



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**SÍNDROME PÓS COVID-19 E DOENÇA CARDIOVASCULAR –
SEGUIMENTO AMBULATORIAL PÓS ALTA HOSPITALAR**

ALUNO: ANA KARYN EHRENFRIED DE FREITAS

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. CRISTINA PELLEGRINO BAENA

CURITIBA

2023



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**SÍNDROME PÓS COVID-19 E DOENÇA CARDIOVASCULAR – SEGUIMENTO
AMBULATORIAL PÓS ALTA HOSPITALAR**

Tese de Mestrado que será apresentada no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof. Dr^a Cristina Pellegrino Baena

CURITIBA

2023

RESUMO

Introdução: A COVID-19 trouxe um enorme impacto mundial, com milhares de mortes e pacientes acometidos pela doença. Durante a fase aguda da infecção, foi observado maior predisposição à arritmias, miocardite e eventos isquêmicos. Após essa fase, os pacientes que permaneceram sintomáticos foram descritos como portadores da síndrome pós-COVID. Como as diversas lesões cardiovasculares documentadas na fase aguda podem ter correlação com as manifestações clínicas percebidas nos pacientes com a síndrome, estudos que avaliem a permanência de alterações cardiovasculares como parte da fisiopatologia dos sintomas desses pacientes tornam-se relevantes. **Objetivo:** avaliar as características clínicas e exames cardiovasculares de pacientes sobreviventes à forma grave da infecção aguda pelo COVID-19 para a identificação de fatores que demonstrem acometimento cardiovascular pela doença ou de fatores preditores para o desenvolvimento da síndrome pós-COVID. **Metodologia:** trata-se de um estudo prospectivo e observacional que avaliou pacientes pós internamento por COVID-19 e em acompanhamento ambulatorial. A avaliação foi realizada em duas consultas consecutivas, em que eram coletados dados clínicos e avaliados exames de eletrocardiograma e de ecocardiograma. Para a categorização dos pacientes foi utilizado a classificação proposta pela NICE (National Institute for Health and Care Excellence) que a divide em covid longo (mais de 12 semanas) e covid sub-aguda (de 4 a 12 semanas). Uma vez que os pacientes se mantinham sintomáticos na primeira consulta, esses foram classificados em COVID-19 subagudo e COVID-19 longa baseado no tempo de evolução e os dados foram avaliados em cada subgrupo. **Resultados:** Foram avaliados dados de epidemiologia, comorbidades e relativos a infecção pelo vírus Sars-CoV2 de 81 pacientes, bem como dados de exames laboratoriais, eletrocardiograma e ecocardiograma pós alta hospitalar. Do total, 51% eram homens e com idade média de 53 anos. Cerca de 81,4% (n=66 pacientes) apresentavam pelo menos uma comorbidade prévia conhecida, das quais a mais prevalente foi a hipertensão (66,7%, n=54), seguida de dislipidemia. Com relação aos sintomas relatados, os mais prevalentes nesta população foram dispnéia, fadiga e dor torácica (72,8%, 56,8% e 27,4% respectivamente), sem apresentar diferença estatística entre os grupos. Poucos foram os achados eletrocardiográficos encontrados e esses não diferiram entre os grupos ou entre o que é habitualmente encontrado na população em geral. Das alterações mais relevantes nos grupos de COVID-19 subagudo (n = 21) e COVID-19 longo (n = 54), a presença de arritmia foi encontrada em 9,5% x 7,4% (n=2 x n=4); sobrecarga atrial esquerda em 4,8% x 3,7% (n=1 x n=2) e alteração de repolarização em 20% x 28,3% (n=4 x n=15), respectivamente (p>0,05 para todos). De igual modo, não houve diferença significativa dos achados ecocardiográficos entre os grupos estudados e em relação a população em geral. Nesse aspecto, as alterações encontradas mais relevantes nos grupos de COVID-19 subagudo (n = 22) e COVID-19 longo (n = 49) foram aumento de átrio esquerdo em 26,1% x 26,5% (n=6 x n=13); aumento do septo em 56,5% x 59,2% (n=13 x n=29); aumento da parede posterior em 60,9% x 53,1% (n=14 x n=26); disfunção ventricular com fração de ejeção menor que 40% em 8,7% x 4,1% (n=2 x n=2) e aumento da pressão pulmonar acima de 25mmHg em 75% x 57,1% (n=3 x n=4); respectivamente (p>0,05 para todos). **Conclusão:** os achados encontrados nesse estudo, uma vez que não apresentaram alterações significativas entre os grupos ou com relação a população em geral em nenhum dos exames avaliados (eletrocardiograma e ecocardiograma), sugerem que as sequelas cardiovasculares não são a principal causa dos sintomas relatados pelos pacientes com síndrome pós-COVID.

Palavras-chave: covid-19; covid longa; doenças cardiovasculares

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 has had a huge global impact, with thousands of deaths and patients affected by the disease. During the acute phase of infection, a greater predisposition to arrhythmias, myocarditis and ischemic events was observed. After this phase, patients who remained symptomatic were described as having post-COVID syndrome. As the various cardiovascular lesions documented in the acute phase may be correlated with the clinical manifestations perceived in patients with the syndrome, studies that evaluate the presence of cardiovascular sequelae as part of the pathophysiology of this complication become relevant. **Objective:** to evaluate the clinical characteristics and cardiovascular exams of patients surviving the severe form of acute COVID-19 infection to identify factors that demonstrate cardiovascular involvement by the disease or predictive factors for the development of this condition. **Methodology:** this is a prospective and observational study that evaluated patients post-hospitalization due to COVID-19 and undergoing outpatient follow-up. The evaluation was carried out in two serial consultations, in which clinical data were collected and electrocardiogram and echocardiogram exams were evaluated. To categorize patients, the classification proposed by NICE (National Institute for Health and Care Excellence) was used, which divides it into long Covid (more than 12 weeks) and sub-acute Covid (4 to 12 weeks). Since patients remained symptomatic at the first consultation, they were classified into subacute COVID-19 and long COVID-19 based on the time of evolution and the data were evaluated in each subgroup. **Results:** Data on epidemiology, comorbidities and infection with the Sars-CoV2 virus from 81 patients were evaluated, as well as data from laboratory tests, electrocardiograms and echocardiograms after hospital discharge. Of the total, 51% were men and with an average age of 53 years. Around 81.4% (n=66 patients) had at least one known prior comorbidity, of which the most prevalent was hypertension (66.7%, n=54), followed by dyslipidemia. Regarding the reported symptoms, the most prevalent in this population were dyspnea, fatigue and chest pain (72.8%, 56.8% and 27.4% respectively), with no statistical difference between the groups. There were few electrocardiographic findings found and these did not differ between the groups or what is usually found in the general population. Of the most relevant changes in the subacute COVID-19 (n = 21) and long COVID-19 (n = 54) groups, the presence of arrhythmia was found in 9.5% x 7.4% (n=2 x n=4); left atrial overload in 4.8% x 3.7% (n=1 x n=2) and repolarization change in 20% x 28.3% (n=4 x n=15), respectively (p>0.05 for all). Likewise, there was no significant difference in echocardiographic findings between the groups studied and in relation to the general population. In this aspect, the most relevant changes found in the subacute COVID-19 (n = 22) and long COVID-19 (n = 49) groups were left atrium enlargement by 26.1% x 26.5% (n=6 x n =13); increased septum by 56.5% x 59.2% (n=13 x n=29); increase in the posterior wall by 60.9% x 53.1% (n=14 x n=26); ventricular dysfunction with ejection fraction less than 40% in 8.7% x 4.1% (n=2 x n=2) and increased pulmonary pressure above 25mmHg in 75% x 57.1% (n=3 x n= 4); respectively, (p>0.05 for all). **Conclusion:** the findings found in this study, since they did not present significant changes between the groups or in relation to the general population in any of the exams evaluated (electrocardiogram and echocardiogram), suggest that cardiovascular sequelae are not the main cause of the symptoms reported by the patients with post-COVID syndrome.

Keywords: covid-19; long covid; cardiovascular diseases

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Processo de acompanhamento dos pacientes</i>	17
Figura 2: <i>Metodologia de coleta de informações para análise entre primeira e segunda consultas ambulatoriais pós-COVID-19</i>	21
Figura 3: <i>Frequência de sintomas relatados pelos pacientes em geral e em cada um dos grupos analisados</i>	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. <i>Caracterização da amostra</i>	23
Tabela 2. <i>Caracterização comparativa da amostra</i>	25
Tabela 3. <i>Descrição dos resultados do 1º eletrocardiograma para a amostra total válida</i>	27
Tabela 4. <i>Comparação dos resultados do 1º eletrocardiograma entre os grupos COVID-19 subagudo e COVID-19 longo</i>	28
Tabela 5. <i>Descrição dos resultados do 1º ecocardiograma para a amostra total válida</i>	29
Tabela 6. <i>Comparação dos resultados do 1º ecocardiograma entre os grupos COVID-19 subagudo e COVID-19 longo</i>	30
Tabela 7. <i>Comparação entre 1º e 2º ecocardiograma, considerando a amostra total (n=8) que realizou os dois exames</i>	31
Tabela 8. <i>Comparação entre 1º e 2º ecocardiograma, considerando a amostra de participantes com COVID-19 longo (n=6) que realizou os dois exames</i>	32

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	4
1. INTRODUÇÃO	4
2. JUSTIFICATIVA	7
3. REVISÃO DE LITERATURA	8
4. OBJETIVOS	17
4.1 Objetivo Geral	17
4.2 Objetivos específicos	17
5. METODOLOGIA	18
5.1 Desenho do estudo	18
5.2 População do Estudo	18
5.3 Critérios de inclusão e exclusão	18
5.4 Acompanhamento ambulatorial	19
5.5 Coleta de dado	20
5.6 Variáveis clínicas	20
5.7 Variáveis laboratoriais	21
5.8 Variáveis de exames adicionais	20
5.9 Categorização dos pacientes	21
5.10 Análise de dados	24
5.11 Limitações do estudo	23
6. RESULTADOS	26
6.1 Características clínicas e sociodemográficas	26
6.2 Características eletrocardiográficas e ecocardiográficas da população	30
7. DISCUSSÃO	37
8. CONCLUSÃO	41
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
10. ANEXOS	42
Anexo 1. Parecer da comissão nacional de ética em pesquisa	42
Anexo 2. Ficha ambulatorial utilizada na V0 e na V2	43
Anexo 3. Artigo enviado à revista médica para publicação	54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AE – átrio esquerdo

AVE – acidente vascular encefálico

BNP – do inglês brain natriuretic peptide

COVID-19 - Doença por Coronavirus 2019, do inglês *Coronavirus Disease 2019*

DAC – doença arterial coronariana

DD – disfunção diastólica

DM – diabetes mellitus

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica

ECA2 – enzima conversora de angiotensina 2

ECG – eletrocardiograma

FE – fração de ejeção

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HIF-1 – fator 1 humano induzível por hipóxia, do inglês hypoxia-inducible factor 1

IAM – infarto agudo do miocárdio

IC – insuficiência cardíaca

IL-1 – interleucina-1

IL-6 – interleucina-6

IMi – insuficiência mitral

ITri – insuficiência tricúspide

FA – fibrilação atrial

NETs – neutrophil extracellular traps

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

PCR – proteína C-reativa

PP – parede posterior

PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar

S – septo

SARS-CoV-2 - Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, do inglês *Severe*

Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona

SUS – Sistema Único de Saúde

TEP – tromboembolismo pulmonar

THS - hormônio estimulador de tireotrofina

TVP – trombose venosa profunda

UTI – unidade de terapia intensiva

VD – ventrículo direito

VE – ventrículo esquerdo

VED – ventrículo esquerdo diastólico (tamanho do VE na diástole)

VES – ventrículo esquerdo sistólico (tamanho do VE na sístole)

VNI – ventilação não invasiva

VMI – ventilação mecânica invasiva

1. INTRODUÇÃO

A doença causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), a Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) surgiu em 2019 e, devido a sua rápida disseminação, foi classificada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020(1,2). Essa doença trouxe enorme impacto mundial com mais de 6 milhões de mortes e cerca de 600 milhões de sobreviventes(3). O quadro agudo se caracteriza principalmente por apresentar febre, tosse seca, dispneia, dor de cabeça e pneumonia, mas embora os sintomas respiratórios sejam os mais comuns e habitualmente abram os quadros da COVID-19, atualmente sabe-se que essa doença é muito mais que uma síndrome respiratória (4–6). Com o avanço no conhecimento da fisiopatologia da doença ao longo desse período, já há evidência de que o vírus pode afetar múltiplos órgãos, como os sistemas hematológico, cardiovascular, renal, gastrointestinal e hepatobiliar, endocrinológico, neurológico, oftalmológico e dermatológico (6,7).

Apesar da diminuição no número de casos, especialmente de casos graves da doença, uma grande parcela dos pacientes permanece sintomática após a fase aguda da infecção, com consequências físicas, psicológicas e neurológicas. Nesses casos, os sintomas mais comumente relatados são dispneia, fadiga, tosse, anosmia, ageusia, dores articulares e diminuição da qualidade de vida (8–10). Alguns dados da literatura mostram uma incidência deste quadro em cerca de 72% da população, sendo que alguns autores, inclusive, consideram como o “maior desastre da saúde pública”(9).

Por se tratar de uma evolução de tamanho impacto, torna-se mandatório tentar entender melhor a fisiopatologia deste problema de saúde, sendo que um dos primeiros passos para isso é definir critérios diagnósticos para ele. Neste contexto é que surge o conceito de síndrome pós-COVID(11). Esta é caracterizada por uma variedade de sintomas persistentes, como fadiga, dispneia, dor torácica, palpitações, tonturas e dificuldade de

concentração (7). Embora a causa exata desses sintomas seja desconhecida, especula-se que eles possam estar relacionados a distúrbios inflamatórios e imunológicos, bem como a danos aos órgãos causados pela infecção por COVID-19 (12).

Inicialmente descrita como “um conjunto de sinais e sintomas com duração de pelo menos 2 meses em pacientes com COVID-19 provável ou confirmada há cerca de 3 meses e cujo quadro não pode ser explicados por diagnósticos alternativos”(11), essa síndrome foi melhor estratificada pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) em duas categorias, baseado na evolução dos pacientes: a infecção sintomática em curso, que é aquela que persiste de 4 a 12 semanas após o início dos sintomas agudos, e a infecção longa (COVID longo) que é aquela que persiste por mais de 12 semanas(13).

Do ponto de vista cardiovascular, acreditava-se que a associação com a COVID-19 estava relacionada somente a maior vulnerabilidade à uma evolução mais grave quando aquelas eram pré-existentes (14). Contudo, atualmente já se sabe que a infecção pode afetar diretamente o sistema cardíaco resultando em um amplo espectro de manifestações (miocardite, síndrome coronariana aguda, pericardite, insuficiência cardíaca e arritmias) e a fisiopatologia desse acometimento já é bem descrita na literatura (1,14–17). Cerca de 20% dos pacientes com COVID-19 apresentam alguma lesão cardíaca aguda, podendo se apresentar como as manifestações descritas anteriormente, sendo que essa prevalência pode variar de 12 a 40%, dependendo do critério utilizado para o diagnóstico (14,16,18).

Entretanto, a consequência dessas complicações a médio e longo prazo ainda não está bem estabelecida, uma vez que ainda há poucos estudos de seguimento a longo prazo com uma população tão grande. Estima-se que cerca de metade dos pacientes infectados pela COVID-19 vão desenvolver a síndrome pós-COVID (5,7,14).

Sendo assim, estudos que tenham como objetivo avaliar as sequelas cardiovasculares da doença como possível integrante da síndrome pós-COVID, mesmo após a ampla vacinação e redução do número de infectados, se tornam muito relevantes.

2. JUSTIFICATIVA

Boa parte dos sintomas presentes na síndrome pós-COVID são semelhantes àqueles existentes nas doenças cardiovasculares. Uma vez que não há consenso sobre a natureza dos sintomas do quadro (9), estudos que avaliem a presença de alterações cardiovasculares nessa população e que expliquem a presença desses sintomas se tornam cruciais.

Como a fisiopatologia do acometimento cardiovascular pelo SARS-CoV-2 durante a fase aguda da doença é mais compreendida e considerando que este pode se perpetuar mesmo na fase pós-COVID, avaliar a evolução desses pacientes após a infecção pelo coronavírus, pode auxiliar na condução desses pacientes. E por se conhecer pouco neste contexto, a avaliação criteriosa desses pacientes ambulatorialmente se torna necessária.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Os primeiros relatos de injúria miocárdica em pacientes hospitalizados por infecção pela COVID-19 referiam uma incidência de cerca de 20 a 40% de lesão cardíaca aguda (medida pela elevação de troponina)(14). Essa incidência pode variar de 12 a 40%, dependendo do critério utilizado para o diagnóstico e da população avaliada (14,16,18). Em uma das primeiras séries de casos de acometimento cardiovascular relatadas por Huang et al, a elevação da troponina foi demonstrada em 12% dos casos; já Lala et al, em sua coorte de pacientes hospitalizados, referiu a presença da alteração em 36%(16,19,20). A fisiopatologia do acometimento de múltiplos órgãos pelo SARS-CoV-2 descrita inclui toxicidade viral direta, lesão endotelial, trombose associada a inflamação, desregulação da resposta imune (também chamada de “tempestade de citocinas”) e desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)(6,21).

