wie in Berichten vor COVID-19, jedoch traten schwerere Fälle häufiger auf



		<p>Weitere neurologische Befunde waren pyramidale Zeichen (44,4%), Hirnstammzeichen (11,1%), zerebelläre Zeichen (22,2%), Krampfanfälle (33,3%) und peripherer Nervenschaden (11,1%).</p> <p>Bei Erwachsenen waren 73,68% Männer (14 Fälle). Die durchschnittliche Anzahl der Tage von der COVID-19-Infektion bis zur Diagnose der ADEM betrug 23,2 Tage (4 bis 60 Tage). In Bezug auf die COVID-19-Symptome waren 66,7% schwer, 22,2% leicht und 11,1% asymptomatisch.</p>	<p>und es gab einige demografische Veränderungen aufgrund der Epidemiologie von COVID-19 (Ältere und Männer). Es wurde keine Verbindung zwischen der Schwere von COVID-19 und der Schwere der ADEM während des Krankenhausaufenthalts gefunden. Die Genesungsrate war bei Erwachsenen sehr niedrig, aber bei Kindern hoch.</p>
MANZANO et al., 2021	Systematische Überprüfung	<p>Insgesamt wurden sechshundvierzig Patienten (28 Männer, Altersmedian 49,5 Jahre, ein Drittel >50 Jahre) analysiert. Diese Patienten stammten aus 26 Fallberichten oder Fallserien aus acht verschiedenen Ländern. Zusätzlich wurden vier Fälle aus den Krankenakten der Autoren berücksichtigt. Bei 91% der Fälle wurde eine laborbestätigte COVID-19-Infektion festgestellt, und 67% der Patienten benötigten eine intensivmedizinische Betreuung. Insgesamt traten 31 Fälle von ADEM und 15 Fälle von AHLE auf.</p>	<p>Im Gegensatz zu den Fällen von ADEM und AHLE vor der Pandemie wiesen die Berichte nach COVID-19 in der Regel ein höheres Alter zu Beginn, eine schwere vorherige Infektion, vermehrte Blutungen in der neurologischen Bildgebung, neurologische Beeinträchtigungen und eine hohe Sterblichkeitsrate auf. Die Ergebnisse sind aufgrund nicht standardisierter Fallberichte, unvollständiger Nachverfolgungsinformationen und vermuteter Publikationsbias eingeschränkt.</p>
WANG et al., 2022	Systematische Überprüfung	<p>Insgesamt 48 Patienten mit COVID-19, bei denen ADEM/AHLE diagnostiziert wurde, wurden für die Analysen der 37 Fallberichte und Fallserien herangezogen, die zwischen dem 1. Dezember 2019 und dem 5. Juni 2020 veröffentlicht wurden.</p>	<p>Zusammenfassend wurde das klinische Bild der mit COVID-19 assoziierten ADEM dargestellt und gezeigt, dass diese Assoziation selten ist. SARS-CoV-2 - ADEM scheint die meisten Symptome der klassischen ADEM zu teilen, mit moderaten Unterschieden.</p>



ZHANG et al., 2021	Systematischer Review und Metaanalyse	Da post-viralen Riechstörung die häufigste Ursache von Riechstörungen ist und Coronaviren eine von vielen Pathogenen sind, ist es vernünftig, die Riechstörungen bei COVID-19 als eine Form von DOPV zu betrachten.	Die Studie versuchte, Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit des Riechtrainings bei Patienten mit COVID-19-bedingten Riechstörungen bereitzustellen, wobei eine Fortsetzung der Studie für dieses Ziel erforderlich ist.
CHRISTENSEN et al., 2022	Kurze narrative systematische Übersicht	Es wurden 17 Fälle von subakuter Thyreoiditis (SAT) in Verbindung mit COVID-19 in 15 Veröffentlichungen gefunden. Die häufigsten klinischen Merkmale waren: Schmerzen und Empfindlichkeit im Hals (13/17; 82%) und Tachykardie (8/17; 47%).	Es ist wichtig, die subakute Thyreoiditis bei Personen mit COVID-19 in Betracht zu ziehen und Schilddrüsenfunktionstests in diesem Kontext anzufordern.
AFAGHI et al., 2021	Rückblickende Kohortenstudie	Personen über 60 Jahre hatten eine 6,2-fach höhere Wahrscheinlichkeit, an COVID-19 zu sterben, verglichen mit jüngeren Personen. Männliche Patienten hatten etwa doppelt so hohe Chancen, an der Krankheit zu sterben wie weibliche. Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel wies darauf hin, dass ein Vitamin-D-Mangel das Risiko um etwa das 3,3-Fache erhöhte, an der Krankheit zu sterben.	Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel erhöhte unabhängig das Sterberisiko bei hospitalisierten COVID-19-Patienten.

