



EDEMA TARDIO INTERMITENTE PERSISTENTE (ETIP) EM PACIENTES PÓS COVID-19: UMA REVISÃO ABRANGENTE DA LITERATURA

ANA LAURA MANN; MARCOS DUMS

RESUMO

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, surgiu em Wuhan, China, em 2019, espalhando-se globalmente e sendo declarada uma pandemia pela OMS em março de 2020. A pandemia impactou profundamente a saúde pública, sobrecarregando sistemas de saúde e resultando em medidas de controle como quarentenas e vacinação em massa. Apesar da pandemia, a área estética não parou de se modernizar e cresceu o número de adeptos a procedimentos menos invasivos. O ácido hialurônico (AH), utilizado extensivamente na medicina estética para rejuvenescimento facial, pode ocasionalmente causar o fenômeno conhecido como Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP). Este efeito adverso se manifesta como inchaço prolongado após a aplicação de AH, potencialmente desencadeado por fatores como infecções virais, incluindo COVID-19. Este trabalho objetiva explorar as interações entre o AH, infecções virais e respostas inflamatórias tardias, visando melhorar a compreensão e o manejo clínico dessas condições adversas.

Palavras-chave: Ácido hialurônico. Estética. Respostas inflamatórias.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, emergiu no final de 2019 em Wuhan, na China, e rapidamente se espalhou globalmente, levando a uma pandemia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia em 11 de março de 2020. Desde então, a COVID-19 tem causado significativos impactos na saúde pública, economia e na vida social em todo o mundo (WHO, 2020). Ela pode variar desde infecções assintomáticas até doenças graves. Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse, fadiga, perda de paladar ou olfato, e dificuldades respiratórias. Em casos graves, a doença pode evoluir para pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e morte (WHO, 2020; CDC, 2021; Huang et al., 2020).

A pandemia de COVID-19 sobrecarregou sistemas de saúde em todo o mundo. Hospitais enfrentaram falta de leitos, ventiladores e equipamentos de proteção individual (EPI). A pressão sobre os profissionais de saúde aumentou, resultando em exaustão e, em muitos casos, infecções e mortes entre trabalhadores da saúde (Ranney; Griffeth; Jha, 2020; Fears et al., 2020).

Para conter a disseminação do vírus, diversos países implementaram medidas como quarentenas, distanciamento social, uso obrigatório de máscaras, e restrições de viagens. A descoberta e distribuição rápida de vacinas eficazes foram fundamentais para controlar a pandemia. Vacinas desenvolvidas por empresas como Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca e Johnson & Johnson provaram ser eficazes na prevenção de casos graves de COVID-19 e reduziram significativamente a mortalidade associada à doença (The Lancet, 2020; WHO, 2020b; Fears et al 2020).

Atualmente, sociedade está sendo influenciada por uma variedade de culturas que têm

contribuído significativamente para a valorização do corpo, com ênfase na preocupação com a beleza facial. A aplicação do ácido hialurônico é considerada pela Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica como o procedimento não-cirúrgico mais comum do mundo. O Brasil ocupa o segundo lugar nesse ranking global e tem ganhado destaque desde a liberação do Ministério da Saúde para sua utilização em 1992 (Maia et al., 2018; Mero et al., 2014).

O ácido hialurônico (AH) é um polímero presente naturalmente no organismo humano, encontrado na pele, ossos, cartilagem e tecido conjuntivo. O AH é composto por dois açúcares (ácido glicurônico e N-acetilglucosamina) e é altamente solúvel em água. Este composto é considerado um tratamento altamente eficaz em procedimentos estéticos, visando reduzir rugas e melhorar o contorno facial e a hidratação da pele. (Radaeli et al., 2012; Papazian et al., 2018). Apesar do ácido hialurônico ser um produto absorvível, algumas intercorrências precisam ser estudadas como o ETIP que é a intercorrência que irei abordar neste trabalho.

O Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) é um efeito que se manifesta a longo prazo vem acompanhado de inchaços após a administração de Ácido Hialurônico (AH) nas áreas tratadas. Esse fenômeno pode ser desencadeado por diversos fatores, como infecções virais ou bacterianas, ou até mesmo vacinas. Os inchaços tardios podem surgir a partir de 30 dias após a aplicação do AH. Exames como ultrassonografia são úteis para diagnosticar o material de preenchimento, permitindo determinar suas dimensões e localização com precisão (Veloso et al., 2022). Parte dos efeitos adversos do ETIP pode ser evitada pelo profissional que realiza a aplicação de AH, através de um planejamento cuidadoso do caso do paciente, um bom conhecimento da anatomia facial, utilização de técnicas apropriadas para cada aplicação, acesso ao histórico médico do paciente e ao uso adequado dos produtos durante o procedimento (Mendes, 2022).

Há relatos de casos em que o ETIP surgiu em pacientes com COVID-19, desencadeado por infecções pelo vírus, com pacientes diagnosticados com RT-PCR positivo. Os casos de ETIP podem estar associados a infecções precoces, de curta duração, e podem se resolver espontaneamente com o tratamento correto (Cavallieri et al., 2017). O ETIP pode ocorrer em diversas áreas onde o AH foi aplicado, no entanto, na prática clínica, as incidências são mais comuns em regiões anatômicas como os lábios e as pálpebras inferiores (Cavallieri et al., 2017). O tratamento envolve principalmente a prescrição de anti-inflamatórios, antibióticos e corticoides, mas também pode incluir uma injeção intralesional de hialuronidase e compressas frias. Segundo Munavalli e colegas (2022), casos de reações adversas a preenchedores dérmicos de AH foram relatados após exposição à proteína spike do COVID-19. Os autores observaram que os preenchedores de AH são comuns na medicina estética para rejuvenescimento facial. Alterações na estrutura dos preenchedores de AH têm aumentado sua resistência à quebra enzimática e, conseqüentemente, sua durabilidade, mas também têm contribuído para um aumento nas reações adversas.

Com o aumento expressivo de casos de ETIP em pacientes recuperados da COVID-19, torna-se essencial que os profissionais de saúde estejam bem informados e capacitados para identificar, diagnosticar e tratar essa condição de forma eficaz. O ETIP pode levar a uma série de complicações clínicas, impactando negativamente a vida dos pacientes tanto física quanto psicologicamente. Portanto, um estudo detalhado e abrangente sobre ETIP é crucial para desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes e protocolos de tratamento baseados em evidências.

Além disso, compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao ETIP em pacientes pós-COVID-19 permitirá uma melhor gestão clínica e poderá abrir caminhos para novas estratégias de intervenção. O objetivo desse trabalho é analisar a importância do estudo das intercorrências relacionadas ao uso de ácido hialurônico, bem como investigar como o COVID-19 afeta os sistemas vascular e linfático, contribuindo para complicações cardiovasculares e tromboembólicas. Com essa relação vamos definir o Edema Tardio

Intermitente Persistente (ETIP) e caracterizar suas principais manifestações clínicas em pacientes pós- COVID-19, além de analisar o impacto do ETIP na qualidade de vida dos pacientes, abrangendo aspectos físicos, psicológicos e sociais, identificando estratégias de suporte e reabilitação que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes com ETIP.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura focada no ETIP em pacientes pós-COVID-19. A busca foi feita em bases de dados como PubMed, Scopus, Web of Science e em plataformas específicas da área, utilizando termos em português, inglês e espanhol relacionados ao ETIP, COVID-19 e complicações pós-COVID-19. Foram incluídos apenas artigos publicados entre 2000 e 2023, que abordem o tema proposto.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, é um coronavírus de RNA que se liga ao receptor ACE2 nas células humanas, principalmente no trato respiratório, para invadir as células. A proteína Spike facilita essa entrada e é ativada pela protease TMPRSS2. Após a infecção, o RNA viral é traduzido e replicado, produzindo novos vírus que se espalham por exocitose (COUTARD et al., 2020; (FEHR; PERLMAN, 2015). A resposta imune inicial é mediada por células do sistema imune inato, como macrófagos e células dendríticas, que detectam o vírus e produzem citocinas pró-inflamatórias. A ativação das células T e B leva à eliminação de células infectadas e à produção de anticorpos neutralizantes (ZHAN; MA, 2021; VABRET et al., 2020).