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos de lesão nos órgãos relacionados à COVID-19, ainda há incerteza sobre o real impacto que essas lesões podem ter no sistema cardiovascular. Embora Puntmann et al tenha demonstrado o envolvimento miocárdico através de sinais de inflamação desse músculo na ressonância magnética em boa parte da população recuperada da doença na Alemanha, houve pouca diferença nos achados entre os pacientes hospitalizados e que se recuperaram em casa(22). Além disso, Martinez et al não encontraram evidências claras de significância clínica dessas alterações quando avaliaram a presença desse achado em pacientes atletas(23). Isso ressalta a necessidade de mais dados para uma melhor compreensão do comprometimento cardiovascular decorrente da infecção pelo vírus. (24).

Fisiopatologia da lesão cardíaca

A infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre pela ligação da proteína spike localizada na superfície do vírus com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2)(25,26). O patógeno possui maior tropismo pelo trato respiratório devido à alta expressão desse receptor nesse local. Entretanto, estudos histopatológicos sugerem um organotropismo do vírus pelos tecidos renal, miocárdico, neurológico, faríngeo e gastrointestinal, sugerindo que a lesão miocárdica pode ocorrer pelo menos em partes devido a um dano tecidual viral direto(6). Apesar disso, mesmo em estudos que mostraram a presença do vírus no tecido cardíaco (Lindner et al mostrou que cerca de 62,5% dos pacientes apresentavam vírus na amostra de tecido cardíaco), em sua maioria, o patógeno se encontrava no interstício ou no macrófago e não no cardiomiócito, sugerindo que a toxicidade viral direta ao miócito é rara(14,27).

Outro mecanismo sugerido na lesão miocárdica é a lesão endotelial (caracterizada pelos níveis elevados de fator de von Willebrand) e a endotelite (marcada pela presença de macrófagos e neutrófilos ativados), que causam produção excessiva de trombina, ativação do complemento, ativação de plaquetas e interação plaqueta-neutrófilo, o que predispõe a formação de trombos(6). Provoca ainda formação de armadilhas extracelulares (neutrophil extracellular traps, NETs), liberação de citocinas pró-inflamatórias e ruptura das vias normais de coagulação, além de inibir a fibrinólise e gerar hipóxia(6,7). Hartmann et al avaliaram amostras de tecido miocárdico post mortem e observaram a presença de altos níveis de caspase-1, uma citocina inflamatória, nas células endoteliais, o que pode justificar a presença de disfunção endotelial nesses pacientes, levando a estados isquêmicos e pró-trombóticos(28).

Adicionalmente, as NETs podem lesar diretamente o endotélio e ativar tanto a via extrínseca de coagulação quanto a intrínseca(6). As citocinas pró-inflamatórias estimulam a

formação de fibrina e microtrombos e todas essas vias citadas levam a deposição desses trombos e a disfunção microvascular(6,7). Além disso, a hipóxia leva a um estado de hiperviscosidade e à up-regulação de HIF-1 (fator 1 humano induzível por hipóxia, do inglês hypoxia-inducible factor 1), o que contribui para o estado pró-trombótico(6). E por fim, o vírus pode causar diretamente um desbalanço entre as vias pró e anticoagulantes, predispondo a um status pró-trombótico(6,7).

Outro mecanismo ainda é a tempestade de citocinas, que desempenha um papel importante na fisiopatologia do acometimento cardiovascular. Como dito anteriormente, a expressão do receptor de ECA2 é mais proeminente no trato respiratório, mas não só nesse local. Existe uma expressão acentuada de ECA2 também nas células do sistema imune, como macrófagos dos pulmões, linfonodos, baço e monócitos de diferentes órgãos(29). Com a evolução da infecção, essas células mieloides induzem a uma maior produção de citocinas, como interleucina-6 (IL-6) e TNF- α . Associado à ativação de neutrófilos e macrófagos, ocorre uma cascata de citocinas (tempestade de citocinas) que é mediadora da hiperinflamação vista na COVID-19 e que causa pior prognóstico da doença(6,29).

Os cardiomiócitos expressam receptores para essas citocinas, o que pode reduzir o inotropismo cardíaco secundário às alterações na sinalização das catecolaminas e predispor à lesão por citotoxicidade(14). Além do exposto, estudos recentes mostram aumento de Th17 e alta toxicidade das células T CD8 que, somado às citocinas inflamatórias, contribui para a disfunção cardíaca, lesão miocárdica e pode desencadear ruptura da placa coronariana e arritmia.(1,6,29).

Por fim, alterações nas funções do sistema renina-angiotensina-aldosterona constitui outro mecanismo importante das lesões teciduais causados pela infecção pelo SARS-CoV-2(5,6). O SRAA é composto por uma cascata enzimática que exerce um importante papel no balanço hidroeletrólítico, regulação da pressão arterial, permeabilidade vascular e

crescimento tecidual. A infecção viral causa um desbalanço nesse sistema devido à redução no epitélio vascular dos receptores de ECA2 (devido a endocitose causada pelo vírus) e aumento da angiotensina II, o que exerce um papel fundamental na fisiopatologia da COVID-19 gerando vasoconstrição, inflamação e fibrose(5,6).

Boa parte dessas alterações citadas acima fazem parte da história natural das injúrias cardíacas, independente da infecção pelo SARS-CoV-2. Na miocardite causada por infecção viral, bactérias, protozoários e outros agentes mais raros, por exemplo, o mecanismo de lesão miocárdica se dá por um processo inflamatório desencadeado pela infecção, com liberação de citocinas inflamatórias e mediadores do estresse oxidativo(30). Ou seja, de forma muito se muito semelhante ao que ocorre com o coronavírus.

Uma vez que essas alterações estão exacerbadas durante a COVID-19, é plausível que os pacientes estejam mais suscetíveis a desenvolver alterações cardiovasculares durante a fase aguda da doença. Além disso, pessoas com doenças cardiovasculares prévias constituem uma população de maior risco para desenvolver essas complicações, sendo as mais comuns nesses casos a miocardite, arritmias, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca, além de outras complicações menos comuns(14,31).

Alterações no sistema cardiovascular

A infecção pelo SARS-CoV-2, especialmente nas suas formas mais severas, podem causar uma agressão ao miocárdio, resultando em miocardite(31). A elevação da troponina secundária à injúria miocárdica pode ser um marcador de mau prognóstico e de mortalidade nos pacientes com COVID-19 (18) e, geralmente, está associado altos níveis de leucócitos, D-dímero, proteína C-reativa (PCR), ferritina e IL-6, fortalecendo a importante correlação entre a injúria miocárdica e hiperatividade inflamatória(18,31). Como citado anteriormente, a patogênese da miocardite pode estar relacionada a replicação e disseminação viral no

cardiomiócito, bem como pelo processo inflamatório e redução da expressão da ECA2 no tecido miocárdico. A inflamação tecidual local gera uma redução abrupta da contratilidade, gerando déficit cronotrópico, aumento das pressões de enchimento e insuficiência cardíaca aguda(16,18,31). O diagnóstico se dá pela importante disfunção ventricular aguda, edema miocárdico agudo e, em casos de evolução fulminante, pode se apresentar com pericardite, derrame pleural e pericárdico e tamponamento cardíaco e pode ocorrer mesmo na ausência de sintomas do trato respiratório(25).

O eletrocardiograma pode apresentar supradesnivelamento do segmento ST, simulando uma síndrome coronariana aguda, com aumento importante da troponina e do peptídeo natriurético atrial (BNP, do inglês brain natriuretic peptide). O ecocardiograma pode demonstrar uma hipocinesia difusa com redução da fração de ejeção e a ressonância magnética pode revelar o edema miocárdico difuso(25).

A insuficiência cardíaca nos pacientes com COVID-19 pode ter diferentes etiologias - secundária a quadros de miocardite, como descrito acima, hipóxia, síndrome coronariana aguda devido a instabilização de placas ateroscleróticas ou por hipertensão pulmonar devida a tromboembolismo pulmonar(25,31). O desenvolvimento de insuficiência cardíaca nesses pacientes é uma importante causa de morte entre os pacientes acometidos pelo coronavírus, constituindo um fator de mau prognóstico da doença.

Outra importante complicação da COVID-19 do ponto de vista cardiovascular está relacionada a maior risco de eventos isquêmicos, sendo eles cardíacos ou não. Uma das principais hipóteses para etiologia destes envolve a inflamação exacerbada, que aumenta o risco de instabilização de placas ateroscleróticas. De forma complementar, outros fatores como a hipoxemia, imobilização e o status pró-trombótico da doença estão associados a maior incidência de síndrome coronariana aguda nesses doentes(25,31).

Adicionalmente, é importante ressaltar que durante a infecção pelo SARS-CoV-2,

além das complicações cardiovasculares mencionadas anteriormente, há uma possível correlação com uma maior incidência de arritmias. Essas podem estar associadas aos distúrbios eletrolíticos e hemodinâmicos resultantes do intenso estresse inflamatório ao qual esses pacientes são submetidos.(16). A alteração hidroeletrólítica associada ao SRAA pode causar hipocalemia, o que aumenta o risco de arritmias, sendo que estas, juntamente com miocardite, podem ser a primeira manifestação clínica. Adicionalmente, algumas medicações utilizadas como possibilidade de tratamento da doença, como a hidroxicloroquina, são capazes de causar alterações no intervalo QT, o que aumenta o risco de aparecimento de alterações do ritmo cardíaco(16,31).

Todas essas complicações estão associadas a fase aguda da doença, porém, os mecanismos associados a essas podem perpetuar as sequelas cardiovasculares em pacientes pós COVID-19, uma vez que podem afetar a integridade estrutural do miocárdio, pericárdio e sistema de condução(7). Esses pacientes podem ainda ter um aumento persistente da demanda metabólica, o que reduz a reserva miocárdica e causa um desbalanço do SRAA. A fibrose do tecido miocárdico e a cardiomiopatia resultante da infecção viral são capazes de gerar arritmias por reentrada e a própria COVID-19 pode perpetuar esses quadros devido a alteração do estado catecolaminérgico graças a liberação exacerbada das citocinas IL-6, IL-1 e TNF- α (7).

Achados Eletrocardiográficos

Poucos estudos se propuseram a avaliar exclusivamente as alterações eletrocardiográficas em pacientes com COVID, sendo essas descritas como parte das manifestações cardiovasculares vistas nessa população. Um dos estudos que avaliou o ECG desses pacientes relatou cerca de 19% de bloqueios de ramo e 14% de fibrilação atrial(32). Contudo, faltam estudos que avaliem os achados eletrocardiográficos em pacientes com

síndrome pós-COVID.

Achados Ecocardiográficos

Os estudos que avaliaram as alterações ecocardiográficas em pacientes com COVID foram consideravelmente heterogêneos, com achados bastante discrepantes entre si (24). Enquanto alguns estudos citam a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) em cerca de 40% dos pacientes com COVID-19, outros referem esse achado em apenas 10% (24), sendo que na maioria deles, o achado mais comum foi a disfunção do ventrículo direito (VD) e hipertensão pulmonar (33–35). Na tentativa de normalizar tais discrepâncias, Barbereto et al realizou uma metanálise que mostrou uma prevalência estimada de 25% dos casos com disfunção sistólica do VE, 17% com disfunção sistólica do VD, 23% com hipertensão pulmonar e 17% com derrame pericárdico(24).

Apesar desses achados, muitos dos estudos que avaliaram os pacientes com ecocardiogramas foram feitos em um contexto de pacientes internados pela doença, sendo que nenhum deles avaliou o seguimento dos casos de pacientes que apresentaram quadro de síndrome pós-COVID. Alguns realizaram a avaliação dos pacientes em um período específico após a alta, sem encontrar alterações relevantes no ecocardiograma(36). No entanto, é de extrema relevância realizar uma avaliação direcionada especificamente para os pacientes que permaneceram sintomáticos, visando identificar possíveis achados ecocardiográficos e eletrocardiográficos que indiquem um acometimento cardiovascular pela doença. Essa investigação se torna crucial para compreender melhor os fatores preditores de evolução para uma COVID longa e, então, direcionar a um manejo mais adequado do quadro.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar as características clínicas e de eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico associadas à COVID longa em pacientes sobreviventes da forma grave da infecção aguda pelo COVID-19.

4.2 Objetivos específicos

1. Descrever as características clínicas dos pacientes em seguimento ambulatorial após infecção pela COVID-19 a fim de conhecer possíveis condições pré-existentes que impactem o sistema cardiovascular dessa população.
2. Identificar achados de exames de eletrocardiograma e de ecocardiograma relacionados a lesão do sistema cardiovascular na fase aguda da doença e no contexto de síndrome pós-COVID e que justifiquem a permanência dos sintomas.

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, multicêntrico, observacional, longitudinal em população incluída do estudo chamado “COVID19 – Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes atendidos em Curitiba-PR” no período entre Outubro /2020 e Junho/2022.

5.2 População do Estudo

Foi utilizada a população do estudo “COVID19 – Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes atendidos em Curitiba-PR”, que reúne pacientes internados por causa confirmada de SARS-CoV-2 pelo método PCR-RT e que receberam alta por melhora clínica desde Abril/2020 nos hospitais públicos da região do Paraná que foram confirmados com a forma aguda de COVID-19, mas permaneceram com sintomatologia. Estes mesmos pacientes foram convidados a participar da fase ReCOVer - uma avaliação interdisciplinar global feita em duas visitas presenciais no período de seis meses entre elas e uma consulta por telefone no terceiro mês após a alta hospitalar.

O projeto guarda-chuva tem parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisa (CEP) e do comitê de ética nacional em pesquisa (CONEP) sob número: 4.108.267. Antes de qualquer procedimento a ser realizado com o participante do estudo, foi coletada a assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- Idade maior de 18 anos
- Admissão hospitalar por quadro clínico compatível com COVID-19: febre, dispneia ($\text{SaO}_2 < 92\%$) e/ou tosse.

- Testes imunológicos ou moleculares confirmando a infecção pelo COVID-19 com ou sem coinfeções.
- Para os controles do estudo observacional da fase pós alta - Estar em atendimento ambulatorial no Hospital Universitário Cajuru.
- Aceitação de inclusão no estudo por meio de preenchimento de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Existência de exames de eletrocardiograma e ecocardiograma realizados após a primeira consulta.

Critérios de exclusão:

- Ausência de variáveis sobre a infecção aguda pelo COVID-19
- Ausência de prontuários no sistema eletrônico.

5.4 Acompanhamento ambulatorial

A primeira consulta dos pacientes no ambulatório era utilizada como triagem dos pacientes elegíveis e considerada já o dia 0 do nosso estudo (dia 0/baseline). Nesta era realizada aferição de peso e sinais vitais, avaliação antropométrica, coleta do histórico médico, exame físico completo, coleta de exames laboratoriais, que serão descritos a seguir, e avaliação de eletrocardiograma e ecocardiograma, caso o paciente já tivesse disponível na ocasião da consulta (Figura 1).

Na visita presencial de seis meses (V2), foi realizado novamente a aferição de peso e sinais vitais, avaliação antropométrica, coleta de eventos adversos, exame físico completo e avaliação dos exames laboratoriais, eletrocardiograma e ecocardiograma, quando já disponíveis.

A visita telefônica (V1) que ocorreu no terceiro mês após a alta hospitalar tinha o objetivo de manter o acompanhamento dos pacientes para evitar perda de seguimento, atualização de contato e coleta de possíveis eventos adversos e eventos adversos graves.