Quelle: Autoren, 2022.

5. DISKUSSION

Laut Martín-Garrido (2022) wird das Post-COVID-19-Syndrom oder das Langzeit-COVID-19-Syndrom definiert als das Vorhandensein von anhaltenden oder sich entwickelnden Anzeichen und Symptomen nach akutem COVID-19 und ist eine signifikante Entdeckung, die die verschiedenen Organe und Systeme des Körpers betrifft. Der Autor postuliert, dass die Erklärung der Pathophysiologie auf drei Theorien



beruht: sekundäre immunologische Phänomene nach der Infektion, abnormale Immunantwort und Vorhandensein des Virus an immunologisch privilegierten Stellen.

In Bezug auf die sekundären immunologischen Phänomene nach der Infektion und die abnormale Immunantwort wird der Begriff "Zytokinsturm" verwendet, um den hohen Gehalt an entzündlichen Zytokinen bei Patienten mit schwerem COVID-19 zu beschreiben. Dieser entzündliche Zustand kann sowohl bestehende Erkrankungen verschlechtern als auch neue verursachen und so zu Langzeitfolgen von COVID-19 führen (BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY, 2020).

Was das Vorhandensein des Virus an immunologisch privilegierten Stellen betrifft, so kann das SARS-CoV-2 Langzeitprobleme verursachen, indem es direkte Gewebeschädigungen verursacht, was zu Fibrose führt, oder durch Kollateralschäden aufgrund übermäßiger Entzündung oder Komplikationen durch Thrombosen (BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY, 2020). Somit entsprechen die genannten Theorien zur Pathophysiologie dem, was von García-Salido (2020) präsentiert wurde.

Martín-Garrido (2022) stellt fest, dass in einer Altersgruppe von 17 bis 87 Jahren die fünf häufigsten Symptome Fatigue (58%), Kopfschmerzen (44%), Aufmerksamkeitsprobleme (27%), Haarausfall (25%) und Atemnot (24%) sind. Albu *et al.* (2021) bestätigen die Ergebnisse von Martín-Garrido (2022) und zeigten eine höhere Prävalenz von Fatigue (86,6%), Atemnot (66,7%), subjektiver kognitiver Beeinträchtigung (46,7%) und neurologischen Langzeitfolgen (33,3%) bei den mit dem COVID-19-Virus infizierten Patienten.

Fatigue ist das häufigste Langzeitfolgeproblem, wie von Martín-Garrido (2022) und Albu *et al.* (2021) gezeigt. Eine mögliche Erklärung dafür könnte der Schweregrad des klinischen Zustands, der Zytokinsturm in der akuten Phase und die verwendeten Medikamente wie Kortikosteroide sein (LAM *et al.*, 2009). Ein weiteres Ergebnis ist, dass Fatigue sich direkt auf die Lebensqualität auswirkt, insbesondere durch die Beeinflussung von körperlichen und kognitiven Aktivitäten, die im Alltag unerlässlich sind (CEBAN *et al.*, 2022). Schließlich ist Fatigue einer der Hauptauslöser für psychologische Komplikationen, wie Albu *et al.* (2021) berichten.



In Bezug auf psychische Probleme dokumentierte Kozato *et al.* (2021) den Fall eines Mannes ohne Vorgeschichte psychischer Störungen, der jedoch Diabetes mellitus Typ 2, systemische arterielle Hypertonie, nichtalkoholische Lebersteatose, Tabakrauchen und Alkoholismus in der Vergangenheit aufwies. Nach der Ansteckung mit COVID-19 verbrachte er 8 Tage auf der Intensivstation und entwickelte Panikattacken, Schlaflosigkeit, Hör- und Tastsinnhalluzinationen.

Unabhängig von Geschlecht, Gruppe oder Region wurde eine hohe Prävalenz von Depressionen, Angstzuständen, Schlaflosigkeit und psychiatrischen Störungen festgestellt (KULAGA, 2021; FONTES *et al.*, 2022; CÉNAT *et al.*, 2021). Es sollte jedoch beachtet werden, dass neuropsychotische Symptome durch verschiedene Krankheitserreger neben COVID-19 ausgelöst werden können.

