


Artigo de Revisão e/ou Atualização de literatura

Sintomas musculoesqueléticos persistentes na Síndrome Pós-COVID-19 Aguda: uma revisão integrativa

Persistent musculoskeletal symptoms in Acute Post-COVID-19 Syndrome: an integrative review

Rafael Quirino de Souza Vilar^a 

^aUniversidade de Cuiabá – UNIC. Cuiabá, MT, Brasil.

Como citar: Vilar, R. Q. S. (2024). Sintomas musculoesqueléticos persistentes na Síndrome Pós-COVID-19 Aguda: uma revisão integrativa. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*, 32, e3804. <https://doi.org/10.1590/2526-8910.ctoAR392938041>

Resumo

Introdução: Estudos têm demonstrado o envolvimento progressivo de sintomas musculoesquelético nas sequelas pós-COVID-19, principalmente no que se refere à fadiga e à fraqueza muscular. **Objetivo:** identificar na literatura os sintomas musculoesqueléticos como sequelas pós-infecção por SARS-Cov-2, bem como investigar a relação dessas variáveis. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura produzida nos últimos quatro anos, indexadas nas bases de dados PubMed, Web of Science, ScienceDirect e Scielo. A revisão foi baseada nas diretrizes do PRISMA. **Resultados:** Dos 528 registros encontrados, 11 foram incluídos. Os artigos concluíram que os sobreviventes da COVID-19 podem apresentar sintomas musculoesqueléticos após a recuperação, acarretando prejuízos ao longo do tempo. Os sintomas mais citados foram: fadiga, mialgia, fraqueza muscular, fragilidade, dor musculoesquelética geral, lombalgia, artralgia, perda muscular e diminuição da força. A persistência dos sintomas após a infecção pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pode estar relacionada a uma resposta imunológica desregulada, resultando na produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias. **Conclusão:** As publicações ainda são incipientes, principalmente no contexto brasileiro, necessitando de mais estudos para relacionar e explicar o motivo do SARS-CoV-2 deixar sequelas a longo prazo no sistema musculoesquelético. É necessário um olhar holístico da equipe multiprofissional ao atender pacientes com COVID longa.

Palavras-chave: Sistema Musculoesquelético, Coronavirus, SARS-CoV, Revisão.

Recebido em Mar. 13, 2024; 1ª Revisão em Abr. 06, 2024; Aceito em Jul. 25, 2024.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Abstract

Introduction: Studies have demonstrated the progressive involvement of musculoskeletal symptoms in post-COVID-19 sequelae, especially with regard to fatigue and muscle weakness. **Objective:** To identify musculoskeletal symptoms in the literature as sequelae after SARS-Cov-2 infection, as well as to investigate the relationship between these variables. **Methodology:** This is an integrative review of the literature produced in the last four years, indexed in the PubMed, Web of Science, ScienceDirect and Scielo databases. The review was based on PRISMA guidelines. **Results:** Of the 528 records found, 11 were included. The articles concluded that COVID-19 survivors may experience musculoskeletal symptoms after recovery, causing losses over time. The most frequently cited symptoms were: fatigue, myalgia, muscle weakness, frailty, general musculoskeletal pain, low back pain, arthralgia, muscle loss and decreased strength. The persistence of symptoms after infection with the severe acute respiratory syndrome virus – coronavirus 2 (SARS-CoV-2) may be related to a dysregulated immune response, resulting in the excessive production of pro-inflammatory cytokines. **Conclusion:** Publications are still incipient, especially in the Brazilian context, requiring more studies to relate and explain why SARS-CoV-2 leaves long-term consequences on the musculoskeletal system. A holistic view from the multidisciplinary team is necessary when caring for patients with long COVID.

Keywords: Musculoskeletal System, Coronavirus, SARS-CoV, Review.

Introdução

Nos últimos anos, a COVID-19 tem representado uma ameaça global significativa, recebendo atenção importante de pesquisadores de saúde pública a nível mundial. Isso é fundamental, uma vez que a pandemia envolveu um novo agente patogênico (SARS-CoV-2), sobre o qual há conhecimento limitado em relação aos desfechos a longo prazo (Park et al., 2020).

Quatro anos após o primeiro caso de COVID-19 no Brasil, suas repercussões ainda estão presentes. Desde os primeiros sintomas até a fase mais grave da infecção, queixas musculoesqueléticas têm sido relatadas, como mialgia, artralgia, lombalgia e fadiga, de forma quase sempre frequente (Cipollaro et al., 2020). Ainda é incerto como os seguimentos da COVID-19 são mediados no sistema musculoesquelético.

Sabe-se que, em alguns indivíduos, os sintomas da COVID-19 persistem por um longo período após a fase aguda da doença, levando à criação do termo “COVID longa”, que abrange uma variedade de sintomas, sejam eles novos, recorrentes ou persistentes (Maccarone et al., 2024). A COVID longa impacta a saúde neurológica, cardiovascular, pulmonar, musculoesquelética e psicológica do indivíduo, afetando a capacidade de trabalhar e executar atividades cotidianas (Spatz et al., 2023).

Estudos têm demonstrado o envolvimento progressivo de sintomas musculoesqueléticos nas sequelas pós-COVID-19 (Aschman et al., 2023; Azadvari et al., 2022), principalmente no que se refere à fadiga e à fraqueza muscular (Maccarone et al., 2024). A COVID longa pode ser confundida com outras patologias, como fadiga crônica ou fibromialgia. Por isso,

investigações são necessárias, inclusive para a criação de critérios de diagnóstico e protocolos de tratamento (Maccarone et al., 2024).

Poucos estudos nacionais e internacionais têm investigado sintomas musculares e ósseos nas sequelas pós-COVID-19, menos ainda com seguimentos de sobreviventes e a relação de causa e efeito. Investigar esses sintomas são cruciais para uma melhor gestão de tratamento precoce, haja vista a necessidade de reabilitação dos pacientes com COVID longa. Portanto, o objetivo desta revisão é identificar na literatura os sintomas musculoesqueléticos como sequelas Pós-Infecção por SARS-Cov-2, bem como investigar a relação dessas variáveis.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, um método que sintetiza dados e analisa informações de estudos publicados sobre uma determinada temática, possibilitando um conhecimento amplo e abrangente do assunto. Esse tipo de estudo é muito utilizado na área da saúde, uma vez que embasa ações práticas do cotidiano clínico, reiterando a medicina baseada em evidências (Souza et al., 2010).