Em alguns casos, a resposta imune exagerada pode resultar em uma "tempestade de citocinas", causando danos aos tecidos e complicações graves como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de órgãos e até morte. O vírus também pode afetar o coração, rins e sistema nervoso, causando miocardite, trombose, lesão renal aguda e complicações neurológicas (WANG et al., 2020). O ETIP é um edema que ocorre após trauma ou cirurgia, frequentemente após aplicação de ácido hialurônico. Ele pode ser intermitente ou persistente e está localizado em uma extremidade específica. Aparece geralmente 30 dias após o evento inicial e é caracterizado por inflamação tardia no local afetado (CUNHA FILHO et al., 2023; CAVALLIERI et al., 2017).

Pacientes com COVID-19 grave, especialmente os que precisaram de UTI, têm maior risco de complicações tromboembólicas. A imobilização prolongada e a inflamação persistente também aumentam o risco de trombose. Além disso, condições pré-existent, como doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes, elevam a probabilidade de desenvolver ETIP (BLIKDELI et al., 2020; KLOK et al., 2020; CONNORS; LEVY, 2020; GUPTA et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

O principal sintoma do ETIP é o edema, frequentemente nas extremidades inferiores, como pés, tornozelos e pernas. O inchaço pode ser assimétrico e variar em intensidade, acompanhado de dor, sensação de peso e desconforto. A pele sobre a área afetada pode ficar esticada, brilhante e, em casos crônicos, apresentar espessamento e alterações de pigmentação. O edema pode limitar a mobilidade das articulações e causar cansaço e fadiga, principalmente se associado a condições como insuficiência cardíaca ou renal (SANTANA; ROSTEY, 2020; BEZERRA; VASCONCELOS-SCHAEFER, 2023).

O diagnóstico de ETIP é feito clinicamente e pode ser complementado por ultrassonografia (US), que identifica o material do preenchimento, sua localização e a presença de inflamação ou infecção. O ultrassom também ajuda a monitorar complicações e a escolher o tratamento adequado. A prevalência de ETIP em pacientes hospitalizados com COVID-19 varia de 7% a 30%, dependendo da gravidade da doença e de outros fatores de risco. Mesmo após a alta hospitalar, a prevalência de complicações tromboembólicas pode ser de 2% a 5%.

A incidência de novos casos de ETIP é de aproximadamente 4% nos primeiros três meses pós-recuperação, com a trombose venosa profunda ocorrendo em 2% dos pacientes nos primeiros 90 dias (SPYROPOULOS; GOLDI, 2021; KLOK et al., 2020; MIDDELDORP et al., 2020; GIANNIS; ZIOGAS; GIANNI, 2020).

A gravidade da infecção inicial, hospitalização prolongada, comorbidades e idade avançada são fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de ETIP pós-COVID-19.

O impacto do ETIP é significativo, afetando aspectos físicos, psicológicos e sociais, com os pacientes enfrentando dor, limitação de mobilidade, ansiedade e isolamento social. Estratégias de reabilitação, incluindo fisioterapia e suporte psicológico, são essenciais. No futuro, é necessário um maior investimento em pesquisa longitudinal para entender melhor a evolução do ETIP e testar novas terapias, além de explorar inovações tecnológicas para melhorar a gestão da condição.

Os estudos sobre o Edema Tardio Intermitente e Persistente (ETIP) relacionado ao uso de preenchedores à base de ácido hialurônico têm abordado diferentes perspectivas e métodos. Bezerra (2023), em um relato de caso, destacou o sucesso no tratamento e na prevenção de complicações. Breda (2022), por meio de uma revisão de literatura, evidenciou a importância da adequação do tratamento e seu impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. Velasco (2024), em seu guia completo baseado também em uma revisão de literatura, ressaltou a relevância do monitoramento regular como parte do manejo do ETIP, mas alertou que o diagnóstico precoce pode ser desafiador, já que manifestações iniciais podem ser confundidas com reações alérgicas imediatas ou respostas agudas ao procedimento de injeção, exigindo cuidado na classificação como ETIP. Esses estudos reforçam a necessidade de atenção ao diagnóstico diferencial e de estratégias eficazes para o tratamento e acompanhamento.

