



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

SÍNDROME PÓS-COVID-19: AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE
PACIENTES ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO DA REDE PÚBLICA DE
SÁUDE DE CURITIBA

Aluno(a): Ariele Barreto Haagsma

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Cristina Pellegrino Baena

Co-Orientador: Prof. Dr. Jamil Faissal Soni

Curitiba
Novembro/2022

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

**SÍNDROME PÓS-COVID-19: AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE
PACIENTES ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO DA REDE PÚBLICA DE
SAÚDE DE CURITIBA**

Dissertação de mestrado acadêmico apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como
requisito parcial para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Cristina Pellegrino Baena
Co-Orientador: Prof. Dr. Jamil Faissal Soni

Curitiba
Novembro/2022



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL
DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.**

Aos 30 dias do mês de março de 2023 às 14:00, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação "SÍNDROME PÓS-COVID-19: AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO DA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DE CURITIBA" apresentado por **Ariele Barreto Haagsma** para obtenção do título de mestre; Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena - Presidente	
Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon (PUCPR)	
Profa. Dra. Elizabeth Bernardino (HC)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon
Profa. Dra. Elizabeth Bernardino

Conceito:

Conceito:

Conceito:

Aprovado
Aprovado
Aprovado

Parecer Final:

Observações da Banca Examinadora:

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

*Dedico este trabalho a Sirlei Lemes de Andrade
meu anjo da guarda*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^ª. Dra. Cristina Pellegrino Baena, por sua orientação, paciência e comprometimento ao longo deste projeto. Sem seu incentivo não teria descoberto meu lugar na medicina.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Jamil Faissal Soni, por acreditar em meu trabalho e competência para realizá-lo.

À minha família - Ivonete, José Olimpio, Ariane, Tom, Ícaro, Dobby, Eros, Bosco, Amadeus, Lorenzo - pelo incentivo incondicional e suporte ao longo desta longa caminhada acadêmica. Agradeço por estarem presentes em todos os momentos e por terem sido minha fonte de inspiração.

À Dra. Rebecca Saray Marchesini Stival, pelas inúmeras tardes no ambulatório, orientando e contribuindo ao meu crescimento como pesquisadora.

À Bianca Senhuk Levandowski, pelo convívio diário e amizade há mais de 6 anos. Obrigado pelos inúmeros incentivos e por estar sempre disponível para desabafos.

Aos estudantes de medicina e equipe multidisciplinar do Ambulatório de Pós-Covid-19, pela colaboração e apoio durante o processo da pesquisa. Sem seus esforços e dedicação, este projeto não seria possível.

Por fim, agradeço aos pacientes, por permitirem nossa participação durante seu processo de recuperação e com isso, auxiliarem no conhecimento sobre as sequelas da COVID-19.

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo a normatização estabelecida pela ABNT. Este trabalho foi conduzido e realizado nas instalações da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) e do Ambulatório Nossa Senhora da Luz em colaboração com a Prof(a) Rebecca Saray Marchesini Stival; Prof(a). Andrea Pires Muller e sua equipe de fisioterapia da PUCPR. Declaro que não há conflito de interesse na realização da presente dissertação.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Critérios de inclusão e exclusão para participação do estudo.</i>	33
Figura 2: <i>Desenho de estudo e seu acompanhamento ambulatorial para pacientes sobreviventes da COVID-19.</i>	36
Figura 3: <i>Comorbidades de acordo com o status do paciente segundo diagnóstico de síndrome pós-aguda pelo COVID-19 descrito pela OMS (n = 113).</i>	45
Figura 4: <i>Sintomas durante a fase aguda da infecção pela COVID-19 de acordo com o status do paciente segundo diagnóstico de síndrome pós-aguda pelo COVID-19 descrito pela OMS (n = 113).</i>	47
Figura 5: <i>Frequência de sequelas reportadas por pacientes pós-COVID-19 segundo classificação sugerida pela OMS (n = 113).</i>	50
Figura 6: <i>Distribuição de sintomas e sistemas acometidos em sobreviventes da COVID-19 diagnosticados com COVID-19 subagudo ou PACS no acompanhamento ambulatorial.</i>	52
Figura 7: <i>Porcentagem da distância predita (DPP) percorrida por indivíduos no acompanhamento ambulatorial pós-COVID-19 estratificado por sexo e segundo diagnóstico sugerido pela OMS (n=56).</i>	57
Figura 8: <i>Fatores de risco associados com diagnóstico de Síndrome pós-aguda pelo COVID-19 segundo os critérios sugeridos pela OMS (Modelo 5).</i>	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: <i>Características sociodemográficas dos pacientes pós-COVID-19 em acompanhamento ambulatorial segundo diagnóstico de síndrome pós-aguda pelo COVID-19 descrito pela OMS (n = 113).</i>	44
Tabela 2: <i>Características da admissão hospitalar devido ao COVID-19 segundo classificação sugerida pela OMS (n = 113).</i>	48
Tabela 3: <i>Características e sinais no exame físico no acompanhamento ambulatorial pós-COVID-19 segundo classificação sugerida pela OMS (n = 113).</i>	54
Tabela 4: <i>Características da consulta fisioterápica de pacientes no acompanhamento ambulatorial pós-COVID-19 segundo classificação sugerida pela OMS (n=56)</i>	56
Tabela 5: <i>Características laboratoriais de pacientes sobreviventes da COVID-19 em acompanhamento ambulatorial segundo classes diagnósticas sugeridas pela OMS (n = 113).</i> ..	59

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

COVID-19	Doença por Coronavirus 2019, do inglês <i>Coronavirus Disease 2019</i>
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
PACS	Síndrome pós-aguda pela COVID-19
UTI	Unidade de terapia intensiva
PICS	Síndrome pós-cuidados intensivos
IS	Infecção subaguda
PCR-RT	Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa, do inglês <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CONEP	Comitê de ética nacional em pesquisa
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
mMRC	Escala de Dispneia Modificada – Medical Research Council
TGO/AST	Transaminase glutâmico oxalacética/aspartato aminotransferase
TGP/ALT	Transaminase glutâmico pirúvica/alanina aminotransferase
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>

RESUMO

Introdução: Já são mais de 600 milhões os sobreviventes mundiais da COVID-19 com uma taxa crescente de incidência de sintomas crônicos, afetando funcionalidade e qualidade de vida. Mesmo com alta prevalência e impacto social, a síndrome pós-aguda pela COVID-19 (PACS) permanece sem consenso sobre sua definição e epidemiologia, impossibilitando seu manejo no âmbito médico e social. **Objetivos:** Avaliar se características sociodemográficas, relacionadas a infecção aguda e status atual são associadas com o diagnóstico de PACS. **Materiais e Método:** coorte observacional e prospectiva, pacientes previamente hospitalizados e ambulatoriais do sistema de saúde público de Curitiba e região metropolitana diagnosticados com COVID-19 entre Jun/2020 e Fev/2022 foram avaliados em uma clínica multidisciplinar sobre infecção aguda e sequelas atuais. Pacientes foram classificados de acordo com a Organização Mundial da Saúde em infecção subaguda (IS) e PACS. Indivíduos sem informações sociodemográficas ou sobre a infecção aguda foram excluídos. As variáveis incluíam história da infecção aguda e internamento, sequelas atuais, Escala de Dispneia Modificada – Medical Research Council, Mini Exame do Estado Mental e exame físico multisistêmico que foram usados em análise univariada avaliando a significância entre grupos. Variáveis com $p < 0,02$ na análise univariada foram inseridas em uma regressão logística com o diagnóstico de PACS como desfecho. **Resultados:** Foram incluídos 113 sobreviventes e 63,71% foram diagnosticados com PACS. A amostra total obteve uma idade média de $51,7 \pm 13,2$ anos e 53,1% eram mulheres. A média de tempo entre início dos sintomas agudos e consulta em nosso ambulatório foi de 130 dias (IQR 53 – 196) e a mediana geral de número de sequelas foi de 9 (IQR 5 – 11). Foram admitidos em unidades de terapia intensiva 76,4% e estes tinham maior probabilidade de apresentarem PACS ($p = 0,037$). Sequelas com prevalência significativamente mais alta na população com PACS foram (% SI; % PACS; p): perda de cabelo (17,1%; 44,4%, 0,004); parestesia de membros inferiores (9,8%; 34,7%; 0,003); velocidade de pensamento lentificada (0,0%; 28,2%; $< 0,001$); rinorreia (2,4%; 22,2%; 0,005); anosmia (4,9%; 19,4%; 0,047). Na regressão logística, somente o tempo entre início de sintomas agudos e consulta em nosso ambulatório foi significativamente relacionado com o diagnóstico de PACS (β 0,057; 95% CI 1,03 – 1,08; $p < 0,001$). **Conclusão:** Pacientes com PACS foram os casos agudos mais severos, também apresentando maior prevalência de sequelas específicas. No entanto, a severidade da infecção aguda não prediz o diagnóstico final de PACS.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; COVID Longo; Síndrome Pós Infecção Aguda pelo COVID-19; Saúde Pública

ABSTRACT

Introduction: There are already more than 600 million COVID-19 survivors with a growing rate of incidence of persistent symptoms around the world, affecting their functionality and quality of life. Even with a high prevalence e social impact, post-acute COVID-19 syndrome remains without consensus about its definition and epidemiology, not allowing proper social and medical management. **Objective:** Evaluate if sociodemographic, acute infection, and current health variables are associated with PACS in survivors of COVID-19. **Methods:** observational and prospective cohort, previously hospitalized patients and outpatients from the public healthcare of Curitiba and its outskirts diagnosed with COVID-19 between June/2020 and Feb/2022 were evaluated by a multidisciplinary clinic on their past viral infection and current sequelae. Patients were classified according to the World Health Organization guidelines: subacute infection (SI) and PACS. Individuals without sociodemographic and acute infection related variables were excluded. Variables included history of acute infection and hospitalization, current sequelae, modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mini-mental state examination, and a multisystemic physical examination and were used in a univariate analysis to evaluate their significance between groups. Variables with $p < 0,2$ in the univariate analysis were inserted into a logistic regression with the diagnosis of PACS as outcome. **Results:** The final sample of survivors was made up of 113 patients and 63,71% were diagnosed with PACS. In the overall sample, the mean age was $51,7 \pm 13,2$ years and 53,1% were women. The mean follow-up time from the onset of acute symptoms was 130 days (IQR 53 – 196) and the overall median number of sequelae was of 9 (IQR 5 – 11). The rate of admission in intensive care units was 76,4% and those were more likely to present with PACS ($p=0,037$). Sequelae that presented with significantly higher prevalence in the PACS population were (% SI; % PACS; p): hair loss (17,1%; 44,4%, 0,004); lower limb paresthesia (9,8%; 34,7%; 0,003); slow thinking speed (0,0%; 28,2%; $<0,001$); rhinorrhea (2,4%; 22,2%; 0,005); anosmia (4,9%; 19,4%; 0,047). In the logistic regression, it was observed that only the time from onset of acute symptoms to the evaluation was significantly related to PACS (β 0,057; 95% CI 1,03 – 1,08; $p<0,001$). **Conclusion:** Patients with PACS were the most severe cases of acute infection, also presenting higher prevalence of specific sequelae. However, the severity of the acute infection did not predict the final diagnosis of PACS during the outpatient long term follow-up.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Long COVID; Post-acute COVID-19 Syndrome; Public health