Laut Sousa *et al.* (2022) sind bei Gesundheitsfachleuten in der Zeit nach COVID-19 Einzel- oder gleichzeitige Symptome von Depression, Angst, Schlaflosigkeit, Stress und Somatisierung auffällig. Diese Daten werden durch die von Pappa *et al.* (2020) durchgeführte Studie unterstützt, bei der diese Symptome die Hauptkomplikationen bei Gesundheitsfachleuten während der COVID-19-Pandemie waren. Somit ist diese Gruppe aufgrund ihrer direkten Beteiligung an der Diagnose und Behandlung von Kranken und den damit verbundenen extremen Anforderungen, die die berufliche Resilienz gefährden, besonders anfällig für psychische Störungen.

In der Überprüfung von Alemanno *et al.* (2021) wurde der Einfluss von COVID-19 auf die kognitiven Funktionen von hospitalisierten Patienten untersucht. Dabei wurden instrumentelle neuropsychologische Bewertungsinstrumente wie der *Mini-Mental-Status-Test* (MEEM), die *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) und die *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) verwendet. Es wurde eine Korrelation zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und dem Alter festgestellt, wobei die Beeinträchtigungen bei älteren Patienten schwerwiegender waren.

Veränderungen wurden in den Bereichen visuell-räumliche/ausführende Funktionen, Benennung, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Abstraktion, Orientierung, Depression und



Anosmie beobachtet. Allerdings ist laut Schou *et al.* (2021) nicht klar, ob anfängliche kognitive Defizite mit den Langzeitfolgen von COVID-19 in Verbindung stehen.

In Bezug auf das Zentralnervensystem (ZNS) beabsichtigten Zamani *et al.* (2022), das Profil und die möglichen Auslösemechanismen von entzündlichen Erkrankungen im Zusammenhang mit COVID-19 zu bestimmen. Diese Mechanismen umfassen immunvermittelte Entzündung mit Migration von Entzündungsstoffen ins ZNS, intrathekale oder systemische Synthese von Autoantikörpern aufgrund von molekularem Mimikry/überaktiver Immunreaktion, direkte hämatogene virale Invasion durch Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke und direkte neuronale Invasion über den Riechkolben oder andere Hirnnerven, wobei dieser Mechanismus direkt mit dem Verlust des Geruchssinns in Verbindung steht.

Diese pathophysiologischen Mechanismen erklären die Ergebnisse von Zelada-Rios *et al.* (2021), die die Beziehung zwischen akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) und COVID-19 qualitativ beschrieben und bewertet haben, wobei sie den Schweregrad der Infektion mit den Ergebnissen in Verbindung brachten. Im Allgemeinen tritt klassische ADEM häufiger bei Kindern auf, aber bei Fällen, die COVID-19 vorangingen, überwog die Erwachsenenbevölkerung.

Diese Diskrepanz könnte auf die geringere Anfälligkeit von Kindern für die Infektion und die Entwicklung einer asymptomatischen oder milden Erkrankung zurückzuführen sein. Dennoch deutet der Anteil der pädiatrischen Fälle, 30 % des Gesamts, auf die Notwendigkeit einer neurologischen Nachsorge nach COVID-19 bei Kindern hin. Bei Erwachsenen lag das Durchschnittsalter bei etwa 50 Jahren, während es bei klassischer ADEM zwischen 33 und 41 Jahren lag (Zelada-Rios *et al.*, 2021). Dies wurde durch die höhere Anzahl von COVID-19-Fällen in der älteren Bevölkerung und den Einfluss des Infektionsgrades auf die Entwicklung von ADEM erklärt.

Darüber hinaus fand Manzano *et al.* (2021) eine Beziehung zwischen der Entwicklung von ADEM und akuter hämorrhagischer Leukenzephalitis (AHLE) nach einer SARS-CoV-2-Infektion. In Bezug auf den Zeitpunkt traten ADEM und AHLE im Zeitraum von 15 bis 30 Tagen auf, wobei Enzephalopathie (Verwirrung, Lethargie und



Schwierigkeiten beim Aufwachen nach Sedierung), fokale motorische Defizite, fokale sensorische Defizite, Hirnnervenstörungen, zerebelläre Störungen und Krampfanfälle die wichtigsten neurologischen Anzeichen und Symptome waren.