4 CONCLUSÃO

O Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) é uma complicação significativa e complexa que afeta pacientes pós-COVID-19, associada a fatores como imobilização prolongada, inflamação persistente e condições pré-existentes. A sua ocorrência está frequentemente ligada a trombozes venosas e embolias pulmonares, impactando de forma negativa a saúde física, psicológica e social dos pacientes. O diagnóstico precoce e o monitoramento contínuo, com o uso de ultrassonografia, são fundamentais para o tratamento eficaz e para a prevenção de complicações adicionais.

A prevalência e incidência de ETIP em pacientes pós-COVID-19 destacam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e de um acompanhamento regular. Além disso, o impacto desta condição nas esferas física, mental e social exige estratégias de reabilitação e suporte psicológico individualizados.

O futuro da pesquisa sobre o ETIP deve se concentrar na compreensão mais aprofundada dos mecanismos subjacentes, no desenvolvimento de novas terapias e na implementação de tecnologias inovadoras para otimizar o tratamento e a gestão da condição, promovendo a recuperação e o bem-estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ASHRANI, A. A., & HEIT, J. A. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v.26, n.3, p.171-178, 2008.

BATTLE, D., et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. **Journal of the American Society of Nephrology**, 31(7), 1380- 1383, 2020.

BEZERRA, A. F., & VASCONCELOS-SCHAEFER, M. J. Early and differential diagnosis of

Persistent Intermittent Late Edema (ETIP): Importance for effective treatment and prevention of complications. **Journal of Dermatological Sciences**, 12(3), 345-357, 2023.

BIKDELI, B., MADHAVAN, M. V., JIMENEZ, D., CHUICH, T., DREYFUS, I., DRIGGIN, E., PARIKH, S. A. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. **Journal of the American College of Cardiology**, 75(23), 2950-2973, 2020.

BILALOGLU, S., APHINYANAPHONGS, Y., JONES, S., ITURRATE, E., HOCHMAN, J., BERGER, J. S., & ADHIKARI, S. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. **JAMA**, 324(8), 799-801, 2020.

BREDA, G. Diagnosis and management of Persistent Intermittent Late Edema (ETIP). **Dermatology Review**, 18(2), 123-135, 2022.

CAVALLIERI, F. A., BALASSIANO, L. K. A., BASTOS, J. T., FONTOURA, G. H. M., & ALMEIDA, A. T. Edema tardio intermitente e persistente (ETIP): reação adversa tardia ao preenchedor de ácido hialurônico. **Surg Cosmet Dermatol**, 9(3), 218-222, 2017.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptoms of COVID-19. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Acesso em: junho de 2024.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. 2021b. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>. Acesso em: junho de 2024.

CONNORS, J. M., & LEVY, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, 135(23), 2033-2040, 2020.

COUTARD, B., et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. **Antiviral Research**, 176, 104742, 2020.

CUNHA FILHO, F., SANTOS, R. S., & OLIVEIRA, M. P. Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) após aplicação de ácido hialurônico: causas, diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Dermatologia**, 98(2), 135-145, 2023.

ELLUL, M. A., et al. Neurological associations of COVID-19. **The Lancet Neurology**, 19(9), 767-783, 2020.

EMAMI, A., JAVANMARDI, F., PIRBONYEH, N., & AKBARI, A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Academic Emergency Medicine**, 8(1), e35, 2020.

FEARS, A. C., KLIMSTRA, W. B., DUPREX, P., HARTMAN, A., WEAVER, S. C., & PLANTE, K. S. Comparative dynamic aerosol efficiencies of three emergent coronaviruses and the unusual persistence of SARS-CoV-2 in aerosol suspensions. **medRxiv**, 2020.

FEHR, A. R., & PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and

pathogenesis. In: H. Maier, E. Bickerton, & P. Britton (Eds.), *Coronaviruses: Methods and Protocols* (pp. 1-23). **Humana Press**, 2015. GIANNIS, D., ZIOGAS, I. A., & GIANNI, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. **Journal of Clinical Virology**, 127, 104362, 2020.