RESUMO POPULAR

A Síndrome pós-aguda por COVID-19 (PACS), apesar de seu impacto global, ainda não apresenta consenso sobre sua definição e manejo, resultando em uma possível sobrecarga do sistema de saúde. Este estudo tem como objetivo avaliar se características do paciente, da infecção aguda, e da saúde atual estão associadas com o diagnóstico de PACS. O estudo avaliou 113 pacientes de Curitiba e região metropolitana que foram diagnosticados com COVID-19 entre Junho/2020 e Fevereiro/2022 e posteriormente encaminhados para nossa clínica multidisciplinar devido a sequelas. Os indivíduos foram classificados entre infecção subaguda ou PACS segundo critérios diagnósticos da Organização Mundial da Saúde. 53,1% da população geral era formada de mulheres com média de idade de 51,37 anos. Após análise, 63,71% da população geral foi diagnosticada com PACS. Todos os pacientes apresentavam queixa de no mínimo uma sequela pós-COVID-19, sendo que as mais prevalentes entre os pacientes com PACS foram: perda de cabelo (44,4%); parestesia de membros inferiores (34,7%); velocidade de pensamento lentificada (28,2%); rinorreia (22,2%); e perda do olfato (19,4%). Os pacientes com PACS também foram aqueles com história de infecção aguda mais grave, necessitando de internamento em unidades de terapia intensiva (83,3%), porém a gravidade da fase aguda não prediz o diagnóstico final de PACS.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	21
3.1 Como nomear as sequelas da COVID-19?	21
3.2 Os sobreviventes da COVID-19 e o impacto mundial	22
3.3 Diagnóstico de Síndrome pós-aguda pelo COVID-19	23
3.4 Síndrome pós-aguda pela COVID-19: sinais, sintomas e fatores de risco.	24
3.5 Síndrome pós-aguda pela COVID-19 no Brasil	27
4. OBJETIVOS.....	29
4.2 Objetivos específicos.....	29
5. MATERIAIS E MÉTODO	30
5.1 Delineamento e aspectos éticos do estudo.....	30
5.2 COVID-19 – Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes atendidos em Curitiba-PR.....	30
5.3 População do Estudo	31
5.4 Critérios de inclusão e exclusão	32
5.5 Acompanhamento ambulatorial.....	33
5.6 Coleta de dados.....	37
5.7 Variáveis analisadas	37
5.7.1 <i>Variáveis clínicas</i>	37
5.7.2 <i>Variáveis da consulta com fisioterapia</i>	38
5.7.3 <i>Variáveis laboratoriais</i>	40
5.8 Categorização dos pacientes.....	40
5.9 Análise de dados.....	41
6. RESULTADOS.....	43
6.1 Características sociodemográficas.....	43
6.2 Características da infecção aguda pelo COVID-19.....	46
6.3 Características após a infecção aguda pelo COVID-19.....	49
6.4 Características da consulta com a fisioterapia.....	55

6.5	Perfil laboratorial de pacientes sobreviventes da COVID-19	58
6.6	Regressão logística binária com diagnóstico de síndrome pós-aguda pelo COVID-19 como desfecho principal	60
7.	DISCUSSÃO	61
8.	CONCLUSÃO	68
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS, PERSPECTIVAS E CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL PARA A CIÊNCIA	69
10.	REFERÊNCIAS	70
11.	ANEXOS.....	79

1. INTRODUÇÃO

No início de 1889, a primeira pandemia causada pelo Influenza se iniciava em São Petersburgo, se alastrando pela Europa e atingindo trabalhadores de todas as esferas, sendo chamada de Influenza Russa. O fim de tal pandemia foi decretado em 1892, com uma mortalidade final de mais de um milhão de pessoas. No entanto, os efeitos crônicos de tal doença permaneceram na população afetada e na literatura com relatos de sintomas persistentes após 3 meses da infecção inicial, como fadiga e dispneia (HONIGSBAUM; KRISHNAN, 2020).

Vários são outros exemplos de sequelas pós infecção aguda causando uma síndrome pós-aguda infecciosa. A pandemia causada pelo vírus (H1N1)pdm09 em 2009, apresentou uma mortalidade de 151.700 a 575.400 pessoas ao redor do mundo (SWERDLOW; FINELLI; BRIDGES, 2011). No entanto, seu impacto não foi restrito ao período pandêmico, Magnus P. et al. observou um aumento de duas vezes no diagnóstico de síndrome da fadiga crônica em pacientes sobreviventes da infecção viral pelo vírus H1N1 em 2009 (MAGNUS et al., 2015). Mesmo não sendo considerada pandemias, síndromes pós-infecção aguda também são relatadas após infecções como dengue, ebola, Chikungunya e varicela (CHOUTKA et al., 2022).

Além de semelhanças com o panorama atual, muitas são os ensinamentos que pandemias como a causada pela Influenza Russa nos oferecem para o cenário atual da COVID-19, o principal sendo que o futuro fim da pandemia pelo SARS-CoV2 não é sinônimo do fim da doença, mas sim o início de novas demandas nos sistemas de saúde causadas por sequelas do quadro agudo (HONIGSBAUM; KRISHNAN, 2020).

A rápida e intensa disseminação viral por todos os países do mundo resultou até então em mais de 6 milhões de mortes e 600 milhões de sobreviventes (WORLD HEALTH

ORGANIZATION, 2019). Ainda mais, estima-se que casos de COVID-19 são subnotificados, portanto, a quantidade de sobreviventes e consequentemente, a quantidade de indivíduos afetados pelas sequelas do quadro agudo pode ser ainda maior do que o reportado oficialmente (DO PRADO et al., 2020). A fim de iniciar esforços científicos para a fase crônica da doença e assim, tentar evitar o ocorrido na pandemia de 1890, o termo Síndrome pós-aguda pela COVID-19 (PACS) foi criado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em outubro de 2021. Outros termos são utilizados como: COVID crônico ou COVID longo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Anteriormente a esta data, não havia consenso sobre a definição de síndrome pós-aguda pela COVID-19, dificultando a criação de estudos científicos e manejo clínico.

Mesmo com nomes diferentes, a definição proposta pela OMS é a mais aceita atualmente, a qual caracteriza como PACS todo sintoma novo ou persistente após 3 meses do início do quadro agudo, que permanece por ao menos 2 meses e não pode ser explicado por outro diagnóstico em indivíduos com história confirmada ou sugestiva de COVID-19 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Assim como a infecção aguda, a PACS é descrita como uma vasta gama de sintomas ainda sem consenso sobre quais destes são realmente sequelas da COVID-19 e quais são remanescentes de uma infecção ainda em resolução ou sintomas de outras síndromes que se sobrepõem, como a síndrome pós-cuidados intensivos (PICS) em pacientes previamente hospitalizados. Atualmente, a Síndrome pós-aguda pela COVID-19 é relatada em diversos sistemas como o pulmonar, hematológico, cardiovascular, renal, gastrointestinal e hepatobiliar, endocrinológico, neurológico, oftalmológico e dermatológico (ELROBAA; NEW, 2021; GUPTA et al., 2020; NALBANDIAN et al., 2021; ZHAO et al., 2021).

No entanto, a fisiopatologia destas sequelas, assim como a própria definição, diagnóstico e manejo destas, permanece sem consenso no meio científico. A explicação por trás das sequelas pode se encontrar nas vias fisiopatológicas já descobertas para a fase aguda, sendo elas: toxicidade viral direta; disfunção endotelial e dano microvascular; desregulação da resposta imune (“tempestade de citocinas”); estado de coagulação excessivo; desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (NALBANDIAN et al., 2021; OSUCHOWSKI et al., 2021; RAMAKRISHNAN et al., 2021).

Contudo, tais associações não estão totalmente elucidadas no período posterior a infecção aguda (HAN et al., 2022; NALBANDIAN et al., 2021; RAMAKRISHNAN et al., 2021). Como resultado, estamos enfrentando uma pandemia oculta, na qual a fisiopatologia das consequências a longo prazo da infecção pelo COVID-19 permanece uma incógnita para os sistemas de saúde mundiais, dificultando o manejo das sequelas de tal síndrome (MILLER; SLEAT, 2021; RAMAKRISHNAN et al., 2021). Sendo assim, pesquisadores como Nalbandian et al. descrevem possíveis teorias a fim de explicar a fisiopatologia das sequelas da infecção pelo COVID-19 nos diferentes sistemas fisiológicos que acomete, sendo elas: dano inflamatório crônico e descompensado; aberrações imunológicas; e mudanças feitas diretamente pelo vírus na fase aguda.(MENDELSON et al., 2020; NALBANDIAN et al., 2021b)

Mesmo com descritivas explicações sobre as possíveis vias patológicas das sequelas da infecção pelo COVID-19 e com a definição da síndrome pela OMS, os critérios diagnósticos permanecem vagos, sem especificidade para sintomas e sinais (HAN et al., 2022; MENDELSON et al., 2020; NALBANDIAN et al., 2021b; PROAL; VANELZAKKER, 2021; RAMAKRISHNAN et al., 2021). Ainda mais, informações básicas como incidências e progressão das sequelas ao longo do tempo ainda são escassas na literatura (DE OLIVEIRA et al., 2022; HAN

et al., 2022; HUANG et al., 2021; SCORDO; RICHMOND; MUNRO, 2021; SILVA et al., 2021).

Até então, Mizrahi B. et al. apresenta o maior estudo longitudinal que acompanhou sobreviventes da infecção moderada por COVID-19 sem necessidade de hospitalização, com uma amostra de 299.870 pacientes com registros médicos de um ano após a infecção aguda. Foi descrito que a maioria das sequelas reportadas por pacientes atingiam a resolução no período de um ano, sendo que somente anosmia, disgeusia, perda de memória, distúrbios de atenção, dispneia, fadiga e síncope eram ainda reportados após um ano do quadro agudo (MIZRAHI et al., 2023).