Daher wurde festgestellt, dass Fälle von ADEM nach COVID-19 viele Symptome des klassischen Modells teilen, mit den folgenden Unterschieden: Beginn der COVID-19- und ADEM-Symptome (25 Tage nach COVID-19 und 7-14 Tage im klassischen Modell), eine ältere Altersverteilung der Patienten (Durchschnittsalter von 44 Jahren nach COVID-19 im Vergleich zu häufigerem Auftreten bei Kindern im klassischen Modell), geringere Genesungsraten, häufigere Verteilung von Hirnläsionen in der periventrikulären weißen Substanz und im Corpus callosum sowie eine geringere Häufigkeit von Läsionen in der tiefen schwarzen Substanz (Manzano *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022; Zelada-Rios *et al.*, 2021).

Zhang *et al.* (2021) identifizierte die Hauptmechanismen von Geruchsstörungen bei einer SARS-CoV-2-Infektion: die Riechspalt-Syndrom mit Schleimhautverstopfung, postvirales Anosmiesyndrom, Zytokinsturm und Beeinträchtigung des Geruchssinns durch direkte Schädigung der Riechneuronen und/oder Beeinträchtigung der Wahrnehmung im Riechzentrum im Gehirn. Da das Coronavirus eines der vielen Erreger ist, die postvirale olfaktorische Dysfunktion verursachen können, und angesichts der starken Auswirkungen von Anosmie auf die Lebensqualität der Patienten, ist es erforderlich, ein Protokoll zur Behandlung festzulegen, wie es auch von Chaves *et al.* (2021) empfohlen wurde.

Die Studie von Christensen *et al.* (2022) zeigte einen kausalen Zusammenhang zwischen COVID-19 und Subakuter Thyreoiditis (SAT). Die klinischen Merkmale von SAT waren vielfältig und allgemein, darunter Herzrasen, Angst, Hitzeunverträglichkeit, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust, Erregung, unregelmäßige Menstruation, Fieber, Schwäche, Zittern, Hyperreflexie und Kropf. Die geringe Spezifität des klinischen Bildes macht die Diagnose zu Beginn von COVID-19 schwierig, was sich mit den Ergebnissen deckt, dass 16 der 17 Fälle, die von Christensen *et al.* (2022) gefunden wurden, zu einem Zeitpunkt diagnostiziert wurden, als die Patienten bereits keine Atemwegssymptome mehr hatten, geschweige denn das *Systemische*



Inflamatorische Antwort-Syndrom (SIRS). In diesem Fall ist der Mechanismus, wie SAT durch das SARS-CoV-2-Virus ausgelöst wird, noch nicht bekannt.

Schließlich präsentierte Siamak *et al.* (2021) zufriedenstellende Ergebnisse zur Beziehung zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und der Verschlechterung von COVID-19. In dieser Studie wurden die Patienten in Gruppen mit Vitamin-D-Mangel, -Insuffizienz und -Ausreichendkeit eingeteilt. Es wurden mehr Komplikationen und längere Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel festgestellt. Darüber hinaus starben 46,8 % der Patienten mit Vitamin-D-Mangel im Vergleich zu 29,4 % der Patienten mit Vitamin-D-Insuffizienz und 5,5 % der Patienten mit ausreichendem Vitamin-D-Spiegel. Diese Daten tragen zur Erkenntnis bei, dass höhere Serumkonzentrationen von Vitamin D mit einer Verringerung des Risikos und der Schwere von COVID-19 verbunden sind (Mercola *et al.*, 2020). Es wurde jedoch nicht nachgewiesen, dass ein Mangel an diesem Vitamin eine Folge von COVID-19 sein kann.

6. FAZIT

Die Langzeitfolgen von COVID-19 sind Störungen, die durch das SARS-CoV-2-Virus verursacht werden und auch lange nach der Beseitigung der Infektion bestehen bleiben, das Leben der Patienten und ihre täglichen Aktivitäten beeinflussen.

Erschöpfung und Atemnot waren die am häufigsten genannten Langzeitfolgen in den untersuchten Arbeiten. Es können jedoch auch andere, wie psychische und neurologische Störungen, festgestellt werden. Diese Vielfalt von Langzeitfolgen und deren Schwere, unabhängig vom Verlauf der Infektion, zeigt die Notwendigkeit einer gründlichen Bewertung in einem spezialisierten Rehabilitationszentrum.

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass es Faktoren gibt, die die Krankheit verschlimmern und die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen erhöhen können, wie beispielsweise einen Mangel an Vitamin D, der Gegenstand zukünftiger Studien sein sollte.