GOLDENBERG, N. A., & KAHN, S. R. Post-thrombotic syndrome: a narrative review with a focus on risk factors, prevention, treatment and prevalence in children and adults. **Thrombosis Research**, 131(3), 159-166, 2013. GULATI, M., & LEVY, P. D. CV Update: Cardiovascular Implications of COVID-19.

Clinical Cardiology, 43(10), 1205-1211, 2020.

GUPTA, A., MADHAVAN, M. V., SEHGAL, K., NAIR, N., MAHAJAN, S., SEHRAWAT, T. S., LANDRY, D. W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, 26(7), 1017-1032, 2020.

HOFFMANN, M., KLEINE-WEBER, H., SCHROEDER, S., KRÜGER, N., HERRLER, T., ERICHSEN, S., PÖHLMANN, S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, 181(2), 271- 280, 2020.

HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y., ... & CHENG, Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, 395(10223), 497-506, 2020.

International Labour Organization (ILO). ILO Monitor: COVID-19 and the world of work. Geneva: International Labour Organization, 2021.

International Monetary Fund (IMF). World Economic Outlook, April 2021: Managing Divergent Recoveries. Washington, DC: International Monetary Fund, 2021.

JIMENEZ, D., GARCÍA-SANCHEZ, A., RALI, P., MURIEL, A., BIKDELI, B., RUIZ-ARTACHO, P., ... & MONREAL, M. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta- analysis. **Chest**, 159(3), 1182-1196, 2021.

KAHN, S. R. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. **British Journal of Haematology**, 134(4), 357-365, 2006.

KAHN, S. R., LIM, W., DUNN, A. S., CUSHMAN, M., DENTALI, F., AKL, E. A., MURAD, M. H. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, 141(2_suppl), e195S-e226S, 2016.

KLOK, F. A., KRUIP, M. J. H. A., VAN DER MEER, N. J. M., ARBOUS, M. S., GOMMERS, D. A. M. P. J., KANT, K. M., ENDEMAN, H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, 191, 145-147, 2020.

LAU, S. K. P.; CHAN, J. F. Coronaviruses: emerging and re-emerging pathogens in humans and animals.

Springer, 2020.

LEONARD-LORANT, I., DELABRANCHE, X., SEVERAC, F., HELMS, J., PAUZET, C., COLLANGE, O., MOLIÈRE, S. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. **Radiology**, 296(3), E189- E191. 2020.

LLITJOS, J. F., LECLERC, M., CHOCHOIS, C., MONSALLIER, J. M., RAMAKERS, M., AUVRAY, M., MEROUANI, K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 18(7), 1743-1746, 2020.

LÓPEZ PÉREZ, M. Inflamações tardias relacionadas ao ácido hialurônico após infecções virais e vacinas. **Journal of Aesthetic Medicine**, 14(3), 203-215, 2022.

MAIA, M., BARBOSA, M. V. J., CHIACCHIO, N. D. Ácido hialurônico e suas aplicações em estética: uma revisão. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 33(1), 127-135, 2018.

MENDES, A. L. Prevenção de efeitos adversos no uso de ácido hialurônico: abordagem e técnicas. **Revista Brasileira de Medicina Estética**, 15(1), 45-55, 2022.

MERO, A., CAMPISI, M., FAVERO, G., MACCARINELLI, G., BONFERONI, M. C., ROSSI, S., CAMELLA, C. Hyaluronic acid in the third millennium. **Polymers**, 6(2), 346-369, 2014. MIDDELDORP, S., COPPENS, M., VAN HAAPS, T. F., FOPPEN, M., VLAAR, A. P.,

MÜLLER, M. C. A., MEIJER, K. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID- 19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 18(8), 1995-2002, 2020.

MUNAVALLI, G. S., et al. Adverse reactions to hyaluronic acid dermal fillers following exposure to COVID-19 spike protein. **Dermatologic Surgery**, 48(3), 285- 292, 2022.

PAVONI, V., GIANESELO, L., PAZZI, M., STERA, C., MECONI, T., & FRIGIERI, F. C. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID- 19 pneumonia. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, 50(2), 281-286, 2020.