Já Huang L et al. apresenta o maior estudo longitudinal que acompanhou sobreviventes da internação hospitalar por COVID-19 com uma amostra de 1276 pacientes que foram acompanhados por um ano com consultas presenciais. Neste estudo, sintomas como dispneia e depressão apresentaram maior incidência 12 meses após a alta hospitalar do que após 6 meses. No entanto, ambos os estudos previamente citados não apresentam o quadro clínico sintomático destes pacientes na fase aguda da infecção, impossibilitando o reconhecimento de possíveis fatores preditores das sequelas reportadas (HUANG et al., 2021).

Oliveira JF et al. apresentou uma perspectiva brasileira ao desafio de descrever a síndrome pós-aguda pela COVID-19. Neste estudo, os pacientes que desenvolveram a síndrome conhecida como PACS eram mais jovens, tinham mais tempo entre o início dos sintomas agudos e primeira consulta de acompanhamento, e apresentavam duração de internamento hospitalar mais longo. Já na análise multivariada realizada no estudo, o internamento em unidade de terapia intensiva (UTI) e a presença de disgeusia como sintoma durante a infecção aguda foram associados com a presença de COVID longa. No entanto, tal pesquisa constitui-se somente de um acompanhamento telefônico após a alta hospitalar, sendo assim, dados de exame físico não estão presentes ou são referidos pelos próprios pacientes (DE OLIVEIRA et al., 2022).

Ainda que inúmeros estudos epidemiológicos descrevam as sequelas da infecção pelo COVID-19 (CARROLL et al., 2020; DE OLIVEIRA et al., 2022; HAN et al., 2022; HUANG et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021b; SCORDO; RICHMOND; MUNRO, 2021; SILVA et al., 2021), são poucos os estudos brasileiros (BONIFÁCIO et al., 2022; CASTRO et al., 2021; DE OLIVEIRA et al., 2022) que apresentam em detalhes as características da fase aguda, hospitalar, e crônica desta síndrome, incluindo as esferas clínica, física, social, psicológica, funcional e laboratorial, possibilitando uma análise completa e multidimensional da PACS.

Tal análise é fundamental a fim de evitar problemas similares aos observados durante o início da pandemia pela COVID-19, como a disseminação de informações em massa sem embasamento científico, as quais guiaram decisões governamentais e internacionais sobre o manejo da pandemia, resultando na sobrecarga do Sistema de Saúde Único (SUS) (FLOSS et al., 2023; GOULD; NORRIS, 2021). Teme-se situação similar caso a epidemiologia e manejo das sequelas da COVID-19 continuem sendo ignoradas, um influxo intenso de pacientes com sintomas crônicos e sem estudos científicos sobre tal população. Ademais, tais sobreviventes da COVID-19 com sintomas crônicos também podem sofrer de exclusão social de atividades como o trabalho devido às sequelas apresentadas.

Sendo assim é imprescindível o início de um acompanhamento e estudo multidisciplinar sobre o tema, também oferecendo os sobreviventes da pandemia um cuidado ambulatorial completo de qualidade.

2. JUSTIFICATIVA

A escassez de consenso mundial sobre o diagnóstico, severidade e manejo da síndrome pós-aguda pela COVID-19 é preocupante devido aos números crescentes de sobreviventes desta infecção, os quais chegam a ser mais de 600 milhões mundialmente e 34 milhões no Brasil até dia 11 de novembro de 2022 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). O resultado é uma grande demanda dos sistemas de saúde mundiais, inclusive o brasileiro, os quais não estão preparados para gerenciar uma síndrome crônica com amplo espectro de sintomas físicos, funcionais e psicológicos (NETO et al., 2022). Similar despreparo foi visto na fase aguda da pandemia em questão com o uso indiscriminado do “*kit COVID*” para tratamento precoce da COVID-19 pelo próprio Ministério da Saúde em seus protocolos sem respaldo científico e eficácia comprovada até então (FLOSS et al., 2023; GOULD; NORRIS, 2021). Portanto, teme-se a repetição destes erros de gestão em relação a fase crônica da doença.

Sendo assim, é imprescindível a criação de estudos epidemiológicos sobre a síndrome pós-COVID-19 a fim de oferecer respaldo científico para o adequado atendimento destes pacientes. Este estudo se propõe a descrever características sociodemográficas e clínicas de uma coorte relativamente rara: pacientes pós infecção aguda pela COVID-19 da forma moderada e grave.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura foi realizada utilizando plataformas como *Pubmed*, *Cochrane*, *Lilacs*, *SciELO* e *Medline*. Os temas de artigos inseridos no mecanismo de pesquisa englobam: COVID-19 longo, síndrome pós-aguda pelo COVID-19, síndrome pós-COVID-19, sequelas de COVID-19, COVID-19 crônico (em português, inglês e espanhol).

3.1 Como nomear as sequelas da COVID-19?

O primeiro passo na realização de pesquisas científicas em grandes quantidades com o objetivo de atingir um consenso mundial e posteriormente, benefício a população em geral, é a padronização da nomenclatura do objeto de pesquisa. A falta de padronização na simples nomenclatura do diagnóstico já reflete a escassez de estudos completos que acompanham pacientes sobreviventes do COVID-19, sendo tão escasso que não há homogeneidade nos títulos das pesquisas científicas. Isto foi demonstrado em prática por Akbarialiabad et al., em sua revisão sistemática, na qual não houve variância de quantidade de artigos encontrados entre as etapas de pesquisa por referências (AKBARIALIABAD et al., 2021).

Ainda mais, a falta de um termo específico dificulta o próprio diagnóstico, resultando em uma miríade de diagnósticos como síndrome pós-aguda pelo COVID-19, COVID-19 longo, síndrome da fadiga pós-viral, síndrome pós-cuidados intensivos (MAHASE, 2020).

Levando em consideração a falta de uma nomenclatura em consenso mundial, mas a necessidade de uma, este trabalho seguirá os *guidelines* sugeridos pela Organização Mundial da Saúde, os quais utilizam determinam como oficiais as seguintes nomenclaturas: *síndrome pós-aguda pela COVID-19 (PACS)* e *COVID-19 subaguda/infecção subaguda (IS)* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

3.2 Os sobreviventes da COVID-19 e o impacto mundial

Desde Dezembro de 2019, o novo Coronavírus (SARS-CoV2) vêm sendo estudado em seu aspecto agudo devido ao seu grande impacto na população com altas taxas de mortalidade entre os infectados (LI et al., 2021). No entanto, o manejo da COVID-19 não se restringe a sua fase aguda, sendo que, o número de sobreviventes somente cresce à medida que a fase aguda é mais bem controlada pela medicina e pela população.

Contudo, reais informações daqueles sobreviventes que apresentam sequelas da COVID-19 ainda são escassas. Em pacientes hospitalizados, a maioria dos estudos encontrou taxas entre 50 a 70% de pacientes com sintomas pós-infecção aguda até 3 meses após alta hospitalar (CARFÌ; BERNABEI; LANDI, 2020; CARVALHO-SCHNEIDER et al., 2021; XIONG et al., 2021). Em relação a pacientes que não foram hospitalizados, as informações são ainda mais escassas, porém em torno de 50% dos indivíduos relatam melhora dos sintomas total um mês após o início dos sintomas agudos (STAVEM et al., 2021).

Nada obstante, as taxas de indivíduos que relatam sequelas pela COVID-19 são significativas, principalmente se inseridas em um aspecto mundial. Ainda não existem previsões econômicas em relação a PACS no Brasil, porém, outros países como o Estados Unidos já realizaram tais estimativas. Segundo a projeção criada pela organização *Solve Long COVID*, estima-se 44 milhões de casos de síndrome pós-aguda pela COVID-19, 14.6 milhões destes apresentariam significativa limitação funcional. A mesma organização ainda estima um fardo econômico anual de aproximadamente \$ 2.417,00 (R\$ 12.817,50) para cada trabalhador diagnosticado com PACS nos Estados Unidos, nove vezes o custo anual da saúde de um brasileiro usuário do Sistema Unificado de Saúde (SUS) (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2020; SOLVE LONG COVID INITIATIVE, 2022).

Ainda mais, no contexto da infecção aguda, se observou uma grande infodemia mundial, caracterizada pela Organização Pan-Americana de Saúde por *“um excesso de informações, algumas precisas e outras não, que tornam difícil encontrar fontes idôneas e orientações confiáveis quando se precisa”*, propagando condutas sem respaldo científico para o tratamento da COVID-19 aguda, como políticas públicas criadas pelo Ministério da Saúde brasileiro que usavam como base medicamentos sem comprovação científica de eficácia para tratamento precoce da infecção aguda (FLOSS et al., 2023). Devido ao crescente número de relatos de sequelas e a ausência de um protocolo de diagnóstico e manejo sobre a síndrome pós-aguda pela COVID-19, uma nova infodemia têm se instaurado, a qual pode impactar o sistema de saúde brasileiro com a disseminação de informações errôneas sobre o manejo da fase crônica da doença.

Portanto, assim como outros autores descrevem, países, principalmente em desenvolvimento, não estão preparados para a demanda de pacientes sobreviventes de COVID-19, surgindo assim uma nova sobrecarga no sistema de saúde público brasileiro, provocada pela doença crônica intitulada síndrome pós-aguda pela COVID-19 (PACS) (MILLER; SLEAT, 2021).

3.3 Diagnóstico de Síndrome pós-aguda pelo COVID-19

Assim como a escassez em padronização de nomenclatura, o mesmo pode ser visto em relação aos critérios diagnósticos da PACS. Somente dois artigos foram encontrados com maior foco em critérios diagnósticos mais precisos para classificar as diferentes fases da COVID-19. Fernández-de-las-Peñas et al. apresenta uma classificação que leva em conta a necessidade de internamento hospitalar mas que se resume em quatro fases (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENAS et al., 2021).

Já Raveendran et al. propõe critérios diagnósticos baseados em três fatores: critérios essenciais, critérios clínicos e critérios de tempo. Síndrome pós-COVID-19 em pacientes sintomáticos na fase aguda era diagnosticada após 2 semanas de sintomas persistentes em casos agudos leves; após 4 semanas em casos agudos moderados e severos; após 6 semanas em casos agudos críticos (RAVEENDRAN, 2021).