Esta revisão seguiu as seis fases propostas por Souza et al. (2010), que são as seguintes: 1ª Fase: elaboração da pergunta norteadora; 2ª Fase: busca ou amostragem na literatura; 3ª Fase: coleta de dados; 4ª Fase: análise crítica dos estudos incluídos; 5ª Fase: discussão dos resultados; 6ª Fase: apresentação da revisão integrativa.

Além disso, foi verificado o nível de evidência dos estudos selecionados para a revisão final, de acordo com os sistemas de classificação de evidências, como caracterizado de forma ordenada por Fineout-Overholt & Stillwell (2011). Esses níveis de evidência correspondem a: Nível 1: evidências baseadas em resultados de meta-análise de estudos clínicos randomizados; Nível 2: estudos com delineamento experimental (ensaio clínico randomizado); Nível 3: estudos quase-experimentais (ensaio clínico não randomizado); Nível 4: evidências de estudos descritivos, transversais ou com abordagem qualitativa; Nível 5: estudo de caso ou relato de experiência; Nível 6: evidências resultantes de opiniões de especialistas (Fineout-Overholt & Stillwell, 2011).

Visando nortear o estudo, foi formulada a seguinte questão de pesquisa: “Quais são as contribuições científicas sobre a relação do SARS-CoV-2 com os sintomas musculoesqueléticos em pessoas adultas e idosas que sobreviveram à COVID-19?”. Para atender à pergunta da pesquisa, foram conduzidas buscas nas bases de dados *Web of Science*, *ScienceDirect* e *PubMed*, bem como na biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Os termos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MesH (Medical Subject Headings) foram empregados para auxiliar na busca. Os conjuntos de descritores, bem como os operadores booleanos, estão descritos na Tabela 1.

Os critérios de inclusão durante as buscas foram os seguintes: artigos de pesquisas originais, realizados desde 2020 até 10 de fevereiro de 2024, com participação de seres humanos, pessoas adultas e idosas, cujo objetivo principal foi verificar a relação da COVID-19 com o sistema muscular e/ou ósseo. Após isso, foram objetos de exclusão os seguintes tipos: revisões, comentários de especialistas, livros, editoriais e artigos que incluíram sintomas somáticos/mentais, reações às medicações e/ou vacinas, estudos realizados com atletas, e problemas ósseos mandibulares relacionados à intubação.

Tabela 1. Dados sobre as estratégias utilizadas nas buscas.

Base de Dados / Biblioteca eletrônica	Estratégias utilizadas	Número de artigos encontrados
Web of science	Musculoskeletal System AND Post-Acute COVID-19 Syndrome	79
	Musculoskeletal System AND Post-Acute COVID-19 Syndrome AND Survivors	10
Pubmed	Musculoskeletal System AND Post-Acute COVID-19 Syndrome	63
	Musculoskeletal System AND Post-Acute COVID-19 Syndrome AND Survivors	0
ScienceDirect	Musculoskeletal System AND Post-Acute COVID-19 Syndrome	294
	Musculoskeletal System AND Post-Acute COVID-19 Syndrome AND Survivors	73
Scielo	Musculoskeletal System AND Post-Acute COVID-19 Syndrome	0
	Musculoskeletal System AND COVID-19	9
	Musculoskeletal System AND Post-Acute COVID-19 Syndrome AND Survivors	0
	Dor Musculoesquelética AND Síndrome Pós-COVID-19 Aguda	0

As buscas foram conduzidas em 10 de fevereiro de 2024 por um pesquisador treinado, que adotou mais de uma estratégia de busca nas diferentes bases de dados, com o objetivo de abranger o maior acervo possível sobre a temática em questão. Após as buscas, a triagem dos artigos foi conduzida por meio do aplicativo da *Web Rayyan*. Esse aplicativo organiza os achados dentro da plataforma, agilizando o processo de triagem preliminar de títulos e resumos, utilizando um método semiautomático, ao mesmo tempo em que mantém um elevado padrão de usabilidade (Ouzzani et al., 2016).

Todas as etapas de triagem, seleção e inclusão no estudo passaram por diferentes fases: inclusão dos achados no *Rayyan* (n=528); detecção de duplicatas (n=127); resolução e exclusão das duplicatas (n=73); leitura de título e resumo (n=455); inclusão dos artigos para análise completa (n=14); exclusão após análise do texto completo (n=3); registros incluídos na análise qualitativa (n=11) (Figura 1).

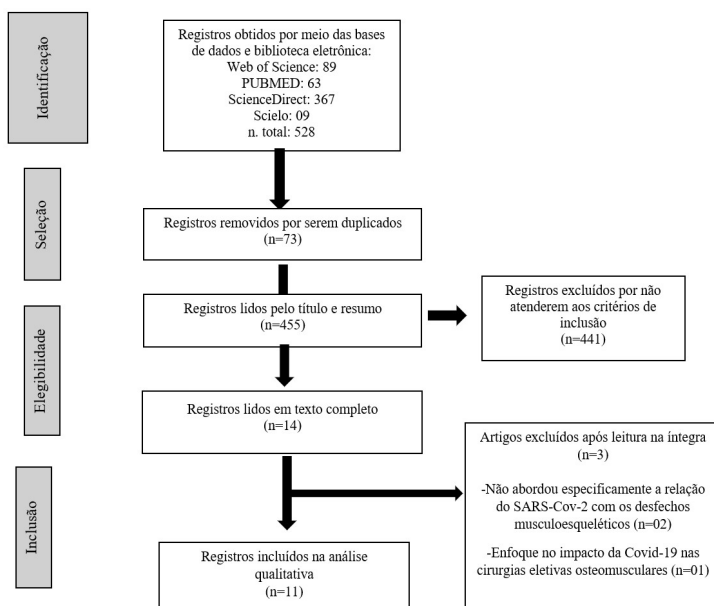


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos baseados nas diretrizes do PRISMA (Galvão et al., 2015).

A análise crítica dos 11 artigos restantes foi conduzida por dois especialistas em doenças do sistema musculoesquelético, com o objetivo de aprimorar a análise e discussão dos achados. Todas as etapas foram iterativamente tratadas para assegurar uma análise robusta. Após toda a seleção, os dados dos artigos incluídos para a análise foram sintetizados seguindo um formato padrão: título, metodologia, país em que foi realizada a pesquisa, ano de publicação do artigo, objetivo, principais resultados e conclusões.