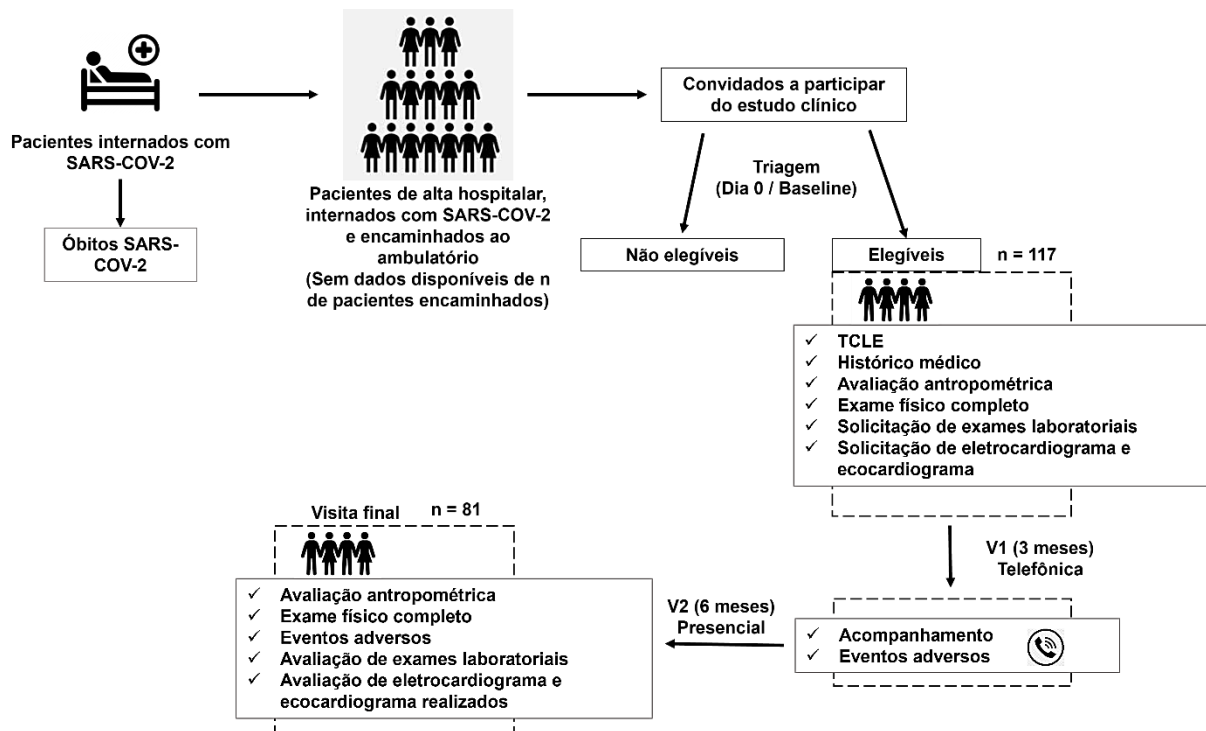


Figura 1. Processo de acompanhamento dos pacientes

5.5 Coleta de dados

Os dados dos pacientes incluídos no estudo foram coletados pela equipe de pesquisa diretamente do sistema de prontuário eletrônico Tasy e posteriormente inseridos em planilhas de Excel. As coletas sempre foram feitas no âmbito do ambulatório do Hospital Universitário Cajuru.

5.6 Variáveis clínicas

Dentre os dados sociodemográficos, foram coletados: idade, sexo e profissão. Em relação às demais variáveis clínicas, foram coletados: comorbidades (incluindo diabetes,

insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, câncer, depressão, hipotireoidismo, arritmias, entre outras), medicamentos de uso contínuo e vacinação contra o COVID-19.

Também foram questionados sobre a infecção aguda pelo COVID-19, reportando sobre sintomas agudos, internamento hospitalar, internamento em unidade de terapia intensiva, uso de oxigenação suplementar (cânula nasal, ventilação mecânica não invasiva, intubação orotraqueal e traqueostomia) e complicações durante o internamento.

Sobre o período pós alta hospitalar, os pacientes foram questionados sobre as seguintes possíveis sequelas: alteração na visão, alteração no paladar, alteração no olfato, dispneia, dispneia paroxística noturna, ortopneia, fadiga, palpitações, tosse, expectoração, dores em membros inferiores, dor torácica, edema em membros inferiores, síncope, sibilância e uso de oxigênio suplementar domiciliar.

O exame físico foi realizado em todos os pacientes e as seguintes variáveis foram captadas: sinais vitais, circunferência abdominal e cervical, índice de massa corporal (IMC) utilizando o peso e altura do paciente, saturação de oxigênio em repouso e após esforço.

Ainda mais, foram coletados os dados referentes aos diagnósticos dados para os pacientes durante a consulta e condutas médicas. Todas as variáveis, exceto sociodemográficas, foram coletadas tanto na primeira quanto na segunda consulta.

5.7 Variáveis laboratoriais

Os exames laboratoriais padrões solicitados para todos os pacientes que acompanharam no ambulatório acadêmico de síndrome pós-COVID-19 foram: glicemia capilar (mg/dL); uréia (mg/dL); creatinina (mg/dL); ácido úrico (mg/dL); bilirrubinas totais e frações (mg/dL); sódio (mEq/L); potássio (mEq/L); hemograma completo; hemoglobina glicada (%); hormônio estimulador de tireotrofina (TSH) (microunidades/mL); albumina (g/dL); proteína C reativa (mg/L); troponina (pg/mL); perfil lipídico; d-dímero. Todos estes

exames foram solicitados pelos médicos especialistas do atendimento ambulatorial na primeira consulta presencial (dia 0) e tiveram seus resultados analisados pelos mesmos especialistas na segunda consulta presencial (V2). Os resultados de tais exames também foram descritos nos prontuários dos pacientes pelos médicos em questão para posterior coleta pela equipe de pesquisa.

5.8 Variáveis de exames adicionais

Foram coletados os dados de eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma realizados previamente a primeira consulta presencial (V1), bem como solicitado novo ECG e ecocardiograma para acompanhamento para a segunda consulta presencial (V2), sendo esses realizados sempre pela mesma equipe de ecocardiografistas.

Para avaliação do ECG foram considerados relevantes os seguintes dados: ritmo, presença de bloqueio de ramo direito ou esquerdo, sinais de sobrecarga de câmaras e sinais sugestivos de isquemia (área inativa, alteração do segmento ST e de onda T).

Para avaliação do ecocardiograma, as variáveis avaliadas foram: tamanho e volume de átrio esquerdo (AE), tamanho de septo e parede posterior, fração de ejeção (FE), pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP), função do ventrículo direito (TAPSE), presença de insuficiência mitral (IMi) e tricúspide (ITri) e presença de disfunção diastólica. Com relação aos dados ecocardiográficos, foram considerados alterados os dados de acordo com os seguintes critérios:

- AE > 40mm
- Volume do AE > 34ml/m²
- FE < 40%
- PSAP > 25mmHg
- TAPSE < 16mm

5.9 Categorização dos pacientes

Todos os pacientes atendidos no ambulatório foram avaliados para a possibilidade de síndrome pós-COVID, uma vez que todos apresentaram pelo menos um sintoma ou sinal que não poderia ser explicado por outro diagnóstico. Uma vez que se mantinham sintomáticos, eles foram categorizados em dois grupos, de acordo com o tempo de duração dos sintomas, em COVID subaguda ou longa, como descrito a seguir. Devido à baixa adesão de pacientes a partir do segundo retorno, a categorização dos pacientes entre COVID subagudo e COVID longo foi realizada da seguinte forma:

- Pacientes que foram diagnosticados com COVID longo desde a primeira consulta, ou seja, já apresentavam os sintomas há mais de 12 semanas, foram categorizados como tal e as informações utilizadas para a análise foram retiradas da primeira consulta feita (quando já tinha o diagnóstico de COVID longo);
- Pacientes que foram diagnosticados com COVID subaguda na primeira consulta e apresentaram melhora dos sintomas no retorno ambulatorial ou não compareceram ao retorno ambulatorial foram categorizados como COVID subaguda. As informações utilizadas para a análise foram retiradas da primeira consulta feita (quando estes apresentavam COVID subagudo);
- Pacientes que foram diagnosticados com COVID subagudo na primeira consulta, porém os sintomas persistiram, resultando no diagnóstico de COVID longo na segunda consulta foram categorizados como COVID longo. As informações utilizadas para

a análise foram retiradas da segunda consulta quando o diagnóstico de COVID longo foi realizado.

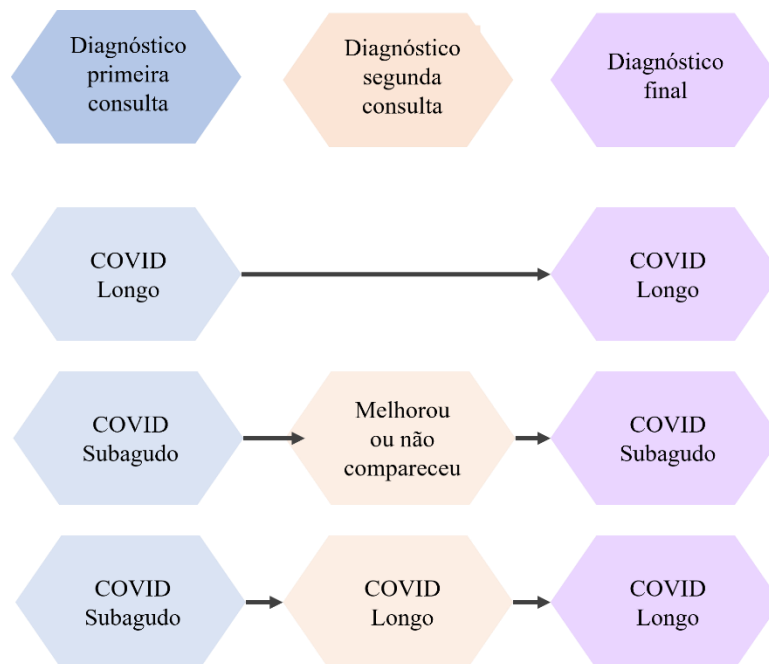


Figura 2: Metodologia de coleta de informações para análise entre primeira e segunda consultas ambulatoriais pós-COVID-19

5.10 Análise de dados

Todas as variáveis serão descritas de forma geral, mas também categorizadas entre COVID subagudo e COVID longo. Os resultados das variáveis quantitativas estão descritos por média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil (quartil 1 – quartil 3), enquanto as qualitativas estão descritas por frequência e percentual.

O teste de Qui-quadrado e o exato de Fisher foram utilizados para comparar a proporção das características entre os grupos COVID-19 subagudo e COVID-19 longo. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal dos dados foram comparadas entre os grupos COVID-19 subagudo e COVID-19 longo pelo teste t de student para amostras independentes e as que não apresentaram distribuição normal foram comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Withney.

Comparação dos resultados das variáveis dicotômicas do 1º e do 2º do ecocardiograma foi realizado pelo teste de McNemar. Já a comparação dos dois exames quando às variáveis quantitativas foram realizadas por meio do teste t de student para amostras pareadas quando ambas apresentavam distribuição normal dos dados, e pelo teste não paramétrico de Wilcoxon quando a normalidade não foi alcançada.

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram organizados em planilha Excel® e analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.28.0. Armonk, NY: IBM Corp.

5.11 Limitações do estudo

Uma das principais dificuldades do estudo foi o fato de que o ambulatório em que os pacientes faziam o seguimento era exclusivamente do SUS e tinha como objetivo a assistência destes e não a coleta de dados. Desse modo, o agendamento dos retornos e, principalmente, dos exames laboratoriais e de imagem dependiam do agendamento do próprio SUS, que possui uma demanda bastante aumentada. Logo, muitos pacientes não conseguiram realizar os exames por ainda permanecerem aguardando na fila de espera.

Outra limitação importante do estudo foi a perda de dados pelo sistema. Durante o período do estudo, todo o sistema do hospital sofreu uma instabilidade em relação a segurança e muitos dados foram perdidos no processo.

6. RESULTADOS

6.1 Características clínicas e sociodemográficas

Foram incluídos 117 pacientes em acompanhamento no ambulatório criado para atendimento exclusivo de pacientes após a infecção aguda pelo COVID-19, que incluía tanto pacientes obtiveram alta hospitalar de um internamento devido ao vírus quanto aqueles que foram encaminhados por meio de Unidades Básicas de Saúde do Estado do Paraná. Destes, foram excluídos 36 casos que não apresentavam dados de nenhum eletrocardiograma ou ecocardiograma. Dos 81 amostrados, 66 (81,5%) tinham dados tanto de eletro, quanto de ecocardiograma, 9 (11,1%) tinham dados apenas de eletrocardiograma e 6 (7,4%) apenas de ecocardiograma. Dos 81 amostrados, 24 (29,6%) eram COVID-19 subagudo e 57 (70,4%) COVID-19 longo. Os dados epidemiológicos mais relevantes do ponto de vista cardiovascular de cada uma dessas categorias estão resumidos na tabela abaixo:

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Variáveis	Total	
	n válido	Resultado*
Idade	81	53 ± 13; 56 (43 - 62)
Sexo feminino	81	49 (60,5%)
IAM prévio	81	4 (4,9%)
AVE prévio	81	2 (2,5%)
DAC	81	10 (12,3%)
IC	81	18 (22,2%)
Miocardiopatia	80	2 (2,5%)
FA	81	1 (1,2%)
Outras arritmias	81	3 (3,7%)
Dislipidemia	81	30 (37%)
DM	81	22 (27,2%)
HAS	81	54 (66,7%)
TEP prévio	81	2 (2,5%)
TVP prévio	81	8 (9,9%)
Asma	81	5 (6,2%)
Bronquite	81	0 (0%)
DPOC	81	5 (6,2%)
Uso de O2 domiciliar	81	0 (0%)
Tabagismo	81	

Nunca fumou		52 (64,2%)
Fumante atual		3 (3,7%)
Ex-fumante		26 (32,1%)
Hospitalização pela COVID-19	81	77 (95,1%)
Internamento em UTI pela COVID-19	81	59 (72,8%)
Tempo de permanência na UTI (dias)	72	7 ± 10; 4 (0 - 11)
Uso de VNI	77	43 (55,8%)
Uso de VMI	77	16 (20,8%)
Traqueostomia	77	4 (5,2%)
Reinternamento	72	3 (4,2%)
Dor torácica (1ª consulta)	81	20 (24,7%)
Palpitação (1ª consulta)	81	16 (19,8%)
Síncope (1ª consulta)	81	3 (3,7%)
Ortopneia (1ª consulta)	81	11 (13,6%)
Dispneia paroxística noturna (1ª consulta)	81	10 (12,3%)
Dispneia (1ª consulta)	81	59 (72,8%)
Fadiga (1ª consulta)	81	46 (56,8%)
PA elevada (1ª consulta)	79	31 (39,2%)
FC (1ª consulta)	78	86 ± 16; 83 (75 - 95)
Jugular (1ª consulta)	78	0 (0%)
Edema (1ª consulta)	79	9 (11,4%)
FR (1ª consulta)	76	19 ± 3; 18 (16 - 20)
SatO2 em repouso em AA (1ª consulta)	78	95 ± 3; 96 (94 - 97)
Hemoglobina	55	14,3 ± 1,3; 14,2 (1 3,5 - 15,2)
Potássio	51	4,6 ± 0,4; 4,6 (4,3 - 4,8)
TSH	47	3,49 ± 3,45; 2,59 (1,71 - 3,72)
Albumina	31	4,3 ± 0,2; 4,3 (4,2 - 4,4)
Proteína C reativa	27	11,31 ± 17,95; 5,9 (2,6 - 10,2)
D-dímero	26	746 ± 1200; 322 (217 - 610)
Troponina	30	3,1 ± 2,2; 2 (2 - 3,2)
Colesterol total	16	204 ± 65; 201 (179 - 215)
LDL	15	112 ± 30; 117 (104 - 131)
Triglicerídeos	16	297 ± 316; 173 (130 - 364)
Mortalidade	81	2 (2,5%)

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes pós-COVID-19 em acompanhamento ambulatorial (n = 81).