No entanto, tais critérios diagnósticos mais específicos ainda não são bem difundidos e utilizados mundialmente, portanto, este trabalho usa dos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), já que sua aplicabilidade é mais eficaz. A OMS descreve que síndrome pós-aguda pela COVID-19 *“ocorre em indivíduos com uma história provável ou confirmada de infecção pelo SARS-CoV2, usualmente 3 meses após o início dos sintomas agudos da COVID-19 e com sintomas que duram por pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por outros diagnósticos.”* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

3.4 Síndrome pós-aguda pela COVID-19: sinais, sintomas e fatores de risco.

O maior estudo avaliando presencialmente sobreviventes da COVID-19 ainda permanece sendo o realizado por Huang et al., o qual incluiu 1276 pacientes com mediana de idade de 57 anos e mediana de tempo até consulta de 186 dias. 76% de todos os pacientes relataram ao menos uma queixa persistente, dentre as quais as mais frequentes foram fadiga muscular (63%), insônia (26%) e ansiedade e depressão (23%). A maioria dos participantes retornou ao trabalho após a infecção aguda (88%), porém certas sequelas (fadiga muscular, insônia, perda de cabelo e anosmia) e anormalidades radiográficas permanecerem até a consulta final de 12 meses após o início do quadro agudo em pacientes com histórico de quadros agudos críticos durante o internamento. Foi também encontrado que sexo feminino foi um fator de risco para desenvolvimento de fadiga

muscular e ansiedade ou depressão (OR 1,43; IC 95% 1,04-1,96; $p=0,027$ e OR 2,0, IC 95% 1,48-2,69, $p<0,0001$ respectivamente) (HUANG et al., 2021).

Ainda sobre a mesma pesquisa, a porcentagem da distância predita percorrida apresentou melhora significativa tanto na população geral quanto nos grupos criados segundo a gravidade da infecção aguda (todos com $p < 0,05$). Ademais, observa-se valores progressivamente piores da mesma variável quanto mais grave o quadro inicial dos pacientes. No entanto, tal estudo não utilizou de critérios diagnósticos para realizar o diagnóstico de síndrome pós-aguda pela COVID-19, mas sim, classificou os indivíduos segundo a gravidade do quadro agudo (HUANG et al., 2021).

Em um estudo realizado no Reino Unido em pacientes previamente hospitalizados pela COVID-19, observou-se que, apesar de melhora de quase todos os sintomas ao longo do tempo acompanhado, ainda 75% dos pacientes relataram ao menos um sintoma persistente, sendo os mais frequentes: dispneia (39%); fadiga (39%) e insônia (24%). Ainda mais, Arnold et al. descreve que a proporção de relatos de sintomas persistentes é maior nos grupos com histórico de COVID-19 moderada (75%) e grave (89%), quando comparada com a mesma no grupo de histórico de COVID-19 leve (59%) (ARNOLD et al., 2021).

Em relação a COVID-19 aguda em sua forma moderada sem necessidade de internamento, Mizrahi B. et al. reportou que a maioria das sequelas reportadas por pacientes apresentavam melhora após um ano do quadro agudo, exceto dispneia, síncope, anosmia, disgeusia e perda de memória, sendo que estes sintomas persistentes eram mais frequentes dentro do subgrupo de indivíduos com 41 a 60 anos idade (MIZRAHI et al., 2023).

Já Van Den Borst et al., ainda comparando a população de sobreviventes em relação aos quadros agudos por eles apresentados, reportou que pacientes com histórico de quadro agudo leve

apresentaram escores de mMRC para dispneia mais altos do que aqueles com histórico de quadro agudo moderado e crítico. O autor levanta a hipótese que os pacientes mais críticos recebera, cuidados mais intensivos e individualizados no período de tempo entre alta hospitalar e consulta ambulatorial, explicando os escores mais altos de dispneia naqueles com quadros mais leves (VAN DEN BORST et al., 2021).

No entanto, mesmo com altas taxas de sintomas persistentes dentro da população de sobreviventes de COVID-19, a maioria dos estudos foram realizados com indivíduos com histórico de hospitalização pela infecção aguda, o que pode resultar em um fator de confusão com a já bem estabelecida síndrome pós-cuidados intensivos (PICS) (AKBARIABAD et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021). A síndrome pós-cuidados intensivos (PICS) já apresenta definição muito bem estabelecida pela literatura, sendo esta uma síndrome que engloba desordens físicas, cognitivas e mentais ao longo do internamento em unidades de terapia intensiva ou após a alta destas. Ainda mais, alguns dos critérios diagnósticos para PICS coincidem com sintomas relatados por pacientes após alta hospitalar pela COVID-19, como fraqueza simétrica de membros, depressão, ansiedade e problemas de memória (INOUE et al., 2019).

Sendo assim, Xiong et al. apresentou em seu estudo uma comparação entre grupo controle de pacientes hospitalizados sem COVID-19 e observou que a presença de sintomas persistentes após o internamento foi estatisticamente maior em sobreviventes da COVID-19 ($p < 0,01$). O mesmo foi observado quando os sintomas foram analisados individualmente entre os grupos. Portanto, as sequelas reportadas pelos estudos podem ser atribuídas a uma nova síndrome crônica (XIONG et al., 2021).

Outra dificuldade em estudos sobre PACS, é o uso de variáveis clínicas autorreferenciadas pelos próprios pacientes para reportar sintomas persistentes, atribuindo caráter subjetivo as

pesquisas em questão. Como resultado temos estudos que desconsideram a importante diferença entre doença e enfermidade, sendo que a primeira é definida como aquilo que órgãos têm, enquanto a segunda é descrita como aquilo que os pacientes relatam, incluindo a perspectiva do próprio paciente de sua saúde debilitada (HELMAN, 2009). No entanto, ainda não há solução evidente e viável no âmbito de saúde pública para tal paradigma.

3.5 Síndrome pós-aguda pela COVID-19 no Brasil

Dentro do espectro brasileiro, foram encontrados seis estudos que descrevem quadros de síndrome pós-aguda pela COVID-19, destes somente um teve como população de estudo indivíduos não hospitalizados em sua maioria. No entanto, o mesmo estudo tem foco maior em distúrbios psicológicos do que clínicos, relatando um percentual de 45,8% de distúrbios de sono, 44,9% de casos de depressão, 39,8% de problemas de memória e 35,9% de ansiedade (TITZE-DE-ALMEIDA et al., 2022).

O maior estudo brasileiro já feito sobre a epidemiologia de PACS foi realizado no ano de 2020 somente com 1042 pacientes por meio de telefonemas com pacientes com histórico de hospitalização e com idade maior de 50 anos, chamado de *CO-FRAIL*. A pesquisa descreveu 56% de casos de PACS segundo os critérios estabelecidos pela OMS, sendo que o diagnóstico foi independentemente associado na análise multivariada com sexo feminino, maiores índices de massa corporal, necessidade de internamento em unidades de terapia intensiva e duração do internamento hospitalar (DIAS et al., 2022).

O percentual de pacientes que reportam síndrome pós-aguda pela COVID-19 permanece similar no estudo realizado por Miranda et al. o qual englobou 646 pacientes com histórico de hospitalização pela COVID-19 e os acompanhou por 14 meses com consultas presenciais ou

virtuais, encontrando 50,2% de pacientes com o diagnóstico de PACS. Ademais, idade e certas comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doenças cardíacas, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica) foram diretamente associadas com maior duração de sintomas ($p < 0,00001$ e $p < 0,05$ respectivamente). No entanto, Miranda et al. não incluiu variáveis como testes de funcionalidade, exame físico ou laboratorial (DE MIRANDA et al., 2022).

Já Ferreira de Oliveira et al. observou altos índices de diagnóstico de PACS (84%) na população estudada de 439 pacientes previamente hospitalizados. O mesmo estudo observou que, após ajustes na análise multivariada, presença de disgeusia no quadro agudo, necessidade de internamento em unidades de terapia intensiva e o tempo entre início do quadro agudo e consulta eram positivamente associados com o diagnóstico de PACS. Contudo, tal pesquisa foi realizada exclusivamente por meio de telefonemas e variáveis como o peso e altura dependiam dos próprios pacientes (DE OLIVEIRA et al., 2022).

Já em relação aos sintomas mais frequentes de síndrome pós-aguda pela COVID-19, os mesmos permanecem similares entre os estudos brasileiros investigados, sendo eles: fadiga, dispneia, mialgia e tosse (BONIFÁCIO et al., 2022; DE MIRANDA et al., 2022; DE OLIVEIRA et al., 2022; DIAS et al., 2022). No entanto, nenhum destes estudos apresentou uma abordagem multidisciplinar com fisioterapia e apresentaram índices baixos de pacientes graves com necessidade de internamento em UTI. Portanto, os dados desta pesquisa podem contribuir para melhor entender o perfil pós-COVID-19 de pacientes de alta complexidade no sistema público de saúde.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Descrever as características sociodemográficas, clínicas, funcionais e laboratoriais de pacientes sobreviventes da infecção aguda pelo COVID-19 em Curitiba-PR entre Junho/2020 e Fevereiro/2022, verificando se tais características são fatores preditores para o diagnóstico final de síndrome pós-aguda por COVID-19 (PACS).

4.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico, médico, funcional e do quadro agudo pelo COVID-19 de uma população de sobreviventes do quadro agudo em acompanhamento ambulatorial;
- Descrever as frequências das sequelas da infecção pelo COVID-19 em sobreviventes do quadro agudo em acompanhamento ambulatorial;
- Comparar o perfil clínico e sociodemográfico entre pacientes diagnosticados com síndrome pós aguda por COVID-19 e pacientes com infecção subaguda;
- Descrever os fatores preditores possivelmente associados com o diagnóstico final de síndrome pós aguda por COVID-19.

5. MATERIAIS E MÉTODO

5.1 Delineamento e aspectos éticos do estudo

Trata-se de um estudo observacional prospectivo em população de pacientes sobreviventes da infecção aguda pelo COVID-19. O estudo é um dos estudos da pesquisa guarda-chuva intitulada “COVID19 – Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes atendidos em Curitiba-PR”, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local sob o registro CAAE 30188020.7.1001.0020 (Anexo 01). Ainda mais, a inclusão dos pacientes no estudo foi condicionada ao aceite do Termo de Consentimento Livre Esclarecido pelo próprio paciente ou responsável legal. Todos os procedimentos deste estudo foram realizados de forma ética e sempre pensando na segurança do paciente, além disso, por se tratar de um estudo com alto risco de contaminação devido a infecção pelo COVID-19, os procedimentos de segurança recomendados para prevenção de contaminação foram seguidos e com equipe treinada.