Resultados

Dos 528 artigos encontrados, 11 foram incluídos para a leitura completa e análise e discussão dos dados. Desses, apenas dois são nacionais (Azevedo Vieira et al., 2023; Gil et al., 2023), os outros englobaram o Irã (Azadvari et al., 2022), a Holanda (Stoffels et al., 2022), a Turquia (Erden et al., 2023; Pasin et al., 2023), a Índia (Jeyaraman et al., 2022), a Itália (Greco et al., 2021), e a Alemanha (Aschman et al., 2023). Além disso, dois estudos foram multicêntricos; um rastreou os países nórdicos (Islândia, Suécia, Dinamarca e Noruega) (Shen et al., 2023), e outro englobou os países do Reino Unido (Inglaterra, Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte) (McAuley et al., 2023). Todos os artigos estavam disponíveis apenas na língua inglesa.

A maioria dos estudos foram publicados em 2023 (63,6%), seguido por 2022 (27,2%), e apenas um de 2021. Em relação ao tipo de estudo, observa-se que todos foram de natureza quantitativa, com abordagens transversais, observacionais, prospectivo, descritivo, longitudinais e caso-controle. O nível de evidência de todos os artigos foi classificado como IV.

Os objetivos variaram entre: avaliar a prevalência de sintomas físicos osteomusculares, fraqueza, dor, perda de massa muscular esquelética, função muscular, fadiga geral e mal-estar pós-esforço em sobreviventes da COVID-19, pós-infecção. É interessante notar que o número de participantes variou consideravelmente, de 11 indivíduos a 64.880. Essa variação ocorreu devido a vários fatores, como a população de interesse, a disponibilidade de recursos e a capacidade de recrutamento de participantes.

Todos os 11 artigos concluíram que os sobreviventes da COVID-19 podem apresentar sintomas musculoesqueléticos após a recuperação, acarretando prejuízos ao longo do tempo. O sintoma mais citado foi a fadiga (Aschman et al., 2023; Azadvari et al., 2022; Azevedo Vieira et al., 2023; Gil et al., 2023; Shen et al., 2023; Stoffels et al., 2022), seguido de mialgia (Azadvari et al., 2022; Stoffels et al., 2022; Gil et al., 2023; Aschman et al., 2023), fraqueza muscular e fragilidade (Stoffels et al., 2022; McAuley et al., 2023; Greco et al., 2021), dor musculoesquelética geral (Jeyaraman et al., 2022; Pasin et al., 2023), e/ou lombalgia (Azadvari et al., 2022; Shen et al., 2023), artralgia (Erden et al., 2023), perda muscular (Gil et al., 2023), diminuição da força (Greco et al., 2021) e da velocidade da marcha (Greco et al., 2021) (Tabela 2).

Tabela 2. Informações sobre os artigos analisados (n=11).

Título	Tipo de estudo/	País	Ano de publicação	Objetivo principal	N. participantes	Principais resultados	Conclusão	Nível de evidência
Musculoskeletal symptoms in patients with long COVID: A cross-sectional study on Iranian patients	Estudo transversal	Irã	2022	Avaliar a prevalência de sintomas osteomusculares após a fase aguda da COVID-19 e seus fatores associados.	239	98,74% dos pacientes apresentaram pelo menos um sintoma musculoesquelético após a recuperação da COVID-19, e o sintoma mais comum foi fadiga, já que 91,2% dos participantes apresentaram esse sintoma, seguido de mialgia, dor de cabeça e dor lombar.	Este estudo indicou uma alta prevalência de sintomas musculoesqueléticos persistentes entre pacientes que se recuperaram da COVID-19	IV
Longitudinal Analysis of Quadriceps Muscle Strength in Patients with Previous COVID-19 Hospitalization and in Patients with Post-Acute Sequelae following Mild COVID-19	Estudo observacional	Holanda	2022	Explorar a prevalência, os determinantes e a mudança de 1,5 anos da fraqueza muscular do quadríceps avaliada objetivamente em duas coortes pós-COVID-19: (1) pacientes após alta da hospitalização por COVID-19 e (2) pacientes com sequelas pós-agudas de COVID-19 (PASC) após patologia leve sem hospitalização.	148	Fraqueza muscular foi encontrada em 59% dos pacientes pós-hospitalizados e em 65% daqueles com PASC após COVID-19 leve, aproximadamente 14 semanas após COVID-19 agudo. Enquanto durante aproximadamente 1,5 anos de acompanhamento a CVM melhorou modestamente, a prevalência de fraqueza muscular permaneceu inalterada.	A fraqueza muscular clinicamente relevante é comum após a COVID-19 e a sua melhoria a longo prazo é fraca.	IV
Musculoskeletal system symptoms in patients with COVID-19 and the impact of these symptoms on quality of life	Estudo prospectivo e descritivo	Turquia	2023	Investigar os sintomas musculoesqueléticos, tipo de dor e efeito na qualidade de vida em pacientes que apresentam dor após COVID-19.	97	A mialgia começou após a infecção por COVID-19 em 47 dos 96 pacientes que apresentaram esta queixa, enquanto a artralgia começou após a infecção por COVID-19 em 37 dos 77 pacientes que a relataram entre aqueles que se inscreveram na clínica pós-COVID-19 devido à dor musculoesquelética após a infecção por COVID-19. A intensidade da dor aumentou após a infecção em 49 pacientes que já tinham mialgia e/ou artralgia antes da infecção por COVID-19.	Artralgia, mialgia e dor neuropática, que afetam negativamente a qualidade de vida, são frequentemente observadas em pacientes infectados com COVID-19.	IV
Acute Muscle Mass Loss Predicts Long-Term Fatigue, Myalgia, and Health Care Costs in COVID-19 Survivors	Estudo observacional prospectivo	Brasil	2023	Examinar o impacto da perda de massa muscular esquelética nas sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2.	80	O grupo com alta perda muscular apresentou maior prevalência de fadiga (76% vs 46%, $P = 0,0337$) e mialgia (66% vs 36%, $P = 0,0388$) e menor massa muscular (-8% vs 3%, $P < 0,0001$) do que o grupo com baixa perda muscular em 6 meses após a alta.	Os sobreviventes da COVID-19 que apresentam elevada perda de massa muscular durante a internação hospitalar não conseguem recuperar totalmente a saúde muscular.	IV
Assessment of short- and long-term functionality and quality of life in patients with post-acute COVID-19 syndrome	Estudo observacional e longitudinal	Brasil	2023	Avaliar a função muscular e a qualidade de vida aos 3, 6, 9 e 12 meses em pacientes com síndrome pós-aguda de COVID-19 e avaliar suas associações com fadiga geral e função pulmonar.	350	No sexto mês após COVID-19, 111 participantes regressaram devido à permanência dos sintomas, 29 (26,1%) com cansaço geral, 26 (23,4%) com dispnéia. No nono mês, 46 participantes regressaram devido à continuação dos sintomas, sendo que 9 (19,6%) apresentaram fadiga geral. No 12º, 32 participantes regressaram devido à continuação dos sintomas, sendo 6 (18,8%) com fadiga geral.	Nos pacientes com síndrome pós-aguda de COVID-19, houve melhora progressiva da qualidade de vida, fadiga geral e função pulmonar durante os 12 meses de acompanhamento, sendo essa melhora mais pronunciada nos primeiros 6 meses. Houve relação entre funcionalidade e qualidade de vida nesses pacientes.	IV

Tabela 2. Continuação...