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

Tabela 2 – Caracterização comparativa da amostra

Variáveis	COVID-19 subagudo		COVID-19 longo		Valor de p
	n válido	Resultado*	n válido	Resultado*	
Idade	24	58 ± 12; 61 (54 - 68)	57	51 ± 13; 52 (43 - 61)	0,026
Sexo feminino	24	15 (62,5%)	57	34 (59,6%)	1
IAM prévio	24	1 (4,2%)	57	3 (5,3%)	1
AVE prévio	24	0 (0%)	57	2 (3,5%)	1
DAC	24	4 (16,7%)	57	6 (10,5%)	0,472
IC	24	5 (20,8%)	57	13 (22,8%)	1
Miocardiopatia	23	0 (0%)	57	2 (3,5%)	1
FA	24	0 (0%)	57	1 (1,8%)	1
Outras arritmias	24	1 (4,2%)	57	2 (3,5%)	1
Dislipidemia	24	8 (33,3%)	57	22 (38,6%)	0,802
DM	24	6 (25%)	57	16 (28,1%)	1
HAS	24	15 (62,5%)	57	39 (68,4%)	0,615
TEP prévio	24	2 (8,3%)	57	0 (0%)	0,085
TVP prévio	24	4 (16,7%)	57	4 (7%)	0,228
Asma	24	2 (8,3%)	57	3 (5,3%)	0,630
Bronquite	24	0 (0%)	57	0 (0%)	
DPOC	24	2 (8,3%)	57	3 (5,3%)	0,630
Uso de O2 domiciliar	24	0 (0%)	57	0 (0%)	
Tabagismo	24		57		0,774
Nunca fumou		14 (58,3%)		38 (66,7%)	
Fumante atual		1 (4,2%)		2 (3,5%)	
Ex-fumante		9 (37,5%)		17 (29,8%)	
Hospitalização pela COVID-19	24	24 (100%)	57	53 (93%)	0,313
Internamento em UTI pela COVID-19	24	14 (58,3%)	57	45 (78,9%)	0,099
Tempo de permanência na UTI (dias)	21	5 ± 6; 3 (0 - 10)	51	8 ± 11; 6 (1 - 11)	0,021 [£]
Uso de VNI	24	8 (33,3%)	53	35 (66%)	0,013
Uso de VMI	24	3 (12,5%)	53	13 (24,5%)	0,364
Traqueostomia	24	0 (0%)	53	4 (7,5%)	0,304
Reinternamento	23	1 (4,3%)	49	2 (4,1%)	1
Dor torácica (1ª consulta)	24	6 (25%)	57	14 (24,6%)	1
Palpitação (1ª consulta)	24	3 (12,5%)	57	13 (22,8%)	0,370
Síncope (1ª consulta)	24	2 (8,3%)	57	1 (1,8%)	0,208
Ortopneia (1ª consulta)	24	5 (20,8%)	57	6 (10,5%)	0,208
Dispneia paroxística noturna (1ª consulta)	24	4 (16,7%)	57	6 (10,5%)	0,472
Dispneia (1ª consulta)	24	18 (75%)	57	41 (71,9%)	1
Fadiga (1ª consulta)	24	15 (62,5%)	57	31 (54,4%)	0,625
PA elevada (1ª consulta)	23	6 (26,1%)	23	25 (44,6%)	0,139
FC (1ª consulta)	22	87 ± 20; 82 (72 - 104)	56	85 ± 15; 84 (76 - 93)	0,690
Jugular (1ª consulta)	22	0 (0%)	56	0 (0%)	
Edema (1ª consulta)	23	3 (13%)	56	6 (10,7%)	0,715
FR (1ª consulta)	21	19 ± 3; 20 (17 - 21)	55	19 ± 4; 18 (16 - 20)	0,334

SatO2 em repouso em AA (1ª consulta)	23	95 ± 3; 96 (93 - 97)	55	95 ± 3; 96 (94 - 97)	0,346
Hemoglobina	15	14,4 ± 1,1; 14,3 (13,8 - 15,2)	40	14,2 ± 1,4; 14 (13,5 - 15,3)	0,605
Potássio	13	4,6 ± 0,5; 4,7 (4,4 - 4,9)	38	4,5 ± 0,3; 4,6 (4,3 - 4,8)	0,328 [£]
TSH	11	3,01 ± 2,02; 2,59 (1,39 - 3,26)	36	3,64 ± 3,8; 2,58 (1,74 - 3,88)	0,814 [£]
Albumina	7	4,3 ± 0,3; 4,4 (4,1 - 4,6)	24	4,3 ± 0,2; 4,3 (4,2 - 4,4)	0,606 ^{\$}
Proteína C reativa	11	13,26 ± 24,84; 5,9 (2,7 - 10,2)	16	9,97 ± 11,93; 5,45 (1,91 - 12)	0,827 [£]
D-dímero	8	550 ± 566; 316 (230 - 603)	18	833 ± 1400; 322 (217 - 610)	0,892 [£]
Troponina	9	4,2 ± 3,4; 2,5 (2 - 3,5)	21	2,6 ± 1,1; 2 (2 - 3)	0,150 [£]
Colesterol total	3	222 ± 28; 225 (193 - 249)	13	200 ± 71; 188 (178 - 213)	0,146 [£]
LDL	3	135 ± 28; 141 (104 - 160)	12	107 ± 29; 115 (99 - 124)	0,233 [£]
Triglicerídeos	3	705 ± 583; 395 (342 - 1377)	13	203 ± 129; 163 (113 - 227)	0,039 [£]
Mortalidade	24	2 (8,3%)	57	0 (0%)	0,085

Tabela 2: Características sociodemográficas dos pacientes pós-COVID-19 em acompanhamento ambulatorial segundo diagnóstico crônico pós-COVID-19 descrito pelo NICE (n = 81).

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

£ Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

-^{\$}Não foi realizado teste estatístico de Qui-quadrado dada a baixa frequência esperada de casos.

A grande maioria da população estudada possuía ao menos uma comorbidade conhecida (81,4%), sendo que o grupo com COVID longo, a taxa de pacientes com comorbidades prévias foi menor (92,7% x 75%, p = 0,024).

Entre as comorbidades documentadas, a mais frequente na população geral foi hipertensão arterial sistêmica (66,7%), seguida de dislipidemia (37,0%), diabetes mellitus (22,7%), e insuficiência cardíaca congestiva (22,2%), sendo que quando comparadas entre os grupos, apresentaram frequências semelhantes, sem diferença estatisticamente relevante entre os grupos, exceto com relação ao tromboembolismo pulmonar, que apresentou uma tendência estatística maior no grupo de COVID subagudo (p = 0,085).

Com relação aos sintomas relatados pela população geral e que poderiam ter correlação com doenças cardiovasculares, o mais frequente foi dispneia (72,8%), seguido de fadiga (56,8%) e dor torácica (27,4%), sem apresentar diferença estatística significativa entre

os grupos. A figura a seguir resume os sintomas relacionados e sua frequência entre os grupos:

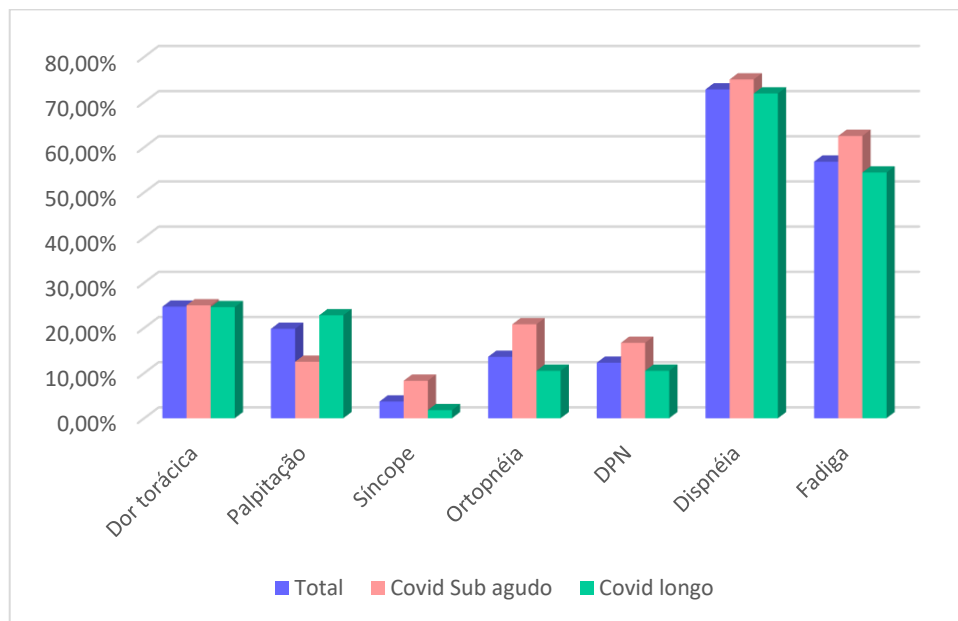


Figura 3: Frequência de sintomas relatados pelos pacientes em geral e em cada um dos grupos analisados.

Com relação a mortalidade, 2 pacientes foram a óbito após a primeira consulta, sendo a causa da morte não relacionada ao COVID e às suas complicações, segundo os familiares. Os detalhes dos óbitos não foram descritos.

6.2 Características eletrocardiográficas e ecocardiográficas da população

Poucos foram os eletrocardiogramas realizados na população, tanto na primeira como na segunda consulta, sendo que de maneira geral, não apresentaram alterações significativas (tabela 2).

Tabela 3 – Descrição dos resultados do 1º eletrocardiograma para a amostra total válida.

Variáveis	Total	
	n válido	Resultado*
FC	74	72 ± 16; 68 (60 - 83)
Ritmo sinusal	75	74 (98,7%)

Arritmia	75	6 (8%)
BRD/BRE	75	4 (5,3%)
BAV	75	2 (2,7%)
Alteração Isquêmica	75	1 (1,3%)
Área inativa	75	3 (4%)
Hipertrofia do VE	75	2 (2,7%)
SAD	75	0 (0%)
SAE	75	3 (4%)
Alteração de repolarização	73	19 (26%)

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média $\pm$ desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

Tabela 4 – Comparação dos resultados do 1º eletrocardiograma entre os grupos COVID-19 subagudo e COVID-19 longo.

Variáveis	COVID-19 subagudo		COVID-19 longo		Valor de P
	n válido	Resultado*	n válido	Resultado*	
FC	20	75 $\pm$ 21; 69 (59 - 87)	54	71 $\pm$ 15; 68 (60 - 78)	0,855 [£]
Ritmo sinusal	21	21 (100%)	54	53 (98,1%)	1
Arritmia	21	2 (9,5%)	54	4 (7,4%)	1
BRD/BRE	21	1 (4,8%)	54	3 (5,6%)	1
BAV	21	1 (4,8%)	54	1 (1,9%)	0,484
Alteração Isquêmica	21	0 (0%)	54	1 (1,9%)	1
Área inativa	21	1 (4,8%)	54	2 (3,7%)	1
Hipertrofia do VE	21	0 (0%)	54	2 (3,7%)	1
SAD	21	0 (0%)	54	0 (0%)	
SAE	21	1 (4,8%)	54	2 (3,7%)	1
Alteração de repolarização	20	4 (20%)	53	15 (28,3%)	0,561

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média $\pm$ desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

£ Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Com relação ao ecocardiograma, os primeiros exames foram realizados, em média, cerca de 5 meses após o diagnóstico da doença, sendo que os pacientes do grupo COVID-19 subagudo realizaram cerca de 40 dias mais precoce. As alterações encontradas, em geral, não apresentaram diferenças entre os grupos e não diferem da incidência habitual da

população em geral, não sendo possível, portanto, justificar os sintomas encontrados pelas alterações vistas nesse exame.

O único achado que apresentou uma tendência estatística entre os grupos foi a presença de insuficiência tricúspide, sendo proporcionalmente mais frequente no grupo subagudo. Além disso, a maioria da população apresentou algum grau de hipertensão pulmonar, embora não tenha havido diferença entre os grupos (tabela 06).

Tabela 5 – Descrição dos resultados do 1º ecocardiograma para a amostra total válida.

Variáveis	Total	
	N válido	Resultado*
Tempo do diagnóstico até o 1º ECO (em dias)	71	150 ± 109; 141 (80 - 197)
AE (1º Eco)	72	37 ± 5; 37 (33 - 40)
AE≥40 (1º Eco)	72	19 (26,4%)
S (1º Eco)	72	10 ± 1; 10 (9 - 11)
S≥10 (1º Eco)	72	42 (58,3%)
PP (1º Eco)	72	10 ± 1; 10 (9 - 10)
PP≥10 (1º Eco)	72	40 (55,6%)
VES (1º Eco)	72	31 ± 6; 30 (28 - 32)
VED (1º Eco)	72	47 ± 5; 47 (44 - 50)
FE (Teichoz) (1º Eco)	72	62 ± 10; 65 (61 - 68)
FE (Simpson) (1º Eco)	9	43 ± 9; 43 (40 - 50)
FE ≤ 40 (1º Eco)	72	4 (5,6%)
Imi (1º Eco)	72	2 (2,8%)
Itri (1º Eco)	72	6 (8,3%)
PSAP (1º Eco)	11	32,7 ± 15,9; 39 (15,6 - 48)
PSAP>25 (1º Eco)	11	7 (63,6%)
Volume AE (1º Eco)	67	27,8 ± 9,1; 27 (22 - 31)
Vol AE>34 (1º Eco)	67	10 (14,9%)
TAPSE (1º Eco)	51	21,47 ± 2,95; 21,6 (19,2 - 23,5)
TAPSE<16 (1º Eco)	51	0 (0%)
Disf Diastólica (1º Eco)	70	30 (42,9%)
DD≥2 (1º Eco)	70	4 (5,7%)
Derrame pericárdico (1º Eco)	72	3 (4,2%)
Alt. Pericárdio (1º Eco)	72	0 (0%)

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média $\pm$ desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

Tabela 6 – Comparação dos resultados do 1º ecocardiograma entre os grupos COVID-19 subagudo e COVID-19 longo.

Variáveis	COVID-19 subagudo		COVID-19 longo		Valor de p
	N válido	Resultado*	N válido	Resultado*	
Tempo do diagnóstico até o 1º ECO (em dias)	22	121 $\pm$ 120; 98 (41 - 168)	49	162 $\pm$ 102; 159 (101 - 205)	0,021 [£]
AE (1º Eco)	23	37 $\pm$ 5; 37 (33 - 40)	49	37 $\pm$ 4; 37 (33 - 40)	1 [£]
AE $\geq$ 40 (1º Eco)	23	6 (26,1%)	49	13 (26,5%)	1
S (1º Eco)	23	10 $\pm$ 1; 10 (9 - 11)	49	10 $\pm$ 1; 10 (8 - 10)	0,322 [£]
S $\geq$ 10 (1º Eco)	23	13 (56,5%)	49	29 (59,2%)	1
PP (1º Eco)	23	10 $\pm$ 2; 10 (8 - 10)	49	10 $\pm$ 1; 10 (9 - 10)	0,970 [£]
PP $\geq$ 10 (1º Eco)	23	14 (60,9%)	49	26 (53,1%)	0,616
VES (1º Eco)	23	31 $\pm$ 8; 29 (27 - 33)	49	31 $\pm$ 5; 31 (28 - 32)	0,402 [£]
VED (1º Eco)	23	47 $\pm$ 6; 45 (43 - 49)	49	48 $\pm$ 5; 47 (45 - 51)	0,120 [£]
FE (Teichoz) (1º Eco)	23	61 $\pm$ 12; 64 (62 - 66)	49	63 $\pm$ 8; 66 (61 - 68)	0,449 [£]
FE (Simpson) (1º Eco)	2	30 $\pm$ 1; 30 (29 - 30)	7	47 $\pm$ 6; 49 (41 - 52)	-
FE $\leq$ 40 (1º Eco)	23	2 (8,7%)	49	2 (4,1%)	0,588
Imi (1º Eco)	23	2 (8,7%)	49	0 (0%)	0,099
Itri (1º Eco)	23	4 (17,4%)	49	2 (4,1%)	0,078
PSAP (1º Eco)	4	36,6 $\pm$ 17,3; 40,5 (25,7 - 47,5)	7	30,4 $\pm$ 15,9; 29 (15,6 - 48)	0,565
PSAP $>$ 25 (1º Eco)	4	3 (75%)	7	4 (57,1%)	1
Volume AE (1º Eco)	20	27,3 $\pm$ 5,5; 28 (22 - 30)	47	28 $\pm$ 10,3; 26 (22 - 32)	0,675 [£]
Vol AE $>$ 34 (1º Eco)	20	3 (15%)	47	7 (14,9%)	1
TAPSE (1º Eco)	17	20,63 $\pm$ 2,61; 21,1 (17,5 - 23)	34	21,89 $\pm$ 3,05; 21,65 (19,4 - 24)	0,152
TAPSE $<$ 16 (1º Eco)	17	0 (0%)	34	0 (0%)	-
Disf Diastólica (1º Eco)	22	10 (45,5%)	48	20 (41,7%)	0,799
DD $\geq$ 2 (1º Eco)	22	1 (4,5%)	48	3 (6,3%)	1
Derrame pericárdico (1º Eco)	23	1 (4,3%)	49	2 (4,1%)	1
Alt. Pericárdio (1º Eco)	23	0 (0%)	49	0 (0%)	-

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média $\pm$ desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

£ Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Dos 72 participantes que realizaram o 1º ecocardiograma, 8 repetiram o exame. Destes 8, seis eram do grupo COVID-19 longo e dois eram do grupo COVID-19 subagudo.

A mediana de tempo entre o 1º e a 2º ecocardiograma foi de 157 dias, com intervalo interquartilico de 87 a 179 dias.

A tabela 4 mostra a comparação dos resultados dos dois exames para a amostra total, a tabela 5 apresenta a descrição dos resultados para o grupo de COVID-19 longo (n=6) e a tabela 6 para o grupo COVID-19 subagudo (n=2).

A comparação dos ecocardiogramas não demonstra alterações significativas na população geral. A principal alteração observada evolutivamente foi a do aumento do AE, embora tenha sido uma alteração discreta e que pode ser justificada somente pelo método (operador-dependente).