5.2 COVID-19 – Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes atendidos em Curitiba-PR

O projeto origem visava o estudo da pandemia pela COVID-19 em duas frentes: aguda e crônica. Inicialmente, o estudo do aspecto agudo da doença causada pela COVID-19 foi realizado com o delineamento da epidemiologia de pacientes atendidos em Curitiba, PR. Este estágio do estudo incluiu pacientes de dois hospitais privados de Curitiba, PR, sendo eles: o Hospital Marcelino Champagnat com 86 leitos geral e 30 leitos de UTI, e o Hospital Nossa Senhora das Graças com 265 leitos gerais e 64 leitos de UTI. O perfil clínico dos pacientes admitidos com COVID-19 entre Março de 2020 e Março de 2021 foi analisado por meio de revisão de prontuários eletrônicos pelos pesquisadores responsáveis.

Foram coletados dados sociodemográficos como sexo, idade, comorbidades prévias e medicamentos de uso contínuo; dados sobre a admissão hospitalar como tempo de sintomas e taxa de saturação no momento da admissão; e variáveis relacionadas ao internamento como complicações, tempo de internamento, necessidade de oxigenação suplementar, admissão em UTI, e desfechos. Em seguida, foi realizado uma análise descritiva dos dados coletados, descrevendo o perfil clínico de pacientes internados pela COVID-19 nos diferentes períodos críticos da pandemia, assim como identificando fatores de risco e marcadores clínicos associados à mortalidade pelo vírus na população estudada.

Como continuação do estudo epidemiológico da fase aguda da doença, a análise de pacientes após a fase aguda foi iniciada, dando início ao estudo questão sobre a síndrome pós-aguda pela COVID-19.

5.3 População do Estudo

Este estudo incluiu pacientes do Sistema Único de Saúde da cidade de Curitiba e região metropolitana, estado do Paraná, região sul do Brasil, diagnosticados com COVID-19 pelo método de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (PCR-RT) ou teste rápido para pesquisa de antígeno dos SARS-CoV-2 e encaminhados para nosso ambulatório público e multidisciplinar devido a queixas de sequelas persistentes entre Junho/2020 e Fevereiro/2022. Os indivíduos incluídos recebiam o encaminhamento ao ambulatório multidisciplinar pós-COVID-19 diretamente após a alta hospitalar ou a partir de unidades básicas de saúde, compondo a população de sobreviventes do estudo em questão.

5.4 Critérios de inclusão e exclusão

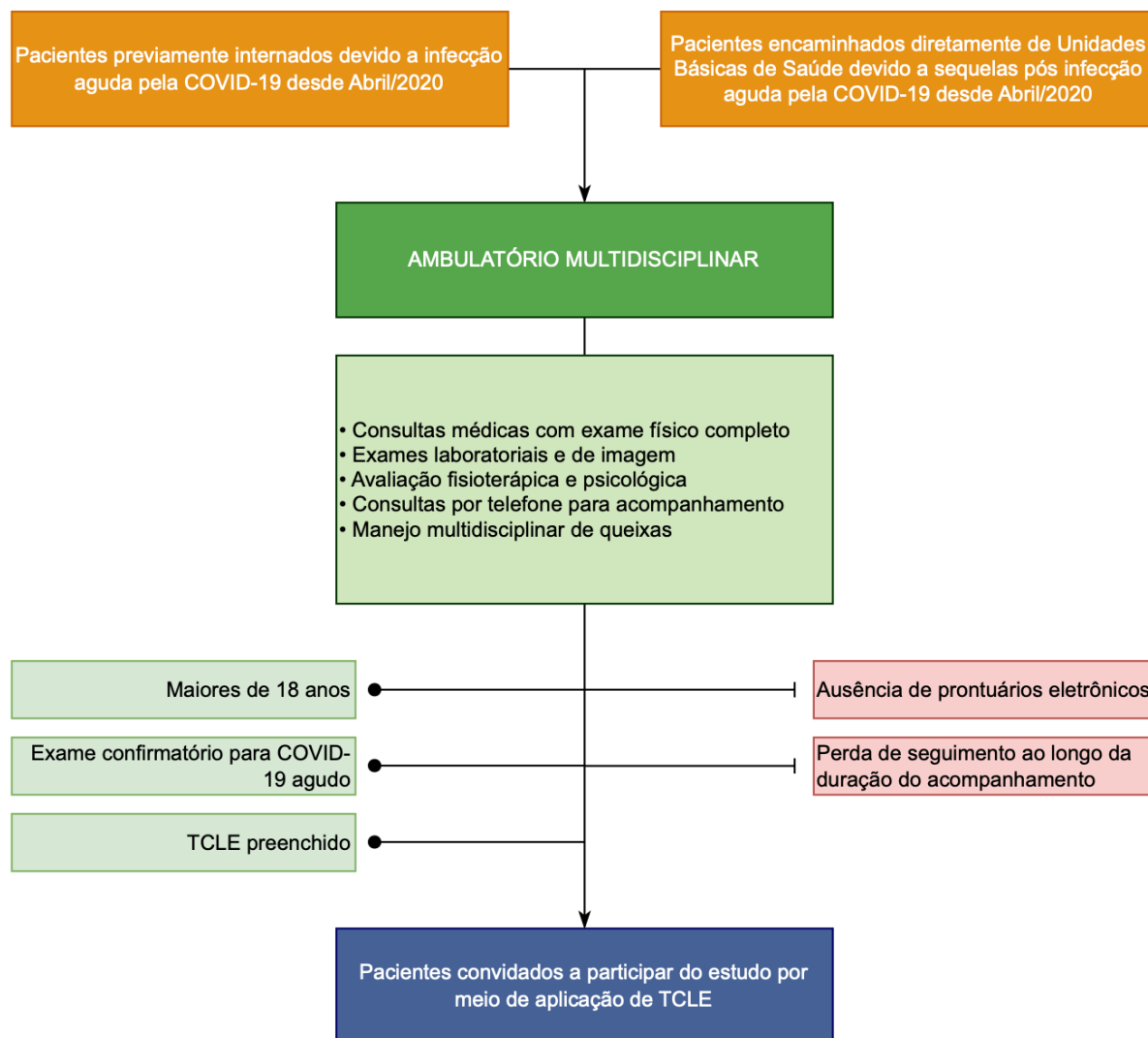
Os seguintes critérios de inclusão foram adotados:

- Idade maior de 18 anos;
- Teste de PCR-RT ou teste rápido para pesquisa de antígeno dos SARS-CoV-2 confirmando a infecção aguda pelo COVID-19;
- Aceitação de inclusão no estudo por meio de preenchimento de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídos do estudo:

- Perda de seguimento do paciente ao longo da duração do acompanhamento ambulatorial;
- Ausência de prontuário eletrônico.

Figura 1: Critérios de inclusão e exclusão para participação do estudo.



Fonte: o autor. **TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.5 Acompanhamento ambulatorial

A clínica multidisciplinar para cuidado de pacientes pós-COVID-19 foi instalada no Ambulatório Nossa Senhora da Luz, um ambulatório na cidade de Curitiba que atende exclusivamente pacientes do Sistema de Saúde Pública. Os pacientes recebiam o encaminhamento ao ambulatório no momento da alta hospitalar após a infecção aguda pelo COVID-19 ou diretamente de Unidades Básicas de Saúde para o manejo de sequelas persistentes após um quadro

agudo confirmado pelo SARS-CoV-2. Devido a grande demanda pelas consultas, não houve tempo mínimo ou máximo entre alta hospitalar/encaminhamento e data da consulta em nosso ambulatório.

O ambulatório para o acompanhamento de pacientes pós-COVID-19 acontecia semanalmente durante o período vespertino, durante o qual as equipes da medicina, psicologia, e fisioterapia atendiam os pacientes encaminhados ao ambulatório em consultas individuais para cada especialidade. Os pacientes eram encaminhados dentro do ambulatório para três consultas diferentes, uma para cada especialidade citada anteriormente. Após as consultas de cada especialidade, os profissionais da saúde envolvidos realizavam o planejamento e implementação de uma abordagem multidisciplinar e única para cada paciente. Durante tal planejamento, o paciente era abordado em relação a possível participação do estudo em questão e o TCLE era então preenchido.

A consulta ambulatorial incluía verificação da elegibilidade do indivíduo para participação na pesquisa, anamnese médica completa, coleta de informações sobre a fase aguda da doença e internamento, aferição de sinais vitais, avaliação antropométrica, exame físico médico multisistêmico, avaliação pela fisioterapia, coleta e análise de exames laboratoriais e de imagem. Os pacientes continuavam com consultas de acompanhamento periódicas até que os profissionais em conjunto concluíssem que a alta do acompanhamento ambulatorial era possível. O período de tempo entre consultas não foi predeterminado pois a decisão era feita em conjunto com todos os profissionais do ambulatório.