Título	Tipo de estudo/	País	Ano de publicação	Objetivo principal	N. participantes	Principais resultados	Conclusão	Nível de evidência
COVID-19 illness severity and 2-year prevalence of physical symptoms: an observational study in Iceland, Sweden, Norway and Denmark	Estudo observacional	Islândia, Suécia, Dinamarca e Noruega	2023	Avaliar a prevalência de sintomas físicos em relação à gravidade da doença aguda até mais de 2 anos após o diagnóstico de COVID-19.	64.880	Indivíduos que foram diagnosticados com COVID-19, em comparação com aqueles não diagnosticados, tiveram uma prevalência geral 37% maior de carga de sintomas físicos graves. A prevalência foi estatisticamente significativamente elevada entre indivíduos diagnosticados com COVID-19 para oito dos quinze sintomas medidos: falta de ar, dor no peito, tontura, batimentos cardíacos acelerados, dores de cabeça, baixa energia/fadiga, dificuldade para dormir e dor nas costas.	Estes dados sugerem uma prevalência elevada de alguns, mas não todos, sintomas físicos durante mais de 2 anos após o diagnóstico de COVID-19, particularmente entre indivíduos que sofrem de uma doença aguda grave, destacando a importância da monitorização contínua e do alívio desses sintomas.	IV
Pain, Anxiety, and Quality of Life of COVID-19 Survivors with Myofascial Pain Syndrome: A cross sectional study	Estudo observacional transversal	Turquia	2023	Investigar a diferença no nível de dor, ansiedade, estado funcional e qualidade de vida em sobreviventes de COVID-19 com síndrome de Dor Miofascial (MPS) no músculo trapézio em comparação com pacientes com MPS sem COVID-19.	80	Observou-se diferença significativa entre os grupos em termos de dor, ansiedade e incapacidade ($p < 0,001$). O grupo MPS + COVID-19 apresentou intensidade de dor significativamente maior.	Após a recuperação da COVID-19, os pacientes com MPS apresentaram aumento da dor, ansiedade, incapacidade e diminuição da qualidade de vida.	IV
Post-COVID exercise intolerance is associated with capillary alterations and immune dysregulations in skeletal muscles	Estudo de caso-controle	Alemanha	2023	Analisar, de forma aprofundada, biópsias de músculo esquelético obtidas de pacientes que sofrem de fadiga duradoura e mal-estar pós-esforço após uma infecção por SARS-CoV-2.	11	Sete pacientes (78%; $n = 7/9$) apresentaram valores anormais de força máxima e média, índice de fadiga e taxa de recuperação no teste de força de prensão manual. Sete pacientes (70%; $n = 7/10$) caminharam uma distância menor em seis minutos do que o esperado para sua idade e sexo. A maioria dos pacientes relatou um mal-estar pós-esforço de pelo menos 14 horas. O exame histopatológico de rotina revelou uma atrofia seletiva de fibras musculares do tipo 2b de diferentes extensões em 72% ($n = 8/11$). A relação de capilares por fibra foi significativamente menor no grupo com Síndrome Pós-COVID-19.	A infecção viral inicial pode ter causado alterações estruturais da microvasculatura imunomediadas, explicando potencialmente a fadiga e a dor muscular dependentes do exercício.	IV
Prevalence of physical frailty, including risk factors, up to 1 year after hospitalisation for COVID-19 in the UK: a multicentre, longitudinal cohort study	Estudo de coorte prospectivo	Inglaterra, Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte	2023	Descrever a Prevalência de fragilidade física, incluindo fatores de risco, até 1 ano após a hospitalização por COVID-19.	1.785	240 (13,4%), 1.138 (63,8%) e 407 (22,8%) eram frágeis, pré-frágeis e robustos, respectivamente, em 5 meses, em comparação com 123 (6,9%), 1.046 (58,6%) e 616 (34,5%) em 1 ano. Os fatores associados à pré-fragilidade ou fragilidade foram ventilação mecânica invasiva, idade avançada, sexo feminino e maior privação social. Os participantes frágeis tiveram uma redução maior na qualidade de vida em comparação com o período anterior à COVID-19, e eram menos propensos a se descreverem como recuperados.	A fragilidade física e a pré-fragilidade são comuns após a hospitalização com COVID-19. A melhoria da fragilidade foi observada entre os 5 e os 12 meses, embora dois terços da população permanecessem pré-frágeis ou frágeis.	IV

Tabela 2. Continuação...

Título	Tipo de estudo/	País	Ano de publicação	Objetivo principal	N. participantes	Principais resultados	Conclusão	Nível de evidência
Assessment of risk factors in post- COVID-19 patients and its associated musculoskeletal manifestations: A cross-sectional study in India	Estudo transversal multicêntrico retrospectivo	Índia	2022	Analisar as manifestações musculoesqueléticas da infecção por COVID-19 e os fatores que determinam sua gravidade.	2.334	As manifestações musculoesqueléticas (MSK) foram significativamente maiores entre os indivíduos não vacinados. Os escores MSK médios totais calculados foram cerca de $15,94 \pm 54,86$. As pontuações MSK foram significativamente mais altas entre homens, sem escolaridade, aqueles com comorbidades e indivíduos não vacinados.	Fatores como sexo masculino, não vacinação e comorbidades associadas aumentaram o risco de desenvolver manifestações graves de MSK após a infecção por COVID-19 e necessitam de monitoramento.	IV
Increase in Frailty in Nursing Home Survivors of Coronavirus Disease 2019: Comparison With Noninfected Residents	Estudo de caso-controle aninhado	Itália	2021	Investigamos o impacto da COVID-19 no nível de fragilidade, desempenho físico e cognitivo em residentes de lares de idosos.	152	Entre as avaliações pré e pós-COVID-19, encontramos uma deterioração 19% maior na preensão manual, uma diminuição 22% maior na velocidade de caminhada e um aumento 21% maior nas pontuações de fragilidade nos sobreviventes de COVID-19, em relação aos que não tiveram a doença.	A COVID-19 pode acelerar o processo de envelhecimento de idosos institucionalizados em termos de desempenho físico e fragilidade em cerca de 20%.	IV

Discussão

Com base nos resultados desta revisão, observa-se que os efeitos da COVID-19 podem persistir por semanas a meses após a infecção, destacando-se os sintomas musculoesqueléticos. Embora poucos estudos tenham se concentrado especificamente nos sintomas musculares e ósseos, nota-se uma predominância de sintomas específicos, como fadiga, fraqueza muscular, fragilidade, lombalgia, artralgia, perda de massa muscular e diminuição da força.