Tabela 7 – Comparação entre 1º e 2º ecocardiograma, considerando a amostra total (n=8) que realizou os dois exames

Variáveis	N válido	1º Eco*	2º Eco*	Valor de p
AE	8	36 ± 4; 36 (33 - 39)	38 ± 8; 35 (33 - 42)	0,495
AE≥40	8	1 (12,5%)	3 (37,5%)	0,625
S	8	10 ± 1; 10 (9 - 11)	11 ± 1; 10 (10 - 12)	0,080
S≥10	8	5 (62,5%)	7 (87,5%)	0,500
PP	8	10 ± 1; 10 (9 - 10)	10 ± 2; 10 (9 - 12)	0,336 [£]
PP≥10	8	6 (75%)	4 (50%)	0,500
VES	8	35 ± 11; 31 (28 - 39)	34 ± 8; 32 (31 - 36)	0,462 [£]
VED	8	49 ± 8; 49 (43 - 56)	49 ± 6; 48 (46 - 52)	0,712
FE (Teichoz)	8	58 ± 16; 65 (53 - 68)	58 ± 14; 61 (55 - 67)	0,527 [£]
FE (Simpson)	2	35 ± 8; 35 (29 - 40)	38 ± 11; 38 (30 - 46)	-
FE≤40	8	2 (25%)	1 (12,5%)	1
Imi	8	1 (12,5%)	0 (0%)	-
Itri	8	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1
PSAP	3	25,7 ± 20,4; 15,6 (12,3 - 49,2)	33,4 ± 18,5; 41 (12,3 - 47)	-
PSAP>25	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1
Volume AE	8	31 ± 11,3; 30,5 (21 - 37)	36 ± 22; 29 (26 - 34)	0,528 [£]
Vol AE>34	8	3 (37,5%)	2 (25%)	1

TAPSE	6	21,57 ± 3,33; 22 (18,6 - 25)	21,1 ± 4,5; 20,7 (18,1 - 22)	0,465 [£]
TAPSE<16	6	0 (0%)	1 (16,7%)	-
Disf Diastólica	8	5 (62,5%)	5 (62,5%)	1
DD≥2	8	2 (25%)	1 (12,5%)	1
Derrame pericárdico	8	2 (25%)	1 (12,5%)	1
Alt. Pericárdio	8	0 (0%)	0 (0%)	-

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

£ Teste não paramétrico de Wilcoxon.

Com relação as alterações encontradas entre os pacientes com COVID-19 longo, a principal foi a do aumento do AE, que ocorreu em 50% dos casos, sem outros achados que pudessem justificar a alteração. Um caso apresentou piora da FE, mas este já apresentava disfunção ventricular no primeiro exame. Demais parâmetros não apresentaram alterações relevantes.

Tabela 8 – Comparação entre 1º e 2º ecocardiograma, considerando a amostra de participantes com COVID-19 longo (n=6) que realizou os dois exames.

Variáveis	N válido	1º Eco*	2º Eco*
AE	6	34 ± 4; 33 (32 - 39)	39 ± 9; 37 (32 - 42)
AE≥40	6	0 (0%)	3 (50%)
S	6	10 ± 1; 10 (10 - 11)	11 ± 1; 11 (10 - 12)
S≥10	6	5 (83,3%)	5 (83,3%)
PP	6	10 ± 1; 10 (10 - 10)	11 ± 2; 11 (9 - 12)
PP≥10	6	5 (83,3%)	4 (66,7%)
VES	6	33 ± 7; 31 (30 - 31)	35 ± 8; 32 (31 - 33)
VED	6	49 ± 6; 49 (45 - 51)	50 ± 5; 48 (46 - 53)
FE (Teichoz)	6	63 ± 10; 66 (62 - 69)	58 ± 16; 61 (60 - 67)
FE (Simpson)	1	40	30
FE≤40	6	1 (16,7%)	1 (16,7%)
Imi	6	0 (0%)	0 (0%)
Itri	6	1 (16,7%)	1 (16,7%)
PSAP	2	30,4 ± 15,9; 29 (15,6 - 48)	29,7 ± 24,5; 29,7 (12,3 - 47)
PSAP>25	2	4 (57,1%)	1 (50%)
Volume AE	6	31 ± 12,1; 30,5 (20 - 34)	37 ± 26; 28 (23 - 30)
Vol AE>34	6	2 (33,3%)	1 (16,7%)

TAPSE	5	22,52 ± 2,66; 22 (22 - 25)	21,1 ± 4,5; 20,7 (18,1 - 22)
TAPSE<16	6	0 (0%)	1 (16,7%)
Disf Diastólica	6	3 (50%)	3 (50%)
DD≥2	6	1 (16,7%)	0 (0%)
Derrame pericárdico	6	2 (33,3%)	1 (16,7%)
Alt. Pericárdio	6	0 (0%)	0 (0%)

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

£ Teste não paramétrico de Wilcoxon.

Em relação aos pacientes com COVID-19 subagudo, poucos foram os pacientes que realizaram o segundo ecocardiograma, o que não permite informações significativas sobre as alterações. De qualquer maneira, entre os pacientes que realizaram o exame, nota-se melhora do tamanho do AE e da FE, não podendo estabelecer significância dessas alterações pelo tamanho da amostra. Dessas, a mais significativa foi a mudança da FE de um dos pacientes, que apresentou melhora de 29% para 46%. As demais alterações não foram relevantes.

7. DISCUSSÃO

Nosso estudo, avaliou as alterações ecocardiográficas e eletrocardiográficas em pacientes com COVID-19 subagudo e COVID-19 longo e não evidenciou alterações relevantes na população do estudo em geral, nem entre os grupos, demonstrando que a permanência desses sintomas nessa população provavelmente não tem correlação com alterações do sistema cardiovascular.

No nosso trabalho, os sintomas mais comumente observados foram a dispneia, fadiga e dor torácica, compatível com os estudos prévios(8,10,37). Uma das explicações para a permanência desses sintomas nos pacientes com COVID-19 longo era o acometimento cardíaco, o que não foi demonstrado no nosso estudo. Ovrebotten et al e Catena et al já sugeriam que não havia alterações ecocardiográficas relevantes no seguimento dos pacientes pós-COVID, mas nosso estudo foi o primeiro a comparar esses dados entre os grupos de COVID-19 subagudo e COVID-19 longo(36,38).

A grande maioria dos estudos que avaliaram as alterações cardiovasculares nos pacientes com COVID-19 foram realizados em um contexto agudo, com dados do internamento ou em seguimentos de curto prazo(6,8,10,15,26). Nesse contexto, o conceito de síndrome pós-COVID começava a ser desenhado, uma vez que o próprio entendimento da fisiopatologia da doença por si só ainda estava em fase de compreensão. Uma vez que os principais sintomas que estão presentes na síndrome pós-COVID (tanto no COVID-19 longo quanto no subagudo) são os mesmos comumente relacionados ao sistema cardiovascular, como dispneia e dor torácica e, uma vez que a infecção pelo vírus pode acometer o sistema cardiovascular, é plausível inferir que esses pacientes tivessem lesões nesse sistema.

Os estudos que avaliaram as alterações ecocardiográficas e que mostraram alterações relevantes, como disfunção de ventrículo direito, de ventrículo esquerdo e hipertensão pulmonar, foram realizados em pacientes hospitalizados pela doença, o que pode justificar

esses achados, já que estes se encontravam na fase inflamatória da doença(35,39). No nosso estudo, os pacientes realizaram o exame cerca de 5 meses após a infecção, o que permite avaliar o comprometimento cardíaco causado pelo SARS-CoV-2 fora do quadro agudo e, portanto, fora do contexto da cascata inflamatória, não tendo demonstrado alterações relevantes em relação ao esperado pela população em geral.

Outro aspecto importante desse estudo é que praticamente todos os pacientes foram internados pela doença. Logo, trata-se de uma população mais grave e, portanto, mais suscetível a desenvolver as complicações da infecção viral.

Ainda sobre os dados encontrados, nota-se que os pacientes classificados como COVID-19 subagudo realizaram o exame mais precocemente que aqueles com COVID-19 longo. Uma possível explicação para esse achado é que muitos pacientes que foram encaminhados para o nosso ambulatório com menos de 12 semanas de sintomas foram classificados como COVID-19 subagudo na primeira consulta, mas não compareceram no retorno, permanecendo com essa classificação ao final do estudo. Já os pacientes de COVID-19 longo já chegaram mais tardiamente ao ambulatório, sendo classificados dessa forma já na primeira consulta. Uma vez que não houve diferença entre os grupos, infere-se que esse período não causou impacto nos achados.

Com relação às alterações encontradas entre os dois ecocardiogramas realizados no seguimento dos pacientes, estas foram de pouca relevância, uma vez que podem ser justificadas até mesmo por alterações comuns inter-observador, já que é um exame operador-dependente. Além disso, o número de exames realizados foi pequeno, o que não permitiu haver relevância estatística. Apesar dessas observações, a melhora encontrada nos exames dos pacientes com COVID-19 subaguda sugere que talvez esse seja o período necessário para a recuperação cardíaca, embora mais estudos sejam necessários para essa afirmação. A miocardite de outras causas virais, na maioria dos casos, também apresenta recuperação após

um período de cerca de 3 meses, o que reforça a hipótese de que os achados de estudos anteriores que citam o acometimento cardiovascular pelo SARS-CoV-2 estejam presentes no período aguda da infecção, mas que evolui para a recuperação miocárdica na evolução, justificando os dados encontrados no nosso estudo(40). Outro dado interessante foi que um dos pacientes com COVID-19 longa apresentou piora da disfunção ventricular ao longo do tempo. Entretanto, essa evolução é encontrada em outros pacientes com insuficiência cardíaca por miocardite viral, independente da etiologia ou de características específicas quem a justifiquem(40).

Por fim, com relação às alterações eletrocardiográficas, essas foram inespecíficas e semelhantes às encontradas na população em geral. Laranjeira et al. já sugeria em seu trabalho que as alterações vistas nesses pacientes não eram relevantes e recomendava que não fossem utilizados dados eletrocardiográficos para estratificar o risco desses pacientes(39). Logo, as alterações vistas não são suficientes para justificar a permanência dos sintomas. Além disso, as alterações citadas nos estudos anteriores, como a arritmia, muito provavelmente estão relacionadas a fase aguda da doença e não possuem correlação com a síndrome pós-COVID-19.

Embora os dados encontrados sejam relevantes, especialmente por ser uma população diferenciada em relação aos trabalhos recentes por se tratar de pacientes previamente mais graves e com bom tempo de seguimento, ainda é uma população pequena para apresentar força estatística suficiente para diferenciar os grupos. Além disso, a principal limitação do estudo foi o acesso dos pacientes aos exames, uma vez que dependiam do sistema de saúde público para o agendamento, o qual tem uma grande demanda. Desse modo, muitos pacientes não conseguiram realizar os exames em tempo hábil para serem avaliados no trabalho.

Um ponto importante a se discutir a partir desses achados é o papel da troponina como critério para a presença de lesão cardíaca aguda. Bavishi et al, ao revisar sobre o tema, referem-se à troponina como um bom marcador de injúria miocárdica pela sua alta sensibilidade e, com base nesse critério, citam uma incidência de até 40% nos pacientes com COVID-19(18). Entretanto, sabe-se que a troponina pode estar aumentada em diversas situações críticas, tais como sepse, doença renal crônica, tromboembolismo pulmonar e hipoxemia, sem que isso necessariamente signifique uma alteração cardiovascular estabelecida(41). Uma vez que a própria infecção pelo SARS-COV-2 pode cursar com essas situações graves, em especial a hipoxemia e, somado aos achados do nosso estudo, é importante levantar um contraponto nas taxas de acometimento cardiovascular pelo vírus relatadas nos estudos anteriores e, portanto, questionar a validade da troponina como marcador isolado de acometimento miocárdico pela doença.

8. CONCLUSÃO

A permanência de sintomas após a infecção pelo COVID-19 descrita como COVID longo traz consigo uma nova preocupação nesse cenário pós vacinação. Desse modo, compreender a natureza desses sintomas é importante no planejamento do manejo desses pacientes. A nossa população estudada, em sua maioria, apresentava os sintomas mais comumente relatados nos estudos prévios de COVID longo, validando, portanto, os achados desse estudo.

Além disso, todos os pacientes foram hospitalizados durante a fase aguda da doença. Logo, trata-se de uma população mais sujeita a encontrar alterações caso estas estivessem presentes. Ainda nesse sentido, diferente dos estudos prévios que avaliaram a presença do acometimento cardiovascular pelo vírus através de exames realizados durante a hospitalização (e, portanto, na fase inflamatória da doença), em nosso estudo os pacientes os fizeram cerca de 5 meses após a infecção, reforçando o seu papel no contexto do COVID longo. Uma vez que não foram evidenciadas alterações ecocardiográficas e eletrocardiográficas relevantes na população estudada, é pertinente considerar que a permanência dos sintomas provavelmente não tem correlação com alterações cardiovasculares eventualmente causadas pelo vírus. Embora, mais estudos sejam necessários para a compreensão da síndrome pós-COVID, nossos achados são os primeiros a sugerir que o acometimento cardiovascular não é a principal causa dos sintomas relatados pelos pacientes com síndrome pós-COVID.

É importante, no entanto, destacar que este estudo foi realizado em uma amostra específica e limitada de pacientes, e é possível que as alterações cardiovasculares possam ocorrer em uma parcela maior da população com síndrome pós-COVID. Portanto, são necessários estudos adicionais em amostras maiores e mais diversas para confirmar esses achados e entender melhor as causas subjacentes da síndrome pós-COVID.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhao YH, Zhao L, Yang XC, Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 22, *Reviews in Cardiovascular Medicine*. IMR Press Limited; 2021. p. 159–65.
2. Todt BC, Szlejf C, Duim E, Linhares AOM, Kogiso D, Varela G, et al. Clinical outcomes and quality of life of COVID-19 survivors: A follow-up of 3 months post hospital discharge. *Respir Med*. 2021 Aug 1;184.
3. <https://covid19.who.int/> [Internet]. 2019. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.
4. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
5. Andrade BS, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, et al. Long-covid and post-covid health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. Vol. 13, *Viruses*. MDPI AG; 2021.
6. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Vol. 26, *Nature Medicine*. Nature Research; 2020. p. 1017–32.
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Vol. 27, *Nature Medicine*. Nature Research; 2021. p. 601–15.
8. Dennis A, Daniel ;, Cuthbertson J, Wootton D, Crooks ; Michael, Gabbay M, et al. Multi-organ impairment and Long COVID: a 1-year prospective, longitudinal cohort study. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.03.18.22272607>
9. Ballering A V., van Zon SKR, olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *The Lancet*. 2022 Aug 6;400(10350):452–61.
10. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. Vol. 11, *Pathogens*. MDPI; 2022.
11. <file:///C:/Users/pbradley/Downloads/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf> [Internet]. 2021. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus.
12. Saloner B, Parish K, Ward JA, Dilauro G, Dolovich S. COVID-19 cases and deaths in federal and state prisons. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 602–3.
13. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.
14. Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00935-2>
15. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;
16. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, inabadi M, Savardashtaki A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers,

- mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. Vol. 19, Expert Review of Anti-Infective Therapy. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 345–57.
17. Abbasi J. The COVID Heart-One Year After SARS-CoV-2 Infection, Patients Have an Array of Increased Cardiovascular Risks. JAMA [Internet]. 2022 Mar 2; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35234824>
 18. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. Vol. 63, Progress in Cardiovascular Diseases. W.B. Saunders; 2020. p. 682–9.
 19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
 20. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. J Am Coll Cardiol. 2020 Aug 4;76(5):533–46.
 21. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. Vol. 58, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 297–310.
 22. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 Nov 1;5(11):1265–73.
 23. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, Green G, Difiori JP, Solomon G, et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease among Professional Athletes with Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. JAMA Cardiol. 2021 Jul 1;6(7):745–52.
 24. Barberato SH, Bruneto EG, Reis GS, de Oliveira PRF, Possamai AF, Silvestre O, et al. Abnormal Echocardiographic Findings in Hospitalized Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Arq Bras Cardiol. 2022;119(2):267–79.
 25. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG de, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. Vol. 35, Journal of Human Hypertension. Springer Nature; 2021. p. 4–11.
 26. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1648–55.
 27. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. JAMA Cardiol. 2020 Nov 1;5(11):1281–5.
 28. Hartmann C, Miggiolaro AFR dos S, Motta J da S, Baena Carstens L, Busatta Vaz De Paula C, Fagundes Grobe S, et al. The Pathogenesis of COVID-19 Myocardial Injury: An Immunohistochemical Study of Postmortem Biopsies. Front Immunol. 2021 Nov 5;12.
 29. Ramasamy S, Subbian S. Critical determinants of cytokine storm and type i interferon response in COVID-19 pathogenesis. Clin Microbiol Rev. 2021 Jul 1;34(3).
 30. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022. Arq Bras Cardiol. 2022 Jul 1;119(1):143–211.
 31. Chang WT, Toh HS, Liao C te, Yu WL. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. Vol. 361, American Journal of the Medical Sciences. Elsevier B.V.; 2021. p. 14–22.

32. COVID-19 survivors may exhibit deterioration in frontal plane QRS-T angle and other electrocardiogram parameters.
33. Ceriani E, Marceca A, Lanfranchi A, De Vita S, Schiavon R, Casella F, et al. Early echocardiographic findings in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia: a prospective, single center study. *Intern Emerg Med*. 2021 Nov 1;16(8):2173–80.
34. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):342–53.
35. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep 1;21(9):949–58.
36. Catena C, Colussi G, Bulfone L, Da Porto A, Tascini C, Sechi LA. Echocardiographic Comparison of COVID-19 Patients with or without Prior Biochemical Evidence of Cardiac Injury after Recovery. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2021 Feb 1;34(2):193–5.
37. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Vol. 27, *Nature Medicine*. Nature Research; 2021. p. 601–15.
38. Øvrebotten T, Myhre P, Grimsmo J, Mecinaj A, Trebinjac D, Nossen MB, et al. Changes in cardiac structure and function from 3 to 12 months after hospitalization for COVID-19. *Clin Cardiol*. 2022 Oct 1;45(10):1044–52.
39. Laranjeira TA, Menezes AS. A Systematic Review of Post-COVID Electrocardiographic Changes in Young Athletes. *Cureus*. 2022 Nov 23;
40. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: Aetiology, diagnosis and management. Vol. 21, *Clinical Medicine*, Journal of the Royal College of Physicians of London. Royal College of Physicians; 2021. p. E505–10.
41. Chauin A. The main causes and mechanisms of increase in cardiac troponin concentrations other than acute myocardial infarction (Part 1): Physical exertion, inflammatory heart disease, pulmonary embolism, renal failure, sepsis. Vol. 17, *Vascular Health and Risk Management*. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 601–17.

ANEXOS

Anexo 1. Parecer da comissão nacional de ética em pesquisa

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA	
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: COVID19
Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes atendidos em Curitiba-PR
Pesquisador: Cristina Pellegrino Baena
Área Temática: A critério do CEP
Versão: 7
CAAE: 30188020.7.1001.0020
Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.108.267

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1581128_E2.pdf de 22/06/2020) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

O vírus SARS-COV-2 (antigamente denominado 2019-nCoV) emergiu no último bimestre de 2019, se espalhando rapidamente pelo continente asiático e posteriormente pelo continente europeu. Até o dia dezoito de março de dois mil e vinte registrou-se um total de 191.127 casos confirmados dos quais 7.807 foram a óbito (1). Tendo em vista a importância dessa pandemia no cenário mundial diversos tratamentos têm sido testados pelo mundo. A doença foi reportada inicialmente em Wuhan, na província de Hubei, China. O surto foi identificado como uma série de casos de pneumonia por um patógeno até então não identificado, com sintomas clínicos de febre, tosse seca, dispneia, dor de cabeça e pneumonia. Nesta série, muitos pacientes evoluíram para insuficiência respiratória devido à lesão alveolar e óbito (2). Embora haja um número surpreendente de estudos clínicos para tratamento e vacinas, ainda não se tem evidência robusta sobre linhas de terapia ou prevenção. Até o momento a medicação mais usada é a hidroxicloroquina que mostrou, in vitro e in vivo, potencial na redução do ciclo viral e da

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar	
Bairro: Asa Norte	CEP: 70.719-040
UF: DF	Município: BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877	E-mail: conep@saude.gov.br

Anexo 2. Ficha ambulatorial utilizada na V0 e na V2

AVALIAÇÃO PÓS-COVID-19: 1º CONSULTA (V0)

IDENTIFICAÇÃO

Data da consulta:
Nome do Paciente:
Idade:
Data de nascimento:
Profissão:
Vacinação COVID (doses/qual vacina/quando):

HISTÓRIA PRÉVIA (ANTES DO COVID)

HMP:
Eventos cardiovasculares prévios:
História de doença trombótica:
História de doença pneumológica:
Uso de ODP (OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR), CPAP:
MUC:
Alergias:
Cirurgias prévias:
Internações prévias:
Tabagismo:
Etilismo:
HMF:
Exposições (mofo, pássaros):

HISTÓRIA DA COVID-19

Data do início dos sintomas:
Data do exame confirmatório:
Qual exame confirmatório:
Principais sintomas:
Data de internação hospitalar:
Internação em UTI (sim/não?):
Quantos dias na UTI:
Suportes utilizados na UTI (VNI/IOT/TQT):
Complicações:
Exames laboratoriais importantes do internamento:

Exame de imagem do internamento:
Data da alta hospitalar:
Algun habitante da mesma residência com COVID (sim/não):
Quantos habitantes da mesma residência com COVID:

SINTOMAS PÓS-COVID-19- SINTOMAS ATUAIS

1) DOMÍNIO NEURO-COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Alteração da visão:
Alteração do paladar:
Alteração do olfato:
Alteração motora:
Alteração de sensibilidade:
Alteração da marcha:
Parestesia/formigamento:
Sensação Subjetiva de Fraqueza Muscular (localização e padrão):
Prejuízo à Memória de Curto Prazo:
Prejuízo à Memória de Longo Prazo:
Prejuízo à Velocidade do Pensamento:
Prejuízo à Concentração Voluntária:
Padrão do sono (insônia- caracterizar):
Triagem para Apneia Obstrutiva do Sono:

- Você ronca alto?
- Você frequentemente sente-se cansado, fatigado ou sonolento durante o dia?
- Alguém já observou você parar de respirar ou engasgando/sufocando durante o sono?

2) DOMÍNIO CARDIOVASCULAR

Classe funcional:
Dor torácica (tipo, frequência, quando):
Palpitação (quanto, frequência, quando):
Síncope (quando, frequência, quando):
Ortopneia:
Dispneia paroxística noturna:
Dor em membros inferiores (quando, frequência, quando):

3) DOMÍNIO RESPIRATÓRIO

Sintomas de via aérea superior (anosmia, coriza, rouquidão):
Dispneia (mMRC):

mMRC 0	Falta de ar aos grandes esforços.
mMRC 1	Falta de ar ao andar rápido ou subir colina.
mMRC 2	Ando mais devagar que pessoas da minha idade devido à falta de ar; ou quando caminho no plano, no próprio passo, paro para respirar.
mMRC 3	Após andar 100 metros ou alguns minutos no plano, paro para respirar.
mMRC 4	Sinto muita falta de ar que me impede de sair de casa ou me vestir.

FONTE: Adaptado de MAHLER et al,1988.

Tosse:

Expectoração:

Sibilância:

Paroxismos respiratórios:

Uso de ODP (OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR), CPAP:

4) DOMÍNIO GASTROINTESTINAL

Alteração do peso:

Alterações na alimentação:

Sintomas de DRGE (pirose, regurgitação):

Hábito intestinal:

Alterações nas fezes:

5) OUTROS DOMÍNIOS

Alterações da pele e fâneros:

Febre:

ESCALA DE FADIGA DE CHALDER VERSÃO BRASILEIRA

EXEMPLO: Agora vou fazer algumas séries de perguntas que comparam como você se sente agora com o que você sentia ANTES do COVID. Você deve responder com: Menos que de costume/Como de costume/Mais que de costume/Muito mais que de costume.

P) Quando comparado com antes do COVID/internamento, agora você tem problemas de cansaço ou fraqueza?

*R: Tenho **Menos que de costume/Como de costume/Mais que de costume/Muito mais que de costume** quando comparado com antes do COVID/internamento.*

1. Você tem problema de cansaço ou fraqueza?
2. Você precisa descansar mais?
3. Você se sente sonolento?

4. Você tem dificuldade para começar suas atividades?
5. Você sente falta de energia?
6. Você está com pouca força muscular?
7. Você se sente fraco?
8. Você tem dificuldade para se concentrar?
9. Você troca as palavras sem querer quando está falando?
10. Você acha difícil encontrar as palavras certas?
11. Como está sua memória?

FONTE: Adaptado de CHO et al., 2007.

ABBREVIATED MENTAL TEST SCORE VERSÃO BRASILEIRA
(AVALIAÇÃO DE NÍVEL DE CONSCIÊNCIA E TRIAGEM DE DELIRIUM)

Solicitar para o paciente relatar os seguintes itens. Notificar acertos e erros. Resultados abaixo de 7 pontos são considerados como alterados.

1. Idade
2. Hora (aproximada)
3. Endereço para evocação ao fim do teste: Rua Oeste, número 42
4. Ano
5. Nome do hospital
6. Reconhecimento de duas pessoas (ex. médico e enfermeiro)
7. Data de Nascimento
8. Escolher um dos itens abaixo:
 - 8A) Qual o Dia da Independência do Brasil?
 - 8B) Qual o ano do descobrimento do Brasil?
 - 8C) Quem descobriu o Brasil?
 - 8D) Quem foi o presidente da república que construiu Brasília?
9. Nome do presidente atual
10. Contar de trás para frente a partir do 20 até o 1
11. Solicitar ao paciente a repetição do endereço da pergunta 3

FONTE: Adaptado de RITTER et al., 2018.

EXAME FÍSICO

1) DOMÍNIO NEURO-COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Avaliação de marcha:

Avaliação global de força (graduar cada compartimento/preencher tabela):

Rotação da cabeça/pescoço			
Flexão/extensão cabeça/pescoço			
LADO DIREITO		LADO ESQUERDO	
Mão (flex/ext)		Mão (flex/ext)	
Dedos		Dedos	
Antebraço		Antebraço	
Braço		Braço	
Ombro		Ombro	
Dedos do pé		Dedos do pé	
Pé		Pé	
Perna		Perna	
Coxa		Coxa	

2) DOMÍNIO CARDIOVASCULAR

Pressão arterial em MSE:

Pressão arterial em MSD:

FC:

Avaliação de jugular:

Ausculata cardíaca:

Avaliação de pulsos periféricos:

Avaliação de edema:

3) DOMÍNIO RESPIRATÓRIO

Avaliação nasal:

Avaliação da cavidade oral:

Avaliação pulmonar:

FR:

SpO2 em repouso:

SpO2 em esforço (após teste to sit-to-stand):

Teste sit-to-stand (contar quantas vezes o paciente levanta e senta em 1 MINUTO):

Hipocratismo digital:

4) DOMÍNIO GASTROINTESTINAL-PONDERAL

Altura:

IMC:

Circunferência cervical:

Circunferência abdominal:

Avaliação abdominal:

Peso:

AVALIAÇÃO PÓS-COVID-19: 2º CONSULTA (V2)

IDENTIFICAÇÃO

Data da consulta ATUAL:

Número da consulta ATUAL:

Nome do Paciente:

Sexo biológico:

Idade:

Data de nascimento:

Profissão:

Medicamentos em uso ATUALMENTE:

Vacinação COVID (doses/qual vacina/quando):

1. Revisar prontuário da primeira consulta de POS -COVID

- a. Há quanto tempo foi a infecção?
- b. Quais foram os primeiros sintomas?
- c. Procurar quais sintomas o paciente apresentava (conforme os seguintes domínios)
 - i. Visão
 - ii. Paladar/olfato
 - iii. Sensibilidade
 - iv. Memória
 - v. Fraqueza muscular
 - vi. Padrão do sono
 - vii. Cardiovascular
 - viii. Respiratório
 - ix. Gastrointestinal
 - x. Pele/fâneros
 - xi. febre
- d. Qual o tratamento proposto na última consulta
 - i. Encaminhamentos
 - ii. Terapias
 - iii. medicação)
- e. Comorbidades

PRINCIPAIS 3 DEMANDAS DO PACIENTE PARA ESTA CONSULTA:

1)

2)

3)

ALGUM SINTOMA INÉDITO EM RELAÇÃO A CONSULTA ANTERIOR? SE SIM, QUAL? (COLETE TODOS OS DADOS)

1) Desde a sua última consulta no dia...., teve algum mal-estar que necessitou ir ao médico ou UBS?

2) Se sim, onde foi atendido? Qual foi o diagnóstico e a conduta?

3) Hoje o senhor (a) se sente melhor do que na sua última consulta?

4) O quê melhorou?

5) Sente algum sintoma persistente? Quais?

6) O senhor(a) foi vacinado? Se sim, com qual vacina? Quantas doses? Quando?

7) Quando o senhor(a) foi diagnosticado com COVID, houve algum outro morador de sua casa com o mesmo diagnóstico? Se sim, houve algum falecimento de moradores da casa pelo COVID?

8) O senhor(a) trabalhava antes do internamento pelo COVID? E agora, voltou a trabalhar?

9) Como você considera sua qualidade de vida após o internamento do COVID, em comparação com antes do internamento? (oferecer as alternativas como resposta)

- a. Muito pior
- b. Pior
- c. Igual
- d. Melhor
- e. Muito melhor

SINTOMAS PÓS-COVID-19- SINTOMAS ATUAIS

1) DOMÍNIO NEURO-COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Alteração da visão:

Alteração do paladar:

Alteração do olfato:

Alteração motora:

Alteração de sensibilidade:

Alteração da marcha:

Parestesia/formigamento:

Sensação Subjetiva de Fraqueza Muscular (localização e padrão):

Prejuízo à Memória de Curto Prazo:

Prejuízo à Memória de Longo Prazo:

Prejuízo à Velocidade do Pensamento:

Prejuízo à Concentração Voluntária:

Padrão do sono (insônia- caracterizar):

Triagem para Apneia Obstrutiva do Sono:

- Você ronca alto?
- Você frequentemente sente-se cansado, fatigado ou sonolento durante o dia?
- Alguém já observou você parar de respirar ou engasgando/sufocando durante o sono?

2) DOMÍNIO CARDIOVASCULAR

Classe funcional:

Dor torácica (tipo, frequência, quando):

Palpitação (quanto, frequência, quando):

Síncope (quando, frequência, quando):

Ortopneia:

Dispneia paroxística noturna:

Dor em membros inferiores (quando, frequência, quando):

3) DOMÍNIO RESPIRATÓRIO

Sintomas de via aérea superior (anosmia, coriza, rouquidão):

Dispneia (mMRC):

mMRC 0	Falta de ar aos grandes esforços.
mMRC 1	Falta de ar ao andar rápido ou subir colina.
mMRC 2	Ando mais devagar que pessoas da minha idade devido à falta de ar; ou quando caminho no plano, no próprio passo, paro para respirar.
mMRC 3	Após andar 100 metros ou alguns minutos no plano, paro para respirar.
mMRC 4	Sinto muita falta de ar que me impede de sair de casa ou me vestir.

FONTE: Adaptado de MAHLER et al,1988.

Tosse:

Expectoração:

Sibilância:

Paroxismos respiratórios:

Uso de ODP (OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR), CPAP:

4) DOMÍNIO GASTROINTESTINAL

Alteração do peso:

Alterações na alimentação:

Sintomas de DRGE (pirose, regurgitação):

Hábito intestinal:

Alterações nas fezes:

5) OUTROS DOMÍNIOS

Alterações da pele e fâneros:

Febre:

ESCALA DE FADIGA DE CHALDER VERSÃO BRASILEIRA

EXEMPLO: Agora vou fazer algumas sérias de perguntas que comparam como você se sente agora com o que você sentia ANTES do COVID. Você deve responder com: Menos que de costume/Como de costume/Mais que de costume/Muito mais que de costume.

P) Quando comparado com antes do COVID/internamento, agora você tem problemas de cansaço ou fraqueza?

*R: Tenho **Menos que de costume/Como de costume/Mais que de costume/Muito mais que de costume** quando comparado com antes do COVID/internamento.*

12. Você tem problema de cansaço ou fraqueza?

13. Você precisa descansar mais?

14. Você se sente sonolento?

15. Você tem dificuldade para começar suas atividades?

16. Você sente falta de energia?

17. Você está com pouca força muscular?

18. Você se sente fraco?

19. Você tem dificuldade para se concentrar?

20. Você troca as palavras sem querer quando está falando?

21. Você acha difícil encontrar as palavras certas?

22. Como está sua memória?

**ABBREVIATED MENTAL TEST SCORE VERSÃO BRASILEIRA
(AVALIAÇÃO DE NÍVEL DE CONSCIÊNCIA E TRIAGEM DE DELIRIUM)**

Solicitar para o paciente relatar os seguintes itens. Notificar acertos e erros. Resultados abaixo de 7 pontos são considerados como alterados.

9. Idade

10. Hora (aproximada)

11. Endereço para evocação ao fim do teste: Rua Oeste, número 42

12. Ano

13. Nome do hospital

14. Reconhecimento de duas pessoas (ex. médico e enfermeiro)

15. Data de Nascimento

16. Escolher um dos itens abaixo:

- 8A) Qual o Dia da Independência do Brasil?
- 8B) Qual o ano do descobrimento do Brasil?
- 8C) Quem descobriu o Brasil?
- 8D) Quem foi o presidente da república que construiu Brasília?

12. Nome do presidente atual

13. Contar de trás para frente a partir do 20 até o 1

14. Solicitar ao paciente a repetição do endereço da pergunta 3

FONTE: Adaptado de RITTER et al., 2018.

EXAME FÍSICO

1) DOMÍNIO NEURO-COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Avaliação de marcha:

Avaliação global de força (graduar cada compartimento/preencher tabela):

Rotação da cabeça/pescoço	
Flexão/extensão cabeça/pescoço	
LADO DIREITO	LADO ESQUERDO

Mão (flex/ext)		Mão (flex/ext)	
Dedos		Dedos	
Antebraço		Antebraço	
Braço		Braço	
Ombro		Ombro	
Dedos do pé		Dedos do pé	
Pé		Pé	
Perna		Perna	
Coxa		Coxa	

2) DOMÍNIO CARDIOVASCULAR

Pressão arterial em MSE:

Pressão arterial em MSD:

FC:

Avaliação de jugular:

Ausculata cardíaca:

Avaliação de pulsos periféricos:

Avaliação de edema:

3) DOMÍNIO RESPIRATÓRIO

Avaliação nasal:

Avaliação da cavidade oral:

Avaliação pulmonar:

FR:

SpO2 em repouso:

SpO2 em esforço (após teste to sit-to-stand):

Teste sit-to-stand (contar quantas vezes o paciente levanta e senta em 1 MINUTO):

Hipocratismo digital:

4) DOMÍNIO GASTROINTESTINAL-PONDERAL

Altura:

IMC:

Circunferência cervical:

Circunferência abdominal:

Avaliação abdominal:

Peso:

Anexo 3. Artigo enviado à revista médica para publicação

**SÍNDROME PÓS COVID-19 E DOENÇA CARDIOVASCULAR –SEGUIMENTO
AMBULATORIAL PÓS ALTA HOSPITALAR**

**POST COVID-19 SYNDROME AND CARDIOVASCULAR DISEASE –
AMBULATORY FOLLOW-UP AFTER HOSPITAL DISCHARGE**

SÍNDROME PÓS COVID-19 E DOENÇA CARDIOVASCULAR

POST COVID-19 SYNDROME AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Autores: Ana Karyn Ehrenfried de Freitas, Bruna de Freitas Brazzolotto, Rebecca Saray Marchesini Stival, Ariele Barreto Haagsma, Dayane Mayumi Miyasaki, Rafaella Stradiotto Bernardelli, Cristina Pellegrino Baena

Descritores: covid-19; covid longa; doenças cardiovasculares

Resumo

Fundamento: A COVID-19 impactou o mundo com milhares de mortes e pacientes infectados. Durante a fase aguda, houve maior predisposição à eventos cardiovasculares. A permanência de sintomas foi descrita como síndrome pós-COVID. Como alterações cardiovasculares podem se correlacionar com esses sintomas, avaliar essa possibilidade tornam-se relevantes. **Objetivo:** avaliar as características clínicas e exames cardiovasculares de pacientes com síndrome pós-COVID-19 para identificar acometimento cardiovascular pela doença. **Metodologia:** estudo prospectivo e observacional que avaliou ambulatorialmente pacientes com síndrome pós-COVID-19. Foram avaliados dados clínicos, eletrocardiograma e ecocardiograma. Os pacientes foram categorizados em covid longo (permanência de sintomas após 12 semanas da infecção) e covid sub-aguda (permanência de sintomas após 4 a 12 semanas, com resolução após). **Resultados:** Foram avaliados 81 pacientes, dos quais 51% eram homens e idade média de 53 anos. Dos achados eletrocardiográficos, os mais relevantes nos grupos de COVID-19 subagudo ($n = 21$) e COVID-19 longo ($n = 54$), foram: arritmia em 9,5% x 7,4%, sobrecarga atrial esquerda em 4,8% x 3,7% e alteração de repolarização em 20% x 28,3%, respectivamente ($p > 0,05$ para todos). Dos achados ecocardiográficos, os mais relevantes nos grupos de COVID-19 subagudo ($n = 22$) e COVID-19 longo ($n = 49$) foram aumento de átrio esquerdo (26,1% x 26,5%); disfunção ventricular em 8,7% x 4,1% e aumento da pressão pulmonar em 75% x 57,1% respectivamente, com $p > 0,05$ para todos. **Conclusão:** como não foram encontradas alterações significativas, esses achados sugerem que o acometimento cardiovascular não é a causa dos sintomas da síndrome pós-COVID.

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 surgiu em 2019 na China e causou um enorme impacto mundial com mais de 6 milhões de mortes e cerca de 600 milhões de sobreviventes(1). Embora os sintomas respiratórios sejam os mais comuns, atualmente sabe-se que essa doença é muito mais que uma síndrome respiratória (2–4). Há evidências de que o vírus pode afetar múltiplos órgãos, incluindo o sistema cardiovascular (4,5).

Apesar da diminuição no número de casos, especialmente de casos graves da doença, cerca de 72% dos pacientes permanecem sintomáticos após a fase aguda da infecção(6). Neste contexto é que surge o conceito de síndrome pós-COVID(7). Nesses casos, os sintomas mais comumente relatados são dispneia, fadiga, tosse, anosmia, ageusia, dores articulares e diminuição da qualidade de vida (6,8,9). Entretanto, a natureza desses sintomas ainda não é clara. Uma vez que muitos desses sintomas estão comumente associados às doenças cardiovasculares, a hipótese de que as alterações nesse sistema fazem parte da fisiopatologia da síndrome é razoável.

Parte dessa hipótese surge a partir de estudos que sugeriram a presença de lesão cardíaca aguda devido a alteração da troponina, ocorrida em cerca de 12 a 40% da amostra, a depender do critério utilizado pelo estudo(10–12). Os mecanismos propostos desse acometimento são toxicidade viral direta, lesão endotelial, trombose associada a inflamação, desregulação da resposta imune (também chamada de “tempestade de citocinas”) e desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)(4,13). E as complicações cardiovasculares mais descritas nesses estudos são a miocardite, arritmias, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca (10,14).

Buscando avaliar essas complicações, alguns estudos se propuseram a investigar esses pacientes com eletrocardiograma e ecocardiograma (10,14–17). Entretanto, embora algumas alterações tenham sido descritas, os estudos foram bastante discrepantes entre

si(18). Além disso, todas essas avaliações foram realizadas durante a fase aguda da doença. Logo, avaliar a presença de alterações cardiovasculares em pacientes com síndrome pós-COVID se torna essencial na tentativa de compreender a natureza dos sintomas apresentados. Para tanto, nosso estudo tem como objetivo avaliar as características clínicas e exames de eletrocardiograma e ecocardiograma dessa população em seguimento ambulatorial para tentar identificar achados relevantes para o quadro.

2. MÉTODOS

População do estudo

Foram incluídos 117 pacientes em acompanhamento no ambulatório criado para atendimento exclusivo de pacientes após a infecção aguda pelo COVID-19. Este incluía tanto pacientes que obtiveram alta hospitalar de um internamento por causa confirmada de SARS-CoV-2 pelo método PCR-RT e que receberam alta por melhora clínica desde Abril/2020 nos hospitais públicos da região do Paraná como também pacientes encaminhados das Unidades Básicas de Saúde da mesma região que foram confirmados com a forma aguda de COVID-19. Em ambos os casos, os pacientes permaneceram sintomáticos. Destes, foram excluídos 36 casos que não apresentavam dados de nenhum eletrocardiograma ou ecocardiograma.

O projeto guarda-chuva tem parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisa (CEP) e do comitê de ética nacional em pesquisa (CONEP) sob número: 4.108.267. Antes de qualquer procedimento a ser realizado com o participante do estudo, foi coletada a assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Variáveis clínicas e laboratoriais

Os pacientes foram avaliados no ambulatório em duas consultas consecutivas, separadas entre si por 6 meses. A primeira consulta era utilizada como triagem dos pacientes elegíveis e considerada já o dia 0 do nosso estudo (dia 0/baseline). Nesta era realizada coleta do histórico médico, exame físico completo, coleta de exames laboratoriais e avaliação de eletrocardiograma e ecocardiograma, caso o paciente já tivesse disponível na ocasião da consulta (Figura 1).

Na visita presencial de seis meses (V2), foi realizado novamente exame físico completo, coleta de eventos adversos e avaliação dos exames laboratoriais, eletrocardiograma e ecocardiogramas solicitados, quando já disponíveis.

Dentre os dados sociodemográficos, foram coletados: idade, sexo e profissão. Em relação às demais variáveis clínicas, foram coletados: comorbidades, medicamentos de uso contínuo e vacinação contra o COVID-19.

Também foram questionados sobre a infecção aguda pelo COVID-19, reportando sobre sintomas agudos, internamento hospitalar, internamento em unidade de terapia intensiva, uso de oxigenação suplementar (cânula nasal, ventilação mecânica não invasiva, intubação orotraqueal e traqueostomia) e complicações durante o internamento.

Sobre o período pós alta hospitalar, os pacientes foram questionados sobre as seguintes possíveis sintomas remanescentes: alteração na visão, alteração no paladar, alteração no olfato, dispneia, dispneia paroxística noturna, ortopneia, fadiga, palpitações, tosse, expectoração, dores em membros inferiores, dor torácica, edema em membros inferiores, síncope, sibilância e uso de oxigênio suplementar domiciliar.

Ainda mais, foram coletados os dados referentes aos diagnósticos dados para os pacientes durante a consulta e condutas médicas. Todas as variáveis, exceto sociodemográficas, foram coletadas tanto na primeira quanto na segunda consulta.

Os exames laboratoriais padrões solicitados para todos os pacientes que acompanharam no ambulatório acadêmico de síndrome pós-COVID-19 foram: glicemia capilar; uréia; creatinina; sódio; potássio; hemograma completo; hemoglobina glicada; hormônio estimulador de tireotrofina (TSH); albumina; proteína C reativa; troponina; perfil lipídico; d-dímero.

Variáveis de eletrocardiograma e ecocardiograma

Foram coletados os dados de eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma realizados previamente a primeira consulta presencial (V1), bem como solicitado novo ECG e ecocardiograma para acompanhamento para a segunda consulta presencial (V2), sendo esses realizados sempre pela mesma equipe de ecocardiografistas.

Para avaliação do ECG foram considerados relevantes os seguintes dados: ritmo, presença de bloqueio de ramo direito ou esquerdo, sinais de sobrecarga de câmaras e sinais sugestivos de isquemia (área inativa, alteração do segmento ST e de onda T).

Para avaliação do ecocardiograma, as variáveis avaliadas foram: tamanho e volume de átrio esquerdo (AE), tamanho de septo e parede posterior, fração de ejeção (FE), pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP), função do ventrículo direito (TAPSE), presença de insuficiência mitral (IMi) e tricúspide (ITri) e presença de disfunção diastólica. Com relação aos dados ecocardiográficos, foram considerados alterados os dados de acordo com os seguintes critérios:

- AE > 40mm
- Volume do AE > 34ml/m²
- FE < 40%
- PSAP > 25mmHg
- TAPSE < 16mm

Categorização dos pacientes

Todos os pacientes atendidos no ambulatório apresentaram pelo menos um sintoma que não poderia ser explicado por outro diagnóstico. Uma vez que se mantinham sintomáticos, eles foram categorizados em dois grupos, de acordo com o tempo de duração dos sintomas, em COVID subaguda ou longa, de acordo com a classificação proposta pela NICE (National Institute for Health and Care Excellence) como descrito a seguir(19). Devido à baixa adesão de pacientes a partir do segundo retorno, a categorização dos pacientes entre COVID subagudo e COVID longo foi realizada da seguinte forma:

- Pacientes que foram diagnosticados com COVID longo desde a primeira consulta, ou seja, já apresentavam os sintomas há mais de 12 semanas, foram categorizados como tal e as informações utilizadas para a análise foram retiradas da primeira consulta feita (quando já tinha o diagnóstico de COVID longo);
- Pacientes que foram diagnosticados com COVID subaguda na primeira consulta e apresentaram melhora dos sintomas no retorno ambulatorial ou não compareceram ao retorno ambulatorial foram categorizados como COVID subaguda. As informações utilizadas para a análise foram retiradas da primeira consulta feita (quando estes apresentavam COVID subagudo);
- Pacientes que foram diagnosticados com COVID subagudo na primeira consulta, porém os sintomas persistiram, resultando no diagnóstico de COVID longo na segunda consulta foram categorizados como COVID longo. As informações utilizadas para a análise foram retiradas da segunda consulta quando o diagnóstico de COVID longo foi realizado.

Análise Estatística

O teste de Qui-quadrado e o exato de Fisher foram utilizados para comparar a proporção das características entre os grupos COVID-19 subagudo e COVID-19 longo. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal dos dados foram comparadas entre os grupos COVID-19 subagudo e COVID-19 longo pelo teste t de student para amostras independentes e as que não apresentaram distribuição normal foram comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Withney.

Comparação dos resultados das variáveis dicotômicas do 1º e do 2º do ecocardiograma foi realizado pelo teste de McNemar. Já a comparação dos dois exames quando às variáveis quantitativas foram realizadas por meio do teste t de student para amostras pareadas quando ambas apresentavam distribuição normal dos dados, e pelo teste não paramétrico de Wilcoxon quando a normalidade não foi alcançada.

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram organizados em planilha Excel® e analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.28.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Limitações do estudo

O estudo enfrentou desafios devido ao ambulatório do SUS ser focado na assistência aos pacientes, não na coleta de dados. A dependência do agendamento, portanto, resultou em demora nos retornos e exames, devido à alta demanda, deixando vários pacientes na fila. Além disso, o sistema hospitalar perdeu dados devido a instabilidade durante o estudo.

RESULTADOS

Foram avaliados 81 pacientes com idade média de 53 ± 13 anos, dos quais 49 (60,5%) eram do sexo feminino. Desses, 66 (81,5%) tinham dados tanto de eletro, quanto de ecocardiograma, 9 (11,1%) tinham dados apenas de eletrocardiograma e 6 (7,4%) apenas de

ecocardiograma. Além disso, 24 (29,6%) eram COVID-19 subagudo e 57 (70,4%) COVID-19 longo. Os dados clínicos e epidemiológicos mais relevantes do ponto de vista cardiovascular estão resumidos na tabela abaixo (tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização da amostra e comparativa entres os grupos

Variáveis	Total		COVID-19 subagudo		COVID-19 longo		Valor de p
	n válido	Resultado*	n válido	Resultado*	n válido	Resultado*	
Idade	81	53 ± 13; 56 (43 - 62)	24	58 ± 12; 61 (54 - 68)	57	51 ± 13; 52 (43 - 61)	0,026
Sexo feminino	81	49 (60,5%)	24	15 (62,5%)	57	34 (59,6%)	1
IAM prévio	81	4 (4,9%)	24	1 (4,2%)	57	3 (5,3%)	1
AVE prévio	81	2 (2,5%)	24	0 (0%)	57	2 (3,5%)	1
DAC	81	10 (12,3%)	24	4 (16,7%)	57	6 (10,5%)	0,472
IC	81	18 (22,2%)	24	5 (20,8%)	57	13 (22,8%)	1
Miocardiopatia	80	2 (2,5%)	23	0 (0%)	57	2 (3,5%)	1
FA	81	1 (1,2%)	24	0 (0%)	57	1 (1,8%)	1
Outras arritmias	81	3 (3,7%)	24	1 (4,2%)	57	2 (3,5%)	1
Dislipidemia	81	30 (37%)	24	8 (33,3%)	57	22 (38,6%)	0,802
DM	81	22 (27,2%)	24	6 (25%)	57	16 (28,1%)	1
HAS	81	54 (66,7%)	24	15 (62,5%)	57	39 (68,4%)	0,615
TEP prévio	81	2 (2,5%)	24	2 (8,3%)	57	0 (0%)	0,085
TVP prévio	81	8 (9,9%)	24	4 (16,7%)	57	4 (7%)	0,228
Asma	81	5 (6,2%)	24	2 (8,3%)	57	3 (5,3%)	0,630
Bronquite	81	0 (0%)	24	0 (0%)	57	0 (0%)	
DPOC	81	5 (6,2%)	24	2 (8,3%)	57	3 (5,3%)	0,630
Uso de O2 domiciliar	81	0 (0%)	24	0 (0%)	57	0 (0%)	
Tabagismo	81		24		57		0,774
Nunca fumou		52 (64,2%)		14 (58,3%)		38 (66,7%)	
Fumante atual		3 (3,7%)		1 (4,2%)		2 (3,5%)	
Ex-fumante		26 (32,1%)		9 (37,5%)		17 (29,8%)	
Hospitalização pela COVID-19	81	77 (95,1%)	24	24 (100%)	57	53 (93%)	0,313
Internamento em UTI pela COVID-19	81	59 (72,8%)	24	14 (58,3%)	57	45 (78,9%)	0,099
Tempo de permanência na UTI (dias)	72	7 ± 10; 4 (0 - 11)	21	5 ± 6; 3 (0 - 10)	51	8 ± 11; 6 (1 - 11)	0,021 ^ε
Uso de VNI	77	43 (55,8%)	24	8 (33,3%)	53	35 (66%)	0,013
Uso de VMI	77	16 (20,8%)	24	3 (12,5%)	53	13 (24,5%)	0,364
Traqueostomia	77	4 (5,2%)	24	0 (0%)	53	4 (7,5%)	0,304
Reinternamento	72	3 (4,2%)	23	1 (4,3%)	49	2 (4,1%)	1
Dor torácica (1ª consulta)	81	20 (24,7%)	24	6 (25%)	57	14 (24,6%)	1
Palpitação (1ª consulta)	81	16 (19,8%)	24	3 (12,5%)	57	13 (22,8%)	0,370
Síncope (1ª consulta)	81	3 (3,7%)	24	2 (8,3%)	57	1 (1,8%)	0,208
Ortopneia (1ª consulta)	81	11 (13,6%)	24	5 (20,8%)	57	6 (10,5%)	0,208
Dispneia paroxística noturna (1ª consulta)	81	10 (12,3%)	24	4 (16,7%)	57	6 (10,5%)	0,472

Dispneia (1ª consulta)	81	59 (72,8%)	24	18 (75%)	57	41 (71,9%)	1
Fadiga (1ª consulta)	81	46 (56,8%)	24	15 (62,5%)	57	31 (54,4%)	0,625
PA elevada (1ª consulta)	79	31 (39,2%)	23	6 (26,1%)	23	25 (44,6%)	0,139
FC (1ª consulta)	78	86 ± 16; 83 (75 - 95)	22	87 ± 20; 82 (72 - 104)	56	85 ± 15; 84 (76 - 93)	0,690
Jugular (1ª consulta)	78	0 (0%)	22	0 (0%)	56	0 (0%)	
Edema (1ª consulta)	79	9 (11,4%)	23	3 (13%)	56	6 (10,7%)	0,715
FR (1ª consulta)	76	19 ± 3; 18 (16 - 20)	21	19 ± 3; 20 (17 - 21)	55	19 ± 4; 18 (16 - 20)	0,334
SatO2 em repouso em AA (1ª consulta)	78	95 ± 3; 96 (94 - 97)	23	95 ± 3; 96 (93 - 97)	55	95 ± 3; 96 (94 - 97)	0,346
Hemoglobina	55	14,3 ± 1,3; 14,2 (13,5 - 15,2)	15	14,4 ± 1,1; 14,3 (13,8 - 15,2)	40	14,2 ± 1,4; 14 (13,5 - 15,3)	0,605
Potássio	51	4,6 ± 0,4; 4,6 (4,3 - 4,8)	13	4,6 ± 0,5; 4,7 (4,4 - 4,9)	38	4,5 ± 0,3; 4,6 (4,3 - 4,8)	0,328 [£]
TSH	47	3,49 ± 3,45; 2,59 (1,71 - 3,72)	11	3,01 ± 2,02; 2,59 (1,39 - 3,26)	36	3,64 ± 3,8; 2,58 (1,74 - 3,88)	0,814 [£]
Albumina	31	4,3 ± 0,2; 4,3 (4,2 - 4,4)	7	4,3 ± 0,3; 4,4 (4,1 - 4,6)	24	4,3 ± 0,2; 4,3 (4,2 - 4,4)	0,606 ^{\$}
Proteína C reativa	27	11,31 ± 17,95; 5,9 (2,6 - 10,2)	11	13,26 ± 24,84; 5,9 (2,7 - 10,2)	16	9,97 ± 11,93; 5,45 (1,91 - 12)	0,827 [£]
D-dímero	26	746 ± 1200; 322 (217 - 610)	8	550 ± 566; 316 (230 - 603)	18	833 ± 1400; 322 (217 - 610)	0,892 [£]
Troponina	30	3,1 ± 2,2; 2 (2 - 3,2)	9	4,2 ± 3,4; 2,5 (2 - 3,5)	21	2,6 ± 1,1; 2 (2 - 3)	0,150 [£]
Colesterol total	16	204 ± 65; 201 (179 - 215)	3	222 ± 28; 225 (193 - 249)	13	200 ± 71; 188 (178 - 213)	0,146 [£]
LDL	15	112 ± 30; 117 (104 - 131)	3	135 ± 28; 141 (104 - 160)	12	107 ± 29; 115 (99 - 124)	0,233 [£]
Triglicerídeos	16	297 ± 316; 173 (130 - 364)	3	705 ± 583; 395 (342 - 1377)	13	203 ± 129; 163 (113 - 227)	0,039 [£]
Mortalidade	81	2 (2,5%)	24	2 (8,3%)	57	0 (0%)	0,085

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes pós-COVID-19 em acompanhamento ambulatorial (total: n = 81) e por grupos segundo diagnóstico crônico pós-COVID-19 descrito pelo NICE (n = 81).

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

£ Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

- Não foi realizado teste estatístico de Qui-quadrado dada a baixa frequência esperada de casos.

A maioria dos estudados tinha pelo menos uma comorbidade (81,4%), sendo menor no grupo COVID longo (92,7% vs. 75%, p = 0,024). Hipertensão foi a mais comum (66,7%), sem diferença estatística entre grupos, exceto tendência a mais tromboembolismo pulmonar no subagudo (p = 0,085). Sintomas como dispneia (72,8%) e fadiga (56,8%) não diferiram estatisticamente. Dois pacientes morreram, não relacionado ao COVID. Eletrocardiogramas mostraram poucas alterações e sem diferença entre os grupos.

Com relação ao ecocardiograma, os primeiros exames foram realizados, em média, cerca de 5 meses após o diagnóstico da doença, sendo que os pacientes do grupo COVID-19 subagudo realizaram cerca de 40 dias mais precoce. As alterações encontradas não apresentaram diferenças entre os grupos e não diferem da incidência habitual da população em geral, não sendo possível, portanto, justificar os sintomas encontrados por essas alterações. O único achado que apresentou uma tendência estatística entre os grupos foi insuficiência tricúspide proporcionalmente mais frequente no subagudo. Além disso, a maioria da população apresentou algum grau de hipertensão pulmonar, embora não tenha havido diferença entre os grupos.

Dos 72 pacientes, 8 repetiram o ecocardiograma com discreta alteração no tamanho do átrio esquerdo. Mudanças evolutivas foram mínimas, destacando aumento discreto do átrio esquerdo. No COVID longo, houve aumento do átrio esquerdo em 50%, enquanto no subagudo, melhorias não significativas, exceto um aumento da fração de ejeção de 29% para 46%.

Tabela 2 – Descrição dos resultados do 1º ecocardiograma para a amostra total válida e comparação dos resultados do 1º ecocardiograma entre os grupos COVID-19 subagudo e COVID-19 longo.

Variáveis	Total		COVID-19 subagudo		COVID-19 longo		Valor de p
	N válido	Resultado*	N válido	Resultado*	N válido	Resultado*	
Tempo do diagnóstico até o 1º ECO (em dias)	71	150 ± 109; 141 (80 - 197)	22	121 ± 120; 98 (41 - 168)	49	162 ± 102; 159 (101 - 205)	0,021 [£]
AE (1º Eco)	72	37 ± 5; 37 (33 - 40)	23	37 ± 5; 37 (33 - 40)	49	37 ± 4; 37 (33 - 40)	1 [£]
AE ≥ 40 (1º Eco)	72	19 (26,4%)	23	6 (26,1%)	49	13 (26,5%)	1
S (1º Eco)	72	10 ± 1; 10 (9 - 11)	23	10 ± 1; 10 (9 - 11)	49	10 ± 1; 10 (8 - 10)	0,322 [£]
S ≥ 10 (1º Eco)	72	42 (58,3%)	23	13 (56,5%)	49	29 (59,2%)	1
PP (1º Eco)	72	10 ± 1; 10 (9 - 10)	23	10 ± 2; 10 (8 - 10)	49	10 ± 1; 10 (9 - 10)	0,970 [£]
PP ≥ 10 (1º Eco)	72	40 (55,6%)	23	14 (60,9%)	49	26 (53,1%)	0,616

VES (1º Eco)	72	31 ± 6; 30 (28 - 32)	23	31 ± 8; 29 (27 - 33)	49	31 ± 5; 31 (28 - 32)	0,402 [£]
VED (1º Eco)	72	47 ± 5; 47 (44 - 50)	23	47 ± 6; 45 (43 - 49)	49	48 ± 5; 47 (45 - 51)	0,120 [£]
FE (Teichoz) (1º Eco)	72	62 ± 10; 65 (61 - 68)	23	61 ± 12; 64 (62 - 66)	49	63 ± 8; 66 (61 - 68)	0,449 [£]
FE (Simpson) (1º Eco)	9	43 ± 9; 43 (40 - 50)	2	30 ± 1; 30 (29 - 30)	7	47 ± 6; 49 (41 - 52)	-
FE ≤ 40 (1º Eco)	72	4 (5,6%)	23	2 (8,7%)	49	2 (4,1%)	0,588
Imi (1º Eco)	72	2 (2,8%)	23	2 (8,7%)	49	0 (0%)	0,099
Itri (1º Eco)	72	6 (8,3%)	23	4 (17,4%)	49	2 (4,1%)	0,078
PSAP (1º Eco)	11	32,7 ± 15,9; 39 (15,6 - 48)	4	36,6 ± 17,3; 40,5 (25,7 - 47,5)	7	30,4 ± 15,9; 29 (15,6 - 48)	0,565
PSAP>25 (1º Eco)	11	7 (63,6%)	4	3 (75%)	7	4 (57,1%)	1
Volume AE (1º Eco)	67	27,8 ± 9,1; 27 (22 - 31)	20	27,3 ± 5,5; 28 (22 - 30)	47	28 ± 10,3; 26 (22 - 32)	0,675 [£]
Vol AE>34 (1º Eco)	67	10 (14,9%)	20	3 (15%)	47	7 (14,9%)	1
TAPSE (1º Eco)	51	21,47 ± 2,95; 21,6 (19,2 - 23,5)	17	20,63 ± 2,61; 21,1 (17,5 - 23)	34	21,89 ± 3,05; 21,65 (19,4 - 24)	0,152
TAPSE<16 (1º Eco)	51	0 (0%)	17	0 (0%)	34	0 (0%)	-
Disf Diastólica (1º Eco)	70	30 (42,9%)	22	10 (45,5%)	48	20 (41,7%)	0,799
DD≥2 (1º Eco)	70	4 (5,7%)	22	1 (4,5%)	48	3 (6,3%)	1
Derrame pericárdico (1º Eco)	72	3 (4,2%)	23	1 (4,3%)	49	2 (4,1%)	1
Alt. Pericárdio (1º Eco)	72	0 (0%)	23	0 (0%)	49	0 (0%)	-

* As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta (percentual) e as quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (intervalo interquartilico).

£ Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

DISCUSSÃO

O estudo abordou alterações ecocardiográficas e eletrocardiográficas em pacientes com COVID-19 subagudo e longo, não revelando diferenças relevantes na população geral ou entre os grupos. Sintomas persistentes, como dispneia e dor torácica, presentes nos outros estudos, não correlacionaram-se com disfunções cardiovasculares no seguimento de aproximadamente 5 meses após a infecção (8,9,20). Comparado a estudos anteriores, realizados em um contexto agudos, não houve evidências significativas de disfunção cardíaca em pacientes mais graves e com longo tempo de acompanhamento (21,22). Ovrebotten et al e Catena et al já sugeriam que não havia alterações ecocardiográficas

relevantes no seguimento dos pacientes pós-COVID, mas nosso estudo foi o primeiro a comparar esses dados entre os grupos de COVID-19 subagudo e COVID-19 longo(21,22).

Os estudos que avaliaram as alterações ecocardiográficas e que mostraram alterações relevantes, como disfunção de ventrículo direito, de ventrículo esquerdo e hipertensão pulmonar, foram realizados em pacientes hospitalizados pela doença, o que pode justificar esses achados, já que estes se encontravam na fase inflamatória da doença(23,24). No nosso estudo, os pacientes realizaram o exame cerca de 5 meses após a infecção, o que permite avaliar o comprometimento cardíaco causado pelo SARS-CoV-2 fora do quadro agudo e, portanto, fora do contexto da cascata inflamatória, não tendo demonstrado alterações relevantes em relação ao esperado pela população em geral.

Apesar das limitações, como o pequeno número de pacientes a realizar outro exame no seguimento, a melhora nos exames de pacientes subagudos sugere que talvez esse seja o período necessário para a recuperação cardíaca, embora mais estudos sejam necessários para essa afirmação.

Os achados eletrocardiográficos, inespecíficos e semelhantes à população em geral, não justificaram a persistência dos sintomas. Laranjeira et al. já sugeria em seu trabalho que as alterações vistas nesses pacientes não eram relevantes e recomendava que não fossem utilizados dados eletrocardiográficos para estratificar o risco desses pacientes(24).

Um ponto importante a se discutir a partir desses achados é o papel da troponina como critério para a presença de lesão cardíaca aguda. Bavishi et al, ao revisar sobre o tema, referem se à troponina como um bom marcador de injúria miocárdica pela sua alta sensibilidade e, com base nesse critério, citam uma incidência de até 40% nos pacientes com COVID-19(12). A troponina, indicada como marcador de injúria miocárdica, foi questionada devido a elevações em contextos não necessariamente cardiovasculares. Embora as descobertas levantem dúvidas sobre a validade da troponina como indicador

isolado de acometimento cardíaco pelo vírus, são necessários mais estudos para esclarecer a relação entre os sintomas persistentes e as alterações cardiovasculares em pacientes com COVID-19.

O estudo, embora relevante pela população mais grave e tempo de acompanhamento, enfrentou limitações, incluindo o acesso limitado aos exames devido à dependência do sistema de saúde público.

CONCLUSÃO

A persistência de sintomas pós-COVID, conhecida como COVID longo, é uma preocupação mesmo após a vacinação. Compreender a natureza desses sintomas é crucial no manejo dos pacientes. Nossa população, majoritariamente hospitalizada durante a fase aguda, representa um grupo mais propenso a revelar alterações, mas, mesmo após cerca de 5 meses, não foram identificadas mudanças significativas nos exames cardíacos. Esses resultados sugerem que o acometimento cardiovascular não parece ser a principal causa dos sintomas pós-COVID, embora estudos adicionais em amostras mais amplas sejam necessários para confirmar essas conclusões.

Referências Bibliográficas

1. <https://covid19.who.int/> [Internet]. 2019. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.
2. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
3. Andrade BS, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, et al. Long-covid and post-covid health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. Vol. 13, *Viruses*. MDPI AG; 2021.
4. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Vol. 26, *Nature Medicine*. Nature Research; 2020. p. 1017–32.
5. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Vol. 27, *Nature Medicine*. Nature Research; 2021. p. 601–15.
6. Ballering A V., van Zon SKR, olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *The Lancet*. 2022 Aug 6;400(10350):452–61.
7. <file:///C:/Users/pbradley/Downloads/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf> [Internet]. 2021. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus.

8. Dennis A, Daniel J, Cuthbertson J, Wootton D, Crooks M, Michael, Gabbay M, et al. Multi-organ impairment and Long COVID: a 1-year prospective, longitudinal cohort study. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.03.18.22272607>
9. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. Vol. 11, Pathogens. MDPI; 2022.
10. Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00935-2>
11. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. Vol. 19, Expert Review of Anti-Infective Therapy. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 345–57.
12. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. Vol. 63, Progress in Cardiovascular Diseases. W.B. Saunders; 2020. p. 682–9.
13. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. Vol. 58, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 297–310.
14. Chang WT, Toh HS, Liao C te, Yu WL. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. Vol. 361, American Journal of the Medical Sciences. Elsevier B.V.; 2021. p. 14–22.
15. Ceriani E, Marceca A, Lanfranchi A, De Vita S, Schiavon R, Casella F, et al. Early echocardiographic findings in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia: a prospective, single center study. Intern Emerg Med. 2021 Nov 1;16(8):2173–80.
16. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. Circulation. 2020 Jul 28;142(4):342–53.
17. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Sep 1;21(9):949–58.
18. Barberato SH, Bruneto EG, Reis GS, de Oliveira PRF, Possamai AF, Silvestre O, et al. Abnormal Echocardiographic Findings in Hospitalized Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Arq Bras Cardiol. 2022;119(2):267–79.
19. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.
20. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Vol. 27, Nature Medicine. Nature Research; 2021. p. 601–15.
21. Catena C, Colussi G, Bulfone L, Da Porto A, Tascini C, Sechi LA. Echocardiographic Comparison of COVID-19 Patients with or without Prior Biochemical Evidence of Cardiac Injury after Recovery. Journal of the American Society of Echocardiography. 2021 Feb 1;34(2):193–5.
22. Øvrebotten T, Myhre P, Grimsmo J, Mecinaj A, Trebinjac D, Nossen MB, et al. Changes in cardiac structure and function from 3 to 12 months after hospitalization for COVID-19. Clin Cardiol. 2022 Oct 1;45(10):1044–52
23. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Sep 1;21(9):949–58
24. Laranjeira TA, Menezes AS. A Systematic Review of Post-COVID Electrocardiographic Changes in Young Athletes. Cureus. 2022 Nov 23;