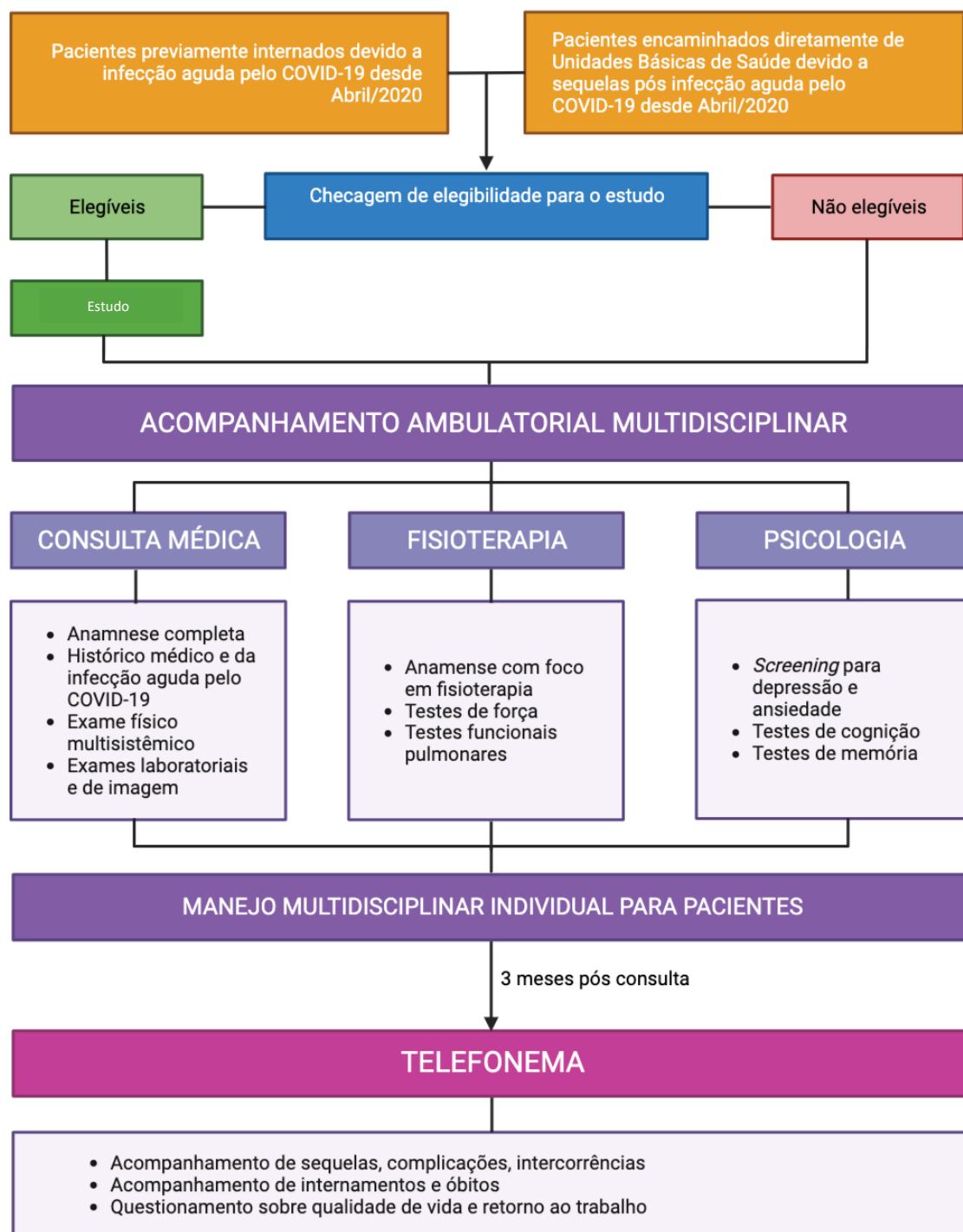
As consultas com cada especialidade eram realizadas por acadêmicos de cada área, monitorados e previamente treinados pelos profissionais de saúde envolvidos na pesquisa. Ainda mais, a fim de padronização das variáveis coletadas, os atendimentos foram padronizados por meio

de uma anamnese e roteiro para exame físico direcionados para cada especialidade de saúde. Os roteiros da especialidade médica e fisioterápica podem ser encontrados como Anexo 02 e 03.

Ainda mais, todos os pacientes foram contactados por um telefonema com a intenção de manter o acompanhamento regular, evitar perda de seguimento, atualização de contato, coleta de possíveis eventos adversos e avaliação da qualidade de vida e retorno ao trabalho. Em caso de evento de óbito ou internação hospitalar, o familiar mais próximo com contato com o ambulatório foi questionado sobre a causa da morte e detalhes do internamento. Os telefonemas eram realizados a partir de três meses após a primeira consulta ambulatorial e eram priorizados segundo a gravidade do quadro crônico e data de primeira consulta. Nesta primeira análise, não foi realizado o estudo e descrição dos telefonemas realizados, porém, próximos passos incluem tal análise. O desenho geral do funcionamento do ambulatório pode ser visto na Figura 2.

O ambulatório multidisciplinar foi criado pela Dra. Profa. Cristina Pellegrino Baena e gerenciado pela autora deste trabalho em conjunto com a Dra. Rebecca Saray Marchesini Stival. O manejo incluiu a criação de logística de atendimento ambulatorial multidisciplinar para todos os pacientes, acolhimento inicial dos pacientes frente ao ambulatório e pesquisa científica, atendimento a demandas especiais de pacientes, criação de controle de presença e contato de todos os pacientes, construção de questionários de anamnese e exame físico padronizados, e coleta de dados para criação do banco de dados final.

Figura 2: Desenho de estudo e seu acompanhamento ambulatorial para pacientes sobreviventes da COVID-19.



Fonte: o autor.

5.6 Coleta de dados

Os dados dos pacientes incluídos no estudo foram coletados pela equipe de pesquisa diretamente do sistema de prontuário eletrônico Tasy® (Koninklijke Philips N.V.®, Amsterdã, Países Baixos) e posteriormente inseridos em planilhas de Excel® (Versão 16.72, Microsoft®, Washington). As coletas sempre foram feitas no âmbito do Ambulatório Nossa Senhora da Luz a fim de garantir a privacidade dos dados dos participantes da pesquisa.

5.7 Variáveis analisadas

5.7.1 Variáveis clínicas

Dentre os dados sociodemográficos, foram coletados: idade, sexo, profissão, comorbidades (incluindo diabetes, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, câncer, depressão, hipotireoidismo, arritmias, entre outras), internamentos e cirurgias prévias, medicamentos de uso contínuo, história médica familiar (doenças oncológicas, cardíacas, pulmonares, trombóticas e neurológicas), história de contaminação familiar pelo COVID-19, e vacinação contra o COVID-19.

Também foram coletados dados 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 através de estudo de prontuários trazidos pelos pacientes e questionários sobre o assunto.

Sobre o período pós alta hospitalar, os paciente 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, rouquidão, rinorreia,

fadiga e dores em membros inferiores, parestesia, tremores, alteração de marcha, perda de memória geral, diminuição da velocidade do pensamento, *brain fog*, perda de atenção, dificuldade no sono, dor torácica, edema em membros inferiores, síncope, sibilância, uso de oxigênio suplementar domiciliar, alteração nas unhas, queda de cabelo, alteração de humor, alteração de peso, sintomas gastrointestinais e cefaleia.

Alguns escores e questionários também foram aplicados, entre eles: mMRC (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) para dispneia, MINI Mental para avaliação de função cognitiva, todos eles validados para a língua portuguesa (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975; MAHLER; WELLS, 1988)

O exame físico foi realizado em todos os pacientes e as seguintes variáveis foram captadas: força global, marcha, 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 em todas as consultas de acompanhamento realizadas para cada paciente.

5.7.2 Variáveis da consulta com fisioterapia

A avaliação funcional realizada pela equipe de fisioterapia incluiu a visualização de sinais de esforço respiratório no exame físico, realização de testes de força, manovacuometria, *Peak Flow*, teste de caminhada de seis minutos e teste de sentar e levantar por um minuto. Dentre os sinais de esforço respiratório, foram incluídos: amplitude respiratória, expansibilidade respiratória, elasticidade respiratória, respiração paradoxal, tiragem intercostal, e batimento de asa do nariz.

Os testes de força foram aplicados em membros inferiores e superiores seguindo a diretriz e escala de força validada mundialmente pela *Medical Research Council* (MRC) (COUNCIL, 1976). Ainda mais, a circunferência de panturrilha foi medida bilateralmente a fim de avaliar a massa muscular local e corporal total. A força de preensão palmar foi medida bilateralmente seguindo diretrizes atuais utilizando do dinamômetro (modelo SAEHAN – SH5001, Carci®, São Paulo, Brasil) e posteriormente criando a média entre as medidas mais altas de cada lateralidade (REIS; ARANTES, 2011).

O teste de manovacuometria foi realizado com o uso do manovacuômetro (modelo M120, Comercial Médica®, Imbiribeira, Brasil) seguindo as diretrizes atuais (MONTEMEZZO et al., 2010). Os valores de referência para tal teste foram criados seguindo equações da literatura (NEDER et al., 1999). A partir da manovacuometria foram criadas as seguintes variáveis: pico de inspiração máxima, diferença entre pico de inspiração máxima e seu valor de referência, pico de expiração máxima e diferença entre pico de expiração máxima e seu valor de referência. Já a variável de pressão de fluxo expiratório (PFE) máximo é mensurada pelo teste de *Peak Flow*, no qual foi utilizado o equipamento *Peak Flow Meter* (Physical Care®, São Paulo, Brasil) (SARMENTO, 2009).

O teste de caminhada de 6 minutos foi realizado seguindo as diretrizes mais atuais de fisioterapia (DOURADO, 2011), coletando sinais vitais pré e pós teste, assim como pontuar a Escala de Borg de Esforço (CABRAL et al., 2020). Utilizando do sexo e idade foi então criada a variável de distância percorrida predita, a qual foi posteriormente utilizada para a análise de porcentagem de distância percorrida predita para cada participante (ALONSO et al., 2017). Todos os testes funcionais previamente mencionados foram validados para a língua portuguesa

5.7.3 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); transaminase glutâmico oxalacética/aspartato aminotransferase (TGO/AST) (UI/L); transaminase glutâmico pirúvica/alanina aminotransferase (TGP/ALT) (UI/L); fosfatase alcalina (UI/L); gama GT (UI/L); sódio (mEq/L); potássio (mEq/L); hemograma completo; fibrinogênio (mg/dL); hemoglobina glicada (%); hormônio estimulador de tireotrofina (TSH) (microunidades/mL); albumina (g/dL); ferritina (ng/mL); proteína C reativa (mg/L); IgE total (kilounidades/L); D-dímero (nanogramas/L); troponina (pg/mL); perfil lipídico. Todos estes exames foram solicitados pelos médicos especialistas do atendimento ambulatorial na primeira consulta presencial e tiveram seus resultados analisados pelos mesmos especialistas nas consultas de acompanhamento seguintes. 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 Categorização dos pacientes

Todos os pacientes atendidos no ambulatório apresentaram ao menos um sintoma ou sinal persistente após o quadro agudo confirmado de COVID-19 sem outro motivo diagnóstico, sendo assim, a população do estudo foi categorizada segundo a classificação sugerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em relação a linha do tempo da clínica da COVID-19 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Ainda mais, não houve uso de grupo controle para as análises realizadas. Sendo assim, OMS sugere:

- *COVID-19 subaguda/infecção subaguda (IS)*: sintomas e sinais que iniciam ou permanecem após 4 semanas do início dos sintomas agudos pela COVID-19, persistindo até no máximo 12 semanas após o início da infecção aguda;
- *Síndrome pós-aguda pelo COVID-19 (PACS)*: sintomas e sinais que iniciam ou permanecem após 12 semanas do início dos sintomas agudos pela COVID-19, persistindo por ao menos 8 semanas e não podem ser explicados por diagnósticos alternativos.

5.9 Análise de dados

Todas as variáveis foram descritas para a população em geral, mas também categorizadas entre COVID subagudo e síndrome pós-aguda pelo COVID-19. As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de médias com desvios-padrão ou medianas com intervalo interquartilico segundo a distribuição de tais variáveis. Já as variáveis categóricas serão apresentadas em proporções e valores absolutos.

Possíveis associações e comparações entre os subgrupos diagnósticos foram realizadas com o teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis discretas e contínuas com distribuição anormal; teste T de Student de amostras independentes para variáveis contínuas com distribuição normal; e teste do χ^2 ou de Fisher para variáveis categóricas.