Entre os dois estudos realizados no Brasil, o primeiro foi conduzido entre março de 2020 e agosto de 2021, em São Paulo. Os pesquisadores avaliaram a força de preensão manual e a área transversal do músculo em três momentos distintos: dois dias após internação por COVID-19 grave a moderada, na alta e seis meses após a alta. Os sintomas persistentes, incluindo a frequência de fadiga e mialgia, foram avaliados seis meses após a alta. A área transversal do músculo vasto lateral e a força de preensão manual foram verificadas para avaliar a perda de massa muscular, dividindo os participantes em dois grupos: grupo de baixa perda muscular e grupo de alta perda muscular. Aqueles que experimentaram uma maior perda de massa muscular durante a internação não se recuperaram totalmente após seis meses e apresentaram diminuição da força. O grupo com alta perda muscular apresentou maior prevalência de fadiga e mialgia. Quinze por cento dos pacientes no grupo de alta perda muscular foram readmitidos no hospital dentro de dois meses após a alta, sendo também o grupo que teve um maior gasto com cuidados de saúde (Gil et al., 2023).

O segundo estudo brasileiro foi realizado entre outubro de 2020 e julho de 2022, no Rio de Janeiro. Os participantes foram acompanhados durante 12 semanas após a alta hospitalar por COVID-19 para verificar sintomas persistentes. Aqueles que permaneceram sintomáticos foram avaliados por mais 9 meses. Após seis meses da alta hospitalar, 111 participantes ainda apresentavam sintomas, sendo que 26,1% deles relatavam cansaço geral. No nono e décimo mês, a queixa de fadiga geral persistiu. Foi observado também que a recuperação muscular dos sobreviventes de COVID-19 é lenta ao longo do tempo, o que afeta diretamente a qualidade de vida desses indivíduos (Azevedo Vieira et al., 2023).

Nota-se que a fadiga foi mencionada em vários estudos que avaliaram as sequelas pós-infecção por SARS-CoV-2 Aguda (Aschman et al., 2023; Azadvari et al., 2022; Azevedo Vieira et al., 2023; Gil et al., 2023; Shen et al., 2023; Stoffels et al., 2022). A fadiga é definida como uma exaustão física e/ou mental que pode variar de leve a grave e prejudicar as atividades rotineiras (Mota et al., 2005). A fadiga física é um sintoma comum da COVID-19, mas não está claro o motivo pelo qual ela persiste por meses após a recuperação. Considera-se que isso possa ser devido à desregulação nos sistemas nervoso autônomo, imunológico e metabólico pós-infecção, manifestando-se principalmente após exercícios (Castro et al., 2021).

Em paralelo a isso, vale destacar que uma das classes medicamentosas utilizadas no tratamento da COVID-19 aguda são os corticoides. A descontinuação abrupta da corticoterapia pode predispor à insuficiência adrenal, que tem a fadiga e a mialgia como um dos sintomas (Alves et al., 2008). Isto posto, são necessárias mais investigações sobre a relação entre corticoides e sintomas persistentes pós-COVID-19.

Um ponto importante a ser destacado é que a maioria dos estudos encontrados nesta revisão, assim como outros achados, revelaram que as mulheres são as mais afetadas pela

fadiga e outros sintomas musculoesqueléticos na COVID longa. Uma possível explicação são os fatores hormonais e a maior produção de interleucina-6 (IL-6) em mulheres. Sabe-se que o aumento da IL-6 piora o prognóstico da COVID-19. Isso sugere uma desregulação persistente no sistema imunológico, predominantemente nas mulheres afetadas pela síndrome pós-COVID-19. Um estudo mostrou que a maioria dos sobreviventes de COVID-19 apresentou níveis elevados da citocina pró-inflamatória IL-6, pelo menos 3 meses após a infecção, sendo mais significativos nas mulheres (69% vs. 39% nos homens; $P = 0,05$) (Ganesh et al., 2022).

Por outro lado, o estudo de Jeyaraman et al. (2022) revelou que o sexo masculino é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de manifestações musculoesqueléticas graves após a infecção por COVID-19. Outro levantamento demonstrou que as mulheres têm taxas menores de infecção por COVID-19 e menor probabilidade de hospitalização em comparação com os homens. O estudo sugere que o estrogênio é um fator protetor nas infecções por COVID-19, devido à sua contribuição no recrutamento de células de defesa do organismo (Raza et al., 2021). Nesse sentido, parece plausível dizer que esse fator protetor é válido apenas durante a infecção aguda. De maneira geral, as evidências sobre os fatores envolvidos na diferença por sexo nas queixas persistentes de sintomas musculoesqueléticos carecem de mais estudos.

A presente revisão também destacou que a mialgia foi uma das principais queixas no pós-COVID-19. Ainda é pouco esclarecido o motivo pelo qual o vírus continua afetando o sistema musculoesquelético, causando principalmente mialgia. A compreensão da fisiopatologia por trás da Síndrome Pós-COVID-19 ainda está em desenvolvimento. Algumas teorias sugerem que a persistência dos sintomas após a infecção pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pode estar relacionada a uma resposta imunológica desregulada, resultando na produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias. Isso pode desencadear um estado crônico de baixo grau de inflamação, o que pode dificultar a completa eliminação do vírus ou de seus componentes moleculares. Essa hipótese tem sido discutida e explorada na literatura científica como uma possível explicação para a Síndrome Pós-COVID-19 (Buonsenso et al., 2022).

Com base nesses achados, acredita-se que possa haver uma base genética para o fato de alguns indivíduos possuírem uma menor resistência imunológica para a eliminação do coronavírus (Buonsenso et al., 2022). A reação hiper-inflamatória inata da síndrome de desregulação de citocinas na infecção por coronavírus é um achado importante que explica os desfechos adversos (Ganesh et al., 2022). Sabe-se que o SARS-CoV-2 explora o ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*) para entrar na célula hospedeira, que age como um receptor para a proteína *Spike* do SARS-CoV-2 (Hoffmann et al., 2020). Não está claro se o vírus infecta as células musculares esqueléticas através da ligação com a ACE2. Há uma hipótese de que uma grande carga de citocinas pró-inflamatórias no soro possa desencadear danos ao músculo esquelético (Mao et al., 2020; Muus et al., 2021).

Outro desafio imposto pelo vírus diz respeito à fragilidade, especialmente em idosos. Esta questão foi evidenciada no estudo caso-controle realizado por Greco et al. (2021). No estudo, os autores utilizaram uma escala validada para avaliar a fragilidade, que incluía fatores como fadiga, resistência, mobilidade, estado nutricional, incontinência, entre outros. Para avaliar o desempenho físico, foram conduzidos testes de força de preensão manual e de caminhada em ritmo tradicional. Observou-se um aumento de 21% nos

escores de fragilidade entre os idosos que contraíram a COVID-19, além de uma redução na força de preensão manual e na velocidade da caminhada (Greco et al., 2021).

A COVID-19 pode ter um impacto significativo no agravamento da fragilidade e da condição física entre os sobreviventes. No entanto, ainda não está claro até que ponto os idosos, que já são mais suscetíveis à fragilidade, podem sofrer danos osteomusculares causados pelo SARS-Cov-2. Isso se deve ao fato de que outros fatores, como a situação pandêmica, a interrupção de programas de lazer e o isolamento social, podem estar associados à fragilidade desses idosos (Greco et al., 2021).

Os resultados desta revisão destacam, ainda, a prevalência significativa de fraqueza muscular entre os sobreviventes da COVID-19. Uma possível explicação é o aumento de citocinas pró-inflamatórias associadas à COVID-19, particularmente níveis elevados de IL-6, que podem favorecer a atrofia muscular, resultando no enfraquecimento dos músculos (Moresi et al., 2019). Além disso, um aumento da creatina quinase é um forte indicador de dano muscular esquelético em pacientes com COVID-19 (Silverthorn, 2017).

Por isso, é importante realizar exames rotineiros para medir os níveis dessa enzima no organismo, além de outros exames complementares. Complicações respiratórias graves, tempo de internação, entre outros fatores, também estão relacionados à fraqueza muscular (Paliwal et al., 2020). Um atendimento e acompanhamento multidisciplinar são necessários para estabelecer as relações e efeitos a longo prazo, bem como promover os melhores cuidados, baseados em evidências científicas.

Em consonância com os achados já mencionados, a dor musculoesquelética é um dos principais sintomas observados. As evidências indicam que essa dor é frequente em pacientes com Sequela Pós-Infecção por SARS-CoV-2, com estudos reportando uma prevalência variável de 0,3% a 65,2% (Khoja et al., 2022). Trata-se de uma dor decorrente de estruturas musculoesqueléticas, como ossos, músculos, articulações e tendões. O conceito de dor musculoesquelética é apresentado no atual Código Internacional de Doenças (CID-11), classificando-o como primário e secundário. A dor musculoesquelética crônica primária é uma condição isolada, não tendo relação com uma patologia específica. Já a secundária é originada por uma doença subjacente, inflamação, alterações na estrutura ou traumas no sistema nervoso central (Perrot et al., 2019).

Um dos desafios relacionados à dor é o aumento no uso de medicamentos anti-inflamatórios, sobretudo em idosos. Essas medicações, quando utilizadas de forma indiscriminada, podem causar efeitos negativos e degeneração no sistema renal, bem como alterações no sistema gastrointestinal. Isso ocorre porque os anti-inflamatórios inibem a produção de prostaglandinas, que são importantes para a perfusão renal (Lucas et al., 2018). Portanto, deve-se ter cautela no uso crônico, e os profissionais médicos devem sempre avaliar o risco-benefício específico para cada paciente (Lucas et al., 2018). Além disso, indivíduos com queixas musculoesqueléticas na COVID longa têm mais chances de receber doses altas de corticosteroides e imunossupressores (Molto et al., 2022). Este último, se usado por longos períodos e com dosagem alta, apresenta um risco de redução da densidade óssea (Bressan et al., 2010).

As evidências desta revisão contribuem para que profissionais de saúde possam identificar os sintomas e os mecanismos subjacentes à dor musculoesquelética na COVID longa, essencialmente para encontrar possíveis biomarcadores visando intervenções terapêuticas ocupacionais específicas (Khoja et al., 2022).

As limitações deste estudo incluem a baixa produção de pesquisas originais sobre os sintomas musculoesqueléticos persistentes no pós-COVID-19, principalmente no contexto nacional. Além disso, as evidências científicas encontradas foram apenas de nível IV (estudos observacionais e transversais). Constatou-se, ainda, apenas formulações de hipóteses na tentativa de explicar os mecanismos subjacentes e os motivos desses sintomas persistentes. Isso se dá, principalmente, por ser uma patologia relativamente nova, uma variação da família de coronavírus.

Com base nos dados apresentados, destaca-se a importância do acompanhamento de longo prazo dos sobreviventes da COVID-19 para melhor compreender o potencial do vírus em continuar afetando o sistema musculoesquelético. Isso se deve principalmente ao impacto na qualidade de vida da população, nos custos para os setores de saúde e no aumento da evasão ocupacional. O acompanhamento contínuo permitirá não apenas entender melhor os efeitos a longo prazo da COVID-19, mas também desenvolver estratégias de intervenção e tratamento mais eficazes para os pacientes afetados. Além disso, a implementação de programas de reabilitação e suporte multidisciplinares pode ser fundamental para ajudar os sobreviventes a recuperar a funcionalidade e melhorar sua qualidade de vida após a infecção por COVID-19.

Conclusão

Os resultados desta revisão apontam que os sobreviventes da COVID-19 podem apresentar sintomas musculoesqueléticos após a recuperação, acarretando prejuízos ao longo do tempo. Os sintomas mais citados foram: fadiga, mialgia, fraqueza muscular, dor musculoesquelética geral, fragilidade, perda muscular, lombalgia e diminuição da força.

As publicações ainda são incipientes, principalmente no contexto brasileiro, necessitando de mais estudos para relacionar e explicar o motivo do SARS-CoV-2 deixar sequelas a longo prazo no sistema musculoesquelético. É necessário um olhar holístico da equipe multiprofissional ao atender pacientes com COVID longa.

Cabe, por fim, ressaltar que novos estudos considerem monitorar os sobreviventes de COVID-19, com foco no sistema musculoesquelético, bem como investigar alternativas para o tratamento não farmacológico desses sintomas.

Referências

- Alves, C., Robazzi, T. C. V., & Mendonça, M. (2008). Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica. *Jornal de Pediatria*, 84(3), 192-202.
- Aschman, T., Wyler, E., Baum, O., Hentschel, A., Rust, R., Legler, F., Preusse, C., Meyer-Arndt, L., Büttnerova, I., Förster, A., Cengiz, D., Alves, L. G. T., Schneider, J., Kedor, C., Bellmann-Strobl, J., Sanchin, A., Goebel, H. H., Landthaler, M., Corman, V., Roos, A., Heppner, F. L., Radbruch, H., Paul, F., Scheibenbogen, C., Dengler, N. F., & Stenzel, W. (2023). Post-COVID exercise intolerance is associated with capillary alterations and immune dysregulations in skeletal muscles. *Acta Neuropathologica Communications*, 11(1), 193.
- Azadvari, M., Haghparast, A., Nakhostin-Ansari, A., Emami Razavi, S. Z., & Hosseini, M. (2022). Musculoskeletal symptoms in patients with long COVID: a cross-sectional study on Iranian patients. *Heliyon*, 8(8), e10148.
- Azevedo Vieira, J. E., Mafort, T. T., Monnerat, L. B., da Cal, M. S., Ghetti, A. T. A., & Lopes, A. J. (2023). Assessment of short- and long-term functionality and quality of life in patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 36(3), 541-550.

- Bressan, A. L., da Silva, R. S., Fontenelle, E., & Gripp, A. C. (2010). Imunossupressores na Dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(1), 9-22.
- Buonsenso, D., Piazza, M., Boner, A. L., & Bellanti, J. A. (2022). Long COVID: a proposed hypothesis-driven model of viral persistence for the pathophysiology of the syndrome. *Allergy and Asthma Proceedings*, 43(3), 187-193.
- Castro, A. P. C. R., Santos Nascimento, J., Palladini, M. C., do Amaral Peloso, L. R. C., & Barbosa, M. H. L. (2021). Dor no paciente com síndrome pós-COVID-19. *Revista Científica Hospital Santa Izabel*, 5(2), 56-62.
- Cipollaro, L., Giordano, L., Padulo, J., Oliva, F., & Maffulli, N. (2020). Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 15(1), 178.
- Erden, E., Turk, A. C., Erden, E., & Dag, Z. (2023). Musculoskeletal system symptoms in patients with COVID-19 and the impact of these symptoms on quality of life. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 36(5), 1061-1074.
- Fineout-Overholt, E., & Stillwell, S. B. (2011). Asking compelling, clinical questions. In B. M. Melnyk & E. Fineout-Overholt. *Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice* (pp. 25-39). Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincot Williams & Wilkins.
- Galvão, T. F., Pansani, T. D. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema Unico de Saúde do Brasil*, 24(2), 335-342.
- Ganesh, R., Grach, S. L., Ghosh, A. K., Bierle, D. M., Salonen, B. R., Collins, N. M., Joshi, A. Y., Boeder Junior, N. D., Anstine, C. V., Mueller, M. R., Wight, E. C., Croghan, I. T., Badley, A. D., Carter, R. E., & Hurt, R. T. (2022). The Female-Predominant persistent immune dysregulation of the post-COVID Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, 97(3), 454-464.
- Gil, S., Oliveira Júnior, G. N., Sarti, F. M., Jacob Filho, W., Longobardi, I., Turri, J. A. O., Shinjo, S. K., Ferriolli, E., Avelino-Silva, T. J., Busse, A. L., Gualano, B., & Roschel, H. (2023). Acute muscle mass loss predicts long-term fatigue, myalgia, and health care costs in COVID-19 survivors. *Journal of the American Medical Directors Association*, 24(1), 10-16.
- Greco, G. I., Noale, M., Trevisan, C., Zatti, G., Dalla Pozza, M., Lazzarin, M., Haxhijaj, L., Ramon, R., Imoscopi, A., Bellon, S., Maggi, S., & Sergi, G. (2021). Increase in frailty in nursing home survivors of Coronavirus Disease 2019: comparison with noninfected residents. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(5), 943-947.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.
- Jeyaraman, M., Selvaraj, P., Jeyaraman, N., Gollahalli Shivashankar, P., & Muthu, S. (2022). Assessment of risk factors in post- COVID-19 patients and its associated musculoskeletal manifestations: a cross-sectional study in India. *Journal of Orthopaedics*, 33, 131-136.
- Khoja, O., Silva Passadouro, B., Mulvey, M., Delis, I., Astill, S., Tan, A. L., & Sivan, M. (2022). Clinical characteristics and mechanisms of musculoskeletal pain in long COVID. *Journal of Pain Research*, 15, 1729-1748.
- Lucas, G. N. C., Leitão, A. C. C., Alencar, R. L., Xavier, R. M. F., Daher, E. D. F., & Silva, G. B. D. (2018). Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por antiinflamatórios não esteroidais. *Revista Brasileira de Neurologia*, 41(1), 124-130.
- Maccarone, M. C., Coraci, D., Regazzo, G., Sarandria, N., Scanu, A., & Masiero, S. (2024). Evolution of musculoskeletal symptoms in Long COVID syndrome: a lexical analysis to approach requirements for an interdisciplinary management. *Joint, Bone, Spine*, 91(1), 105623.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683-690.