Angesichts dessen sind weitere wissenschaftliche Untersuchungen notwendig, um die Langzeitfolgen zu konkretisieren und das Verständnis für sie zu vertiefen, einschließlich ihres Verhaltens im Laufe der Jahre. Diese Praxis sollte darauf abzielen, effektive Protokolle für die Diagnose von Patienten zu entwickeln, die an COVID-19 erkrankt sind und Langzeitfolgen davongetragen haben.

QUELLEN

AFAGHI, Siamak et al. Prevalence and clinical outcomes of vitamin D deficiency in COVID-19 hospitalized patients: a retrospective single-center analysis. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 255, n. 2, p. 127-134, 2021.

ALBU, Sergiu et al. What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. **NeuroRehabilitation**, v. 48, n. 4, p. 469-480, 2021.

ALEMANNI, Federica et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. **Plos one**, v. 16, n. 2, p. e0246590, 2021.

ANDINO, Raul; DIAMOND, Michael. Editorial overview: Viral pathogenesis: Strategies for virus survival—Acute versus persistent infections. **Current Opinion in Virology**, v. 23, p. v, 2017.

British Society for Immunology. **Long-term immunological health consequences of COVID-19**, 2020 [acesso em 12 junho de 2023]. Disponível em: <https://www.immunology.org/coronavirus/immunology-and-covid-19/report-long-term-immunological-health-consequences-covid-19>

CAMPOS, Mônica Rodrigues et al. Burden of disease from COVID-19 and its acute and chronic complications: reflections on measurement (DALYs) and prospects for the Brazilian Unified National Health System. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

CEBAN, Felicia et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 101, p. 93-135, 2022.

CÉNAT, Jude Mary et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Psychiatry research**, v. 295, p. 113599, 2021.



CHAVES, Ieda Bezerra et al. Sequelas do COVID 19 em gustação e olfato: uma breve revisão bibliográfica. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano. 06, Ed. 11, Vol. 01, pp. 150-166. Novembro 2021.

CHRISTENSEN, Jacob et al. Risk factors, treatment, and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. **Internal Medicine Journal**, v. 52, n. 4, p. 522-529, 2022.

CORTINES, Juliana Reis; PREVELIGE JR, Peter. Editorial overview: Virus structure and expression. **Current opinion in virology**, v. 36, p. iii-v, 2019.

DE ALMEIDA, J. O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Rev. Virtual Quim**. ISSN, v. 12, n. 6, p. 1464-1497, 2020.

FONTES, Liliana Cristina da Silva Ferreira et al. Impacto da COVID-19 grave na qualidade de vida relacionada com a saúde e a incapacidade: uma perspectiva de follow-up a curto-prazo. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 34, p. 141-146, 2022.

GARCÍA-SALIDO, Alberto. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-CoV-2 e implicaciones terapéuticas. In: **Anales de Pediatría. Elsevier Doyma**, 2020. p. 60. e1-60. e7.

GONZALEZ-GARCIA, Pablo et al. From Cell to Symptoms: The Role of SARS-CoV-2 Cytopathic Effects in the Pathogenesis of COVID-19 and Long COVID. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 8290, 2023.

ISER, Betine Pinto Moehlecke et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

KOZATO, Nana; MISHRA, Monisha; FIRDOSI, Mudasil. New-onset psychosis due to COVID-19. **BMJ Case Reports CP**, v. 14, n. 4, p. e242538, 2021.

KULAGA, Stephanie S.; MILLER, Christopher WT. Viral respiratory infections and psychosis: a review of the literature and the implications of COVID-19. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 127, p. 520-530, 2021.

LAM, Marco Ho-Bun et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 22, p. 2142-2147, 2009.

LAMERS, Mart M.; HAAGMANS, Bart L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature reviews microbiology**, v. 20, n. 5, p. 270-284, 2022.

LI, Na; RANA, Tariq M. Regulation of antiviral innate immunity by chemical modification of viral RNA. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, v. 13, n. 6, p. e1720, 2022.



LIBBY, P. Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **Eur Heart J**, v. 41, p. 3038-3044, 2020.

MAERTENS, Goedele N.; ENGELMAN, Alan N.; CHEREPANOV, Peter. Structure and function of retroviral integrase. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 20-34, 2022.

MANZANO, Giovanna S. et al. **Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis**. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, v. 8, n. 6, 2021.

MARTÍN-GARRIDO, I.; MEDRANO-ORTEGA, F. J. Beyond acute SARS-CoV-2 infection: A new challenge for Internal Medicine. **Revista Clínica Española (English Edition)**, 2022.

MERCOLA, Joseph; GRANT, William B.; WAGNER, Carol L. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3361, 2020.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Conselhos sobre doença coronavírus (COVID-19) para o público**. 2022 Disponível em: <
https://www.who.int/pt/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAkMGcBhCSARIsAIW6d0Aq800D4W_6rzawkloiA663gy1wyD9gQgOARMqeG5_zj-ZTgL2CRyAaAu9vEALw_wcB
>. Acesso em: 12 Jan 2023.

PAPPA, Sofia et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 88, p. 901-907, 2020.

SCHOU, Thor Mertz et al. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19—A systematic review. **Brain, behavior, and immunity**, v. 97, p. 328-348, 2021.

SOUSA, Liliana et al. Impacto psicológico da COVID-19 nos profissionais de saúde: revisão sistemática de prevalência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021.

WANG, Yumin et al. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 3, p. 1071-1092, 2022.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, p. 199-213, 2021.



ZAMANI, Raha; POUREMAMALI, Rozhina; REZAEI, Nima. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. **Reviews in the Neurosciences**, v. 33, n. 4, p. 397-412, 2022.

ZELADA-RÍOS, Laura et al. Acute disseminated encephalomyelitis and COVID-19: A systematic synthesis of worldwide cases. **Journal of Neuroimmunology**, v. 359, p. 577674, 2021.t

ZHANG, Yu et al. Smell disorders in COVID-19 patients: role of olfactory training: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 100, n. 8, 2021.

Eingereicht: 19. Mai 2023.

Genehmigt: 21. Juni 2023.

¹ Studierender des Medizinstudiums an der Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3070-4823>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3498035518296432>. E-mail: llopesfc@gmail.com.

² Studierender des Medizinstudiums an der Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9251-1263>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2490105327753523>. E-mail: marcelusandrade15@hotmail.com.

³ Studierender des Medizinstudiums an der Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2383-7695>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0973533830971228>. E-mail: Willianglg@gmail.com.

⁴ Krankenschwester. Postdoktor in Public Health mit Doppeltitel des Postgraduiertenprogramms an der Fakultät für Krankenpflege der UERJ, RJ und an der Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, Portugal. Promotion in Public Health an der Universidade Estadual de Campinas. Master in Education an der Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Dozentin an der Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa der Universidade Federal Fluminense. Dozentin im Academic Program in Health Care Sciences an der UFF. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6249-0808>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6800822152435035>. E-mail: donidaher@gmail.com.

⁵ Krankenschwester. Postdoktor am Institut für Biomedizinische Wissenschaften Abel Salazar: Porto, Portugal. Dozentin an der Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, Portugal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-4923>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4260250781663255>. E-mail: irmabrito@esenfc.pt.

⁶ Doktor in Psychologie und Klinischer Psychoanalyse. Doktorand in Kommunikation und Semiotik an der Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC/SP). Master in Religionswissenschaften an der Universidade Presbiteriana Mackenzie. Master in Klinischer Psychoanalyse. Bachelor in Biowissenschaften. Bachelor in Theologie. Seit mehr als 15 Jahren tätig in wissenschaftlicher Methodik (Forschungsmethoden) bei der Betreuung von Master- und Doktoranden bei der wissenschaftlichen Produktion. Spezialist für Marktforschung und Forschung im Gesundheitsbereich. ORCID: 0000-0003-2952-4337. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2008995647080248>.

⁷ Biologe. Doktor und Master in Verhaltensforschung an der Universidade Federal do Pará. Dozent und Forscher am Instituto Federal do Amapá - IFAP und im Postgraduiertenprogramm PROF-EPT. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0840-6307>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8303202339219096>. E-mail: claudio.gellis@ifap.edu.br.



⁸ Biomedizinerin. Doktor und Master in Tropenkrankheiten an der Universidade Federal do Pará. Dozentin an der Universidade Federal do Amapá. Dozentin im Postgraduiertenprogramm in Gesundheitswissenschaften an der Universidade Federal do Amapá. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5128-8903>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9314252766209613>. E-mail: amanda@unifap.br.

⁹ Betreuerin. Ärztin, Master in Health Science Education. Doktorandin im Programm für Gesundheitspflege an der Universidade Federal Fluminense, Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa. Niterói, Rio de Janeiro, Brasilien. Dozentin am Medizinstudium der Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá, Amapá, Brasilien. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7742-144X>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8427706088023830>. E-mail: ma.helenama@gmail.com.