Após a análise univariada das inúmeras variáveis sociodemográficas e clínicas com o desenvolvimento de PACS, dentre as variáveis com $p < 0.2$ foram escolhidas aquelas com possível relação segundo a revisão de literatura para seguimento com a análise multivariada com uso de regressão logística binária a fim de procurar por possíveis fatores preditores no desenvolvimento

da síndrome pós-aguda pelo COVID-19. O teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada variável incluída no modelo e a medida de associação foi a razão de chances (*odds ratio*, OR) com intervalos de confiança de 95%. Inicialmente a regressão logística era ajustada somente para tempo entre sintomas agudos e consulta ambulatorial (Modelo 1), então sexo foi inserido (Modelo 2). Posteriormente, inseriu-se número de internamentos prévios e número de comorbidades (Modelo 3). Ainda mais, o status vacinal completo (duas doses) foi adicionado como ajuste no Modelo 4. Por fim, o ajuste para duração do internamento hospitalar durante a infecção aguda pela COVID-19 foi adicionado no Modelo 5.

Toda a análise estatística será estratificada segundo a categoria de pós-COVID e realizada através do *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* (versão 28.0, IBM Corp Armonk., Nova Iorque), R e RStudio (versão 2021.09, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria)(R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING, 2021). Sendo o valor de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1 *Características sociodemográficas*

A amostra final incluiu 113 participantes que foram acompanhados no serviço ambulatorial multidisciplinar criado para atendimento exclusivo de pacientes após a infecção aguda pelo COVID-19, incluindo tanto aqueles que 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. O tempo de seguimento após o início da forma aguda da doença apresentou uma mediana de 130,0 dias (53,0 – 196,5) e 72 pacientes (63,71%) atendidos foram diagnosticados com PACS.

Os dados sociodemográficos da população estudada segundo a classificação do participante em relação aos critérios diagnósticos propostos pela OMS previamente descritos estão detalhados na Tabela 1. Em relação a população geral, 53,1% eram mulheres e a média de idade geral foi de $51,7 \pm 13,2$ anos ($52,9 \pm 13,6$ anos entre aqueles classificados como COVID-19 subagudo e $51,1 \pm 13,0$ anos entre aqueles classificados com PACS, $p = 0,484$).

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes pós-COVID-19 em acompanhamento ambulatorial segundo diagnóstico de síndrome pós-aguda pelo COVID-19 descrito pela OMS (n = 113).

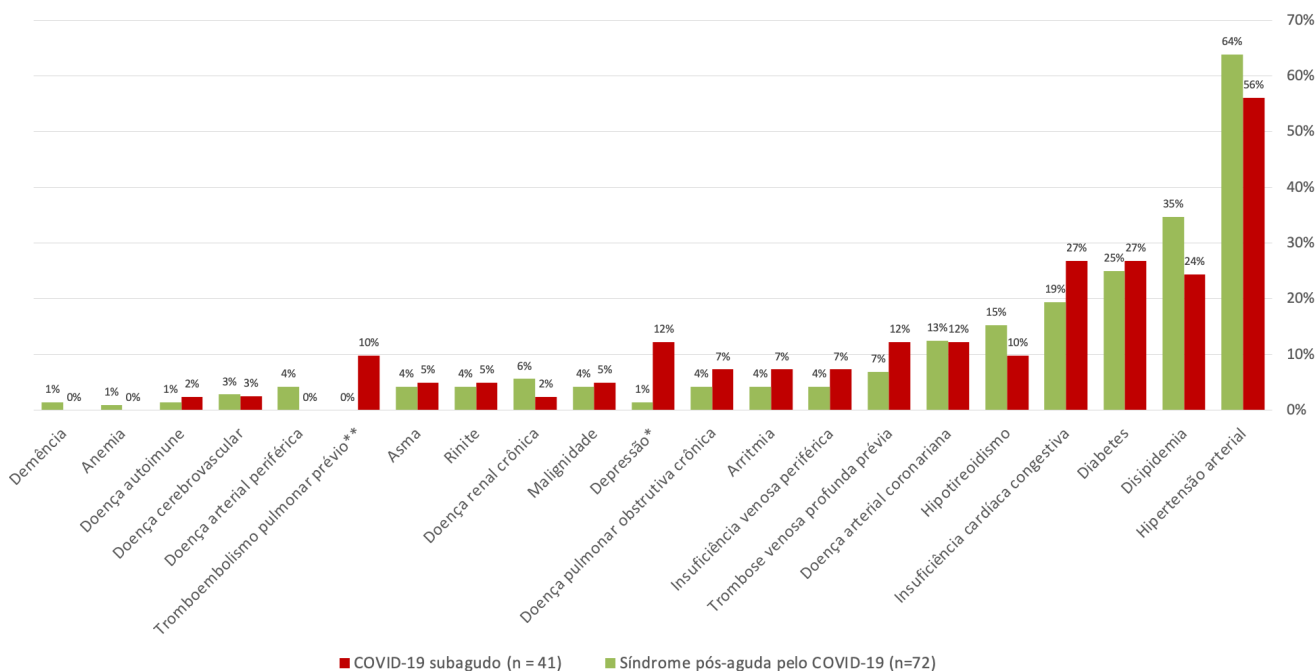
	Total (n=113)	COVID-19 subagudo (n = 41)	Síndrome pós- aguda pelo COVID-19 (n = 72)	P*
Idade (anos), média ± DP	51,7 ± 13,2	52,9 ± 13,6	51,10 ± 13,0	0,484
Sexo, n (%)				0,171
Homens	53 (46,9)	23 (56,1)	30 (41,7)	
Mulheres	60 (53,1)	18 (43,9)	42 (58,3)	
Tabagismo, n (%)				0,891
Nunca fumou	76 (67,3)	28 (68,3)	48 (66,7)	
Fumante atual	4 (3,5)	1 (2,4)	3 (4,2)	
Ex-fumante	33 (29,2)	12 (29,3)	21 (29,2)	
Carga tabágica, mediana (IQR)	12,5 (2,2 – 30,0)	20,0 (3,5 - 28,0)	7,5 (2,0 – 30,7)	0,397
Consumo de álcool, n (%)				0,256
Nunca ingeriu álcool	86 (76,1)	30 (73,2)	56 (76,1)	
Consumo de álcool ocasional	24 (21,2)	11 (26,8)	13 (18,1)	
Consumo de álcool frequente	3 (2,7)	0 (0,0)	3 (4,2)	
Alergia, n (%)	11 (9,7)	4 (9,8)	7 (9,7)	1,000
Presença de comorbidades, n (%)	92 (81,4)	38 (92,7)	54 (75,0)	0,024
Número de comorbidades, mediana (IQR)	2,0 (1,0 - 4,0)	3,0 (1,5 – 4,5)	2,0 (0,2 – 4,0)	0,156
Número de medicamentos de uso contínuo, mediana, (IQR)	1,0 (0,0 - 4,0)	2,0 (0,0 - 4,0)	1,0 (0,0 - 5,0)	0,925
Admissões hospitalares prévias, n (%)	55 (48,7)	24 (58,5)	31 (43,1)	0,123
Número de admissões hospitalares prévias, mediana (IQR)	0,0 (0,0 - 1,0)	1,0 (0,0 - 2,0)	0,0 (0,0 - 1,0)	0,172
Cirurgias prévias, n (%)	64 (56,6)	25 (61,0)	39 (54,2)	0,556
Número de cirurgias prévias, mediana (IQR)	1,0 (0,0 - 2,0)	1,0 (0,0 - 2,0)	1,0 (0,0 - 2,0)	0,617
Primeira dose da vacina contra COVID-19, n (%)	57 (78,1)	7 (53,8)	50 (83,3)	0,030
Segunda dose da vacina contra COVID-19, n (%)	49 (67,1)	5 (38,5)	44 (73,3)	0,023
História familiar de comorbidades, n (%)				
Malignidade	21 (18,6)	8 (19,5)	13 (18,1)	1,000
Doença cerebrovascular	8 (7,1)	4 (9,8)	4 (5,6)	0,458
Doença trombótica	4 (3,5)	1 (2,4)	3 (4,2)	1,000
Doença pulmonar	3 (2,7)	0 (0,0)	3 (4,2)	0,552
Doença coronariana	8 (7,1)	3 (7,3)	5 (6,9)	1,000
Hipertensão arterial	26 (23,0)	11 (26,8)	15 (20,8)	0,492
Diabetes	24 (21,2)	8 (19,5)	16 (22,2)	0,814
Asma	3 (2,7)	1 (2,4)	2 (2,8)	1,000
Contaminação familiar com COVID-19, n (%)	60 (67,4)	16 (61,5)	44 (69,8)	0,465
Número de familiares contaminados pelo COVID-19, mediana (IQR)	1,0 (0,0 - 2,0)	1,0 (0,0 - 2,0)	1,0 (0,0 - 3,0)	0,122
Número de óbitos familiares devido ao COVID-19, mediana (IQR)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 – 0,2)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,176

Fonte: o autor.

DP: desvio padrão; n: número absoluto; IQR: intervalo interquartilico. *p* valor de acordo com Teste T independente, exato de Fisher, Qui-quadrado ou Mann-Whitney segundo classificações e distribuição da variável.

A maioria dos pacientes da população geral apresentou algum tipo de comorbidade (81,4%), sendo que 92,7% daqueles com COVID-19 subagudo apresentaram alguma comorbidade, enquanto naqueles com síndrome pós-COVID-19 tal porcentagem foi de somente 75,0% ($p = 0,024$). Entre as comorbidades documentadas, a mais frequente na população geral foi hipertensão arterial sistêmica (61,1%), seguida de dislipidemia (31,0%), diabetes mellitus (25,7%), e insuficiência cardíaca congestiva (22,1%) (Figura 3). Somente histórico de tromboembolismo pulmonar prévio e depressão obtiveram relevância significativa quando sua frequência foi comparada entre os dois grupos estudados ($p = 0,016$ e $p = 0,023$ respectivamente), sendo que ambas as comorbidades apresentaram menor prevalência entre os pacientes classificados como síndrome pós-COVID-19.

Figura 3: Comorbidades de acordo com o status do paciente segundo diagnóstico de síndrome pós-aguda pelo COVID-19 descrito pela OMS ($n = 113$).



Fonte: ao autor.

* $p = 0,023$ ** $p = 0,016$

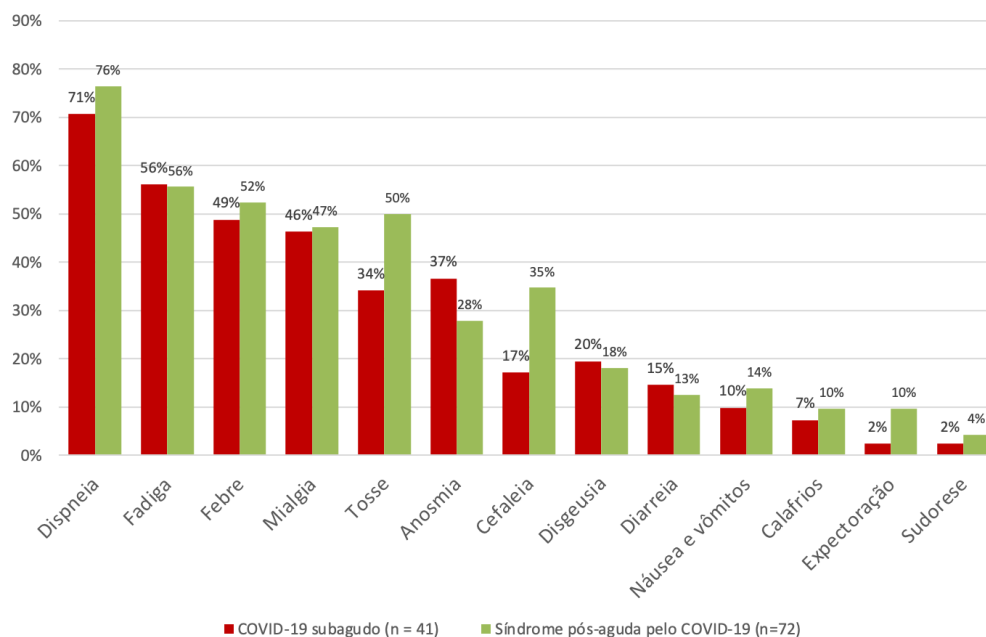
p valor de acordo com Teste T independente, exato de Fisher, Qui-quadrado ou Mann-Whitney segundo classificações e distribuição da variável.

Ainda em relação ao histórico médico prévio dos indivíduos estudados, 48,7% informaram terem sido internados em hospitais previamente a pandemia do COVID-19 e 56,6% apresentaram histórico de cirurgia prévia, porém não houve diferença significativa entre os grupos analisados (Tabela 1). No momento da consulta, 69,4% já apresentam esquema duplo de vacinação completa e indivíduos identificados com PACS apresentaram maior porcentagem de vacinação da primeira (83,3%) e segunda dose (73,3%), com valor de $p = 0,030$ e $0,023$ respectivamente (Tabela 01).

6.2 Características da infecção aguda pelo COVID-19

A população geral apresentou uma mediana de 4 (IQR 0 – 12) sintomas, os mesmos valores para os grupos criados foram de 4 (IQR 1 – 9) sintomas para aqueles com infecção subaguda e 4 (0 – 12) sintomas para os diagnosticados com síndrome pós-aguda pelo COVID-19 ($p=0,442$). Uma descrição mais detalhada dos sintomas agudos pelo COVID-19 está descrita na Figura 4. Nenhum sintoma específico obteve significância estatística quando comparado entre os indivíduos com COVID-19 subagudo e aqueles com síndrome pós-aguda pelo COVID-19. Ainda dentre os sintomas da fase aguda, o mais frequente foi dispneia (74,3%), seguido por fadiga (55,8%), febre (50,4%), e mialgia (46,9%).

Figura 4: Sintomas durante a fase aguda da infecção pela COVID-19 de acordo com o status do paciente segundo diagnóstico de síndrome pós-aguda pelo COVID-19 descrito pela OMS (n = 113).



Fonte: ao autor.

Todos os valores de $p > 0,05$.

p valor de acordo com Teste T independente, exato de Fisher, Qui-quadrado ou Mann-Whitney segundo classificações e distribuição da variável.

As características do internamento devido ao COVID-19 estão descritas na Tabela 2. A maioria da população analisada (93,8%) foi hospitalizada devido a infecção aguda pelo COVID-19, sendo que não houve diferença na taxa de hospitalização entre os grupos estudados ($p = 0,419$). Em relação as características do internamento de tais pacientes, não houve diferença estatística quando comparados a duração do internamento hospitalar entre os indivíduos diagnosticados com síndrome pós-aguda pelo COVID-19 e aqueles com COVID-19 subagudo ($p = 0,062$). No entanto, houve uma maior taxa de admissão em unidades de terapia intensiva nos pacientes diagnosticados com PACS (83.3%) ($p = 0,037$).

Dentre as variáveis relacionadas ao internamento, os pacientes diagnosticados com PACS apresentaram percentuais significativamente maiores de uso de ventilação mecânica não invasiva ($p=0,026$) e de cânula nasal ($p=0,022$) (Tabela 2).

Tabela 2: Características da admissão hospitalar devido ao COVID-19 segundo classificação sugerida pela OMS ($n = 113$).

	Total (n=113)	COVID-19 subagudo (n = 41)	Síndrome pós-aguda pelo COVID-19 (n = 72)	p
Internamento hospitalar, n (%)	106 (93,8)	40 (97,6)	66 (91,7)	0,419
Tempo entre início de sintomas agudos e internamento hospitalar (dias), mediana (IQR)	8,0 (5,0 - 11,0)	8,0 (4,0 - 11,0)	8,0 (5,0 - 11,0)	0,922
Duração do internamento hospitalar (dias), mediana (IQR)	13,0 (7,0 - 24,0)	9,0 (6,0 - 19,5)	14,5 (7,0 - 25,2)	0,062
Admissão em UTI, n (%)	81 (76,4)	26 (65,0)	55 (83,3)	0,037
Duração do internamento em UTI (dias), mediana (IQR)	9,0 (3,2 - 14,7)	8,0 (3,0 - 14,5)	9,0 (5,0 - 15,0)	0,426
Cânula nasal de oxigênio, n (%)	84 (80,0)	27 (67,5)	57 (87,7)	0,022
Ventilação mecânica não invasiva, n (%)	65 (61,3)	19 (47,5)	46 (69,7)	0,026
Duração da ventilação mecânica não invasiva (dias), mediana (IQR)	4,0 (1,0 - 8,0)	1,0 (1,0 - 3,0)	7,5 (3,2 - 9,2)	0,095
Intubação orotraqueal, n (%)	24 (22,6)	7 (17,5)	17 (25,8)	0,351
Duração da intubação orotraqueal, média (DP)	14,7 ± 10,9	12,5 ± 5,2	15,7 ± 12,8	0,638
Número de complicações durante o internamento hospitalar, mediana (IQR)	0,0 (0,0 - 1,0)	0,0 (0,0 - 0,5)	0,0 (0,0 - 1,0)	0,653
Tromboembolismo pulmonar durante o internamento, n (%)	5 (4,7)	3 (7,5)	2 (3,1)	0,363
Trombose venosa profunda durante o internamento, n (%)	5 (4,7)	2 (5,0)	3 (4,5)	1,000
Readmissão hospitalar, n (%)	3 (2,9)	1 (2,6)	2 (3,2)	1,000

Fonte: o autor.

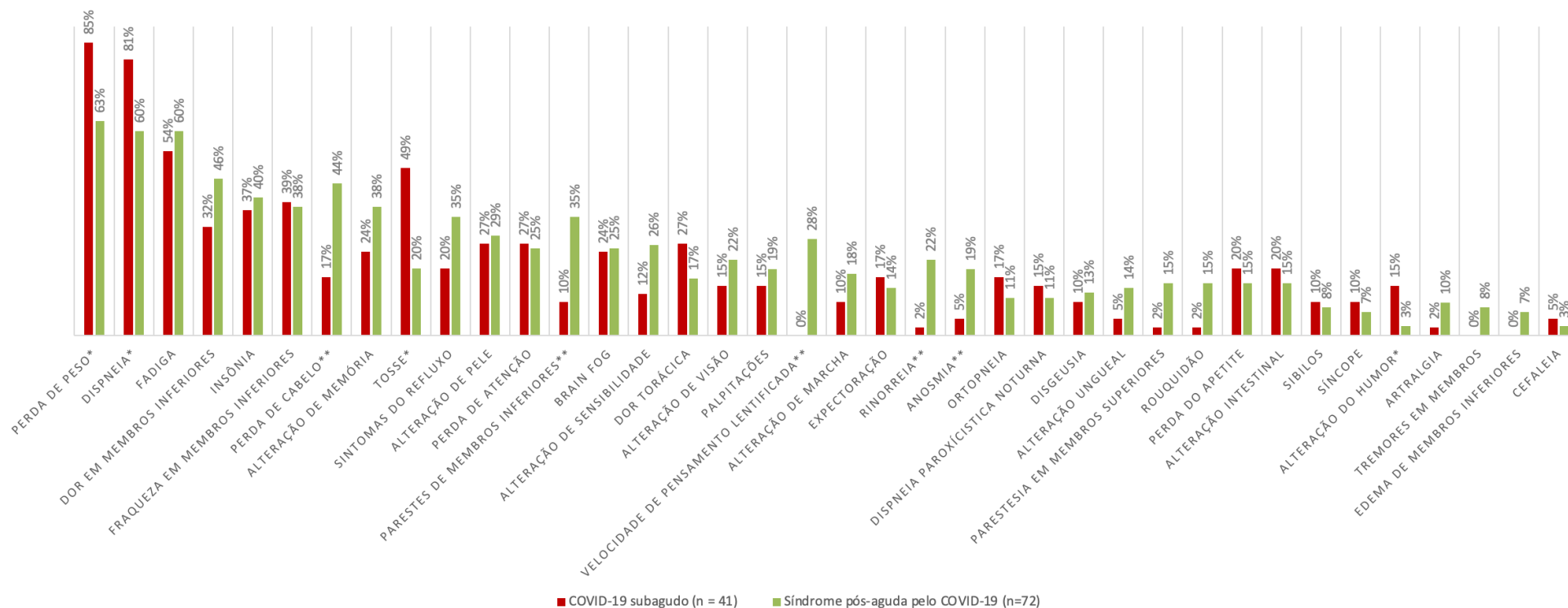
n: número absoluto; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; UTI: unidade de terapia intensiva. p valor de acordo com Teste T independente, exato de Fisher, Qui-quadrado ou Mann-Whitney segundo classificações e distribuição da variável.

6.3 Características após a infecção aguda pelo COVID-19

A população geral apresentou uma mediana de 9 sequelas (IQR 1 - 31). Enquanto os indivíduos diagnosticados com COVID-19 subagudo obtiveram uma mediana de 6 (IQR 1