- McAuley, H. J. C., Evans, R. A., Bolton, C. E., Brightling, C. E., Chalmers, J. D., Docherty, A. B., Elneima, O., Greenhaff, P. L., Gupta, A., Harris, V. C., Harrison, E. M., Ho, L. P., Horsley, A., Houchen-Wolloff, L., Jolley, C. J., Leavy, O. C., Lone, N. I., Man, W. D., Marks, M., Parekh, D., Poinasamy, K., Quint, J. K., Raman, B., Richardson, M., Saunders, R. M., Sereno, M., Shikotra, A., Singapur, A., Singh, S. J., Steiner, M., Tan, A. L., Wain, L. V., Welch, C., Whitney, J., Witham, M. D., Lord, J., & Greening, N. J. (2023). Prevalence of physical frailty, including risk factors, up to 1 year after hospitalisation for COVID-19 in the UK: a multicentre, longitudinal cohort study. *EClinicalMedicine*, *57*, 101896.
- Molto, A., Pinson, P., Beeker, N., & Roux, C. (2022). Evaluation of the prevalence of new-onset musculoskeletal symptoms in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection during the first two COVID waves in France: a descriptive analysis of the clinical data warehouse of 39 hospitals in France. *Joint Bone Spine*, *89*(6), 105450.
- Moresi, V., Adamo, S., & Berghella, L. (2019). The JAK/STAT pathway in skeletal muscle pathophysiology. *Frontiers in Physiology*, *10*, 500.
- Mota, D. D. C. F., Cruz, D. A. L. M., & Pimenta, C. A. M. (2005). Fatigue: a concept analyses. *Acta Paulista de Enfermagem*, *18*(3), 285-293.
- Muus, C., Luecken, M. D., Eraslan, G., Sikkema, L., Waghray, A., Heimberg, G., Kobayashi, Y., Vaishnav, E. D., Subramanian, A., Smillie, C., Jagadeesh, K. A., Duong, E. T., Fiskin, E., Torlai Triglia, E., Ansari, M., Cai, P., Lin, B., Buchanan, J., Chen, S., Shu, J., Haber, A. L., Chung, H., Montoro, D. T., Adams, T., Aliee, H., Allon, S. J., Andrusivova, Z., Angelidis, I., Ashenberg, O., Bassler, K., Bécavin, C., Benhar, I., Bergensträhle, J., Bergensträhle, L., Bolt, L., Braun, E., Bui, L. T., Callori, S., Chaffin, M., Chichelnitskiy, E., Chiou, J., Conlon, T. M., Cuoco, M. S., Cuomo, A. S. E., Deprez, M., Duclos, G., Fine, D., Fischer, D. S., Ghazanfar, S., Gillich, A., Giotti, B., Gould, J., Guo, M., Gutierrez, A. J., Habermann, A. C., Harvey, T., He, P., Hou, X., Hu, L., Hu, Y., Jaiswal, A., Ji, L., Jiang, P., Kapellos, T. S., Kuo, C. S., Larsson, L., Leney-Greene, M. A., Lim, K., Litviňuková, M., Ludwig, L. S., Lukassen, S., Luo, W., Maatz, H., Madisson, E., Mamanova, L., Manakongtreecheep, K., Leroy, S., Mayr, C. H., Mbanjo, I. M., McAdams, A. M., Nabhan, A. N., Nyquist, S. K., Penland, L., Poirion, O. B., Poli, S., Qi, C., Queen, R., Reichart, D., Rosas, I., Schupp, J. C., Shea, C. V., Shi, X., Sinha, R., Sit, R. V., Slowikowski, K., Slyper, M., Smith, N. P., Sountoulidis, A., Strunz, M., Sullivan, T. B., Sun, D., Talavera-López, C., Tan, P., Tantivit, J., Travaglini, K. J., Tucker, N. R., Vernon, K. A., Wadsworth, M. H., Waldman, J., Wang, X., Xu, K., Yan, W., Zhao, W., & Ziegler, C. G. K. (2021). Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nature Medicine*, *27*(3), 546-559.
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, *5*(1), 210.
- Paliwal, V. K., Garg, R. K., Gupta, A., & Tejan, N. (2020). Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurological Sciences*, *41*(11), 3039-3056.
- Park, M., Cook, A. R., Lim, J. T., Sun, Y., & Dickens, B. L. (2020). A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(4), 967.
- Pasin, T., Dogruoz Karatekin, B., & Pasin, O. (2023). Pain, anxiety, and quality of life of COVID-19 survivors with myofascial Pain Syndrome: a cross sectional study. *Pain Management Nursing*, *24*(4), 400-405.
- Perrot, S., Cohen, M., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., & Treede, R. D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*, *160*(1), 77-82.
- Raza, H. A., Sen, P., Bhatti, O. A., & Gupta, L. (2021). Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatology International*, *41*(8), 1375-1386.
- Shen, Q., Joyce, E. E., Ebrahimi, O. V., Didriksen, M., Lovik, A., Sævarsdóttir, K. S., Magnúsdóttir, I., Mikkelsen, D. H., Unnarsdóttir, A. B., Hauksdóttir, A., Hoffart, A., Kähler, A. K., Thórdardóttir, E. B., Eythórsson, E., Frans, E. M., Tómasson, G., Ask, H., Hardardóttir, H., Jakobsdóttir, J., Lehto, K., Lu, L., Andreassen, O. A., Sullivan, P. F., Pálsson, R., Eriksrup, C., Ostrowski, S. R., Werge, T., Aspelund, T., Pedersen, O. B. V., Johnson, S. U., Fang, F., & Valdimarsdóttir, U. A. (2023). COVID-

- 19 illness severity and 2-year prevalence of physical symptoms: an observational study in Iceland, Sweden, Norway and Denmark. *The Lancet Regional Health*, 35, 100756.
- Silverthorn, D. U. (2017). *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. Porto Alegre: Artmed.
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 8(1), 102-106.
- Spatz, E. S., Gottlieb, M., Wisk, L. E., Anderson, J., Chang, A. M., Gentile, N. L., Hill, M. J., Huebinger, R. M., Idris, A. H., Kinsman, J., Koo, K., Li, S. X., McDonald, S., Plumb, I. D., Rodriguez, R. M., Saydah, S., Slovis, B., Stephens, K. A., Unger, E. R., Wang, R. C., Yu, H., Hota, B., Elmore, J. G., Weinstein, R. A., & Venkatesh, A. (2023). Three-month symptom profiles among symptomatic adults with positive and negative severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2 tests: a prospective cohort study from the INSPIRE Group. *Clinical Infectious Diseases*, 76(9), 1559-1566.
- Stoffels, A. A. F., van Voorthuizen, E. L., van Hees, H. W. H., Peters, J. B., van Helvoort, H. A. C., Voermans, N. C., Doorduyn, J., & van den Borst, B. (2022). Longitudinal analysis of quadriceps muscle strength in patients with previous COVID-19 hospitalization and in patients with post-acute sequelae following mild COVID-19. *Nutrients*, 14(20), 4319.

Autor para correspondência

Rafael Quirino de Souza Vilar

e-mail: rafaelortopedistamt@hotmail.com

Editora de seção

Profa. Dra. Carolina Rebellato