PENGO, V., LENSING, A. W. A., PRINS, M. H., MARCHIORI, A., DAVIDSON, B. L., TIOZZO, F., ... & PRANDONI, P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. **New England Journal of Medicine**, 350(22), 2257-2264, 2004.

PÉREZ-PÉREZ, L., GARCÍA-GAVÍN, J., VÁZQUEZ VEIGA, H., VALBUENA, M. C., & PÉREZ-PÉREZ, A. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, 4(3), 32-35, 2011.

PUGH, M. E., SIVARAJAN FROELICHER, E., & GRANT, I. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: psychological aspects and collaborative care. **Heart Failure Clinics**, 6(1), 131-139, 2010.

RANNEY, M. L., GRIFFETH, V., & JHA, A. K. Critical supply shortages—the need for ventilators and personal protective equipment during the Covid-19 pandemic. **New England Journal of Medicine**, 382(18), e41, 2020. SANTANA, I. N. G.; ROSTEY, R. R. L. Relato de caso: edema tardio intermitente e persistente (ETIP) de implante de ácido hialurônico desencadeado pela COVID-19. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, 12(4), 373- 375, 2020.

SETHI, A., BACHUWA, G., & SETHI, A. Prevalence of venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, 7, 149, 2020.

SOLOMON, T. Neurological complications of COVID-19. **Research and Reports in Tropical Medicine**, 12, 27-35, 2021.

SPYROPOULOS, A. C., & GOLDIN, M. Postdischarge venous thromboembolism after hospitalization for COVID-19. **Blood**, 138(9), 828-832, 2021.

SPYROPOULOS, A. C., LEVY, J. H., AGENO, W., CONNORS, J. M., HUNT, B. J., IBA, T., LEVI, M., SAMAMA, C. M., THACHIL, J., & GIANNIS, D. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 18(8), 1859-1865, 2020.

United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). Education: From disruption to recovery. Paris: UNESCO, 2021.

VABRET, N., BRITTON, G. J., GRUBER, C., HEGDE, S., KIM, J., KUKSIN, M., ... & SAMSTEIN, R. M. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, 20(6), 363-374, 2020.

VELASCO, P. T. Características clínicas e manifestações do edema persistente: uma revisão abrangente. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, 22(1), 45-56, 2024.

VELOSO, D. F., COSTA, L. C., & FREITAS, R. A. Estudo do Edema Tardio Intermitente Persistente (ETIP) após a aplicação de Ácido Hialurônico: causas e diagnósticos. **Revista Brasileira de Dermatologia**, 97(2), 150-158, 2022.

VLACHOU, C., CHAN, C., KAPOOR, B. S., KATZ, D. S., & GROSSMAN, M. G. Chronic deep vein thrombosis: diagnosis and management. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, 8(Suppl 2), S293, 2018.

WALLS, A. C., PARK, Y. J., TORTORICI, M. A., WALL, A., MCGUIRE, A. T., & VEESLER, D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. **Cell**, 181(2), 281- 292, 2020.

WANG, D., HU, B., HU, C., ZHU, F., LIU, X., ZHANG, J., ZHAO, Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, 323(11), 1061-1069, 2020.

World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: interim guidance, May 27, 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.

World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19): Weekly epidemiological update. Geneva: World Health Organization 2020b.

World Health Organization (WHO). COVID-19 disrupting mental health services in most countries, WHO survey. Geneva: World Health Organization, 2020c.

World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: junho, 2024.

YAN, R., ZHANG, Y., LI, Y., XIA, L., GUO, Y., & ZHOU, Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, 367(6485), 1444- 1448, 2020.

ZHAI, Z., LI, C., & CHEN, Y. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: A consensus statement before guidelines. **Thrombosis and Haemostasis**, 120(6), 937- 948, 2020.

ZHAN, X., & MA, J. Innate immune response to viral infection: Role of pattern recognition receptors and cytokines. **Journal of Immunology Research**, 2021.

ZHANG, L., FENG, X., ZHANG, D., JIANG, C., MEI, H., WANG, J., HAN, Y. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome.

Circulation, 142(2), 114-128, 2020.

ZHENG, Y., MA, Y., ZHANG, J., & XIE, X. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, 17(5), 259-260, 2020.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, 395(10229), 1054- 1062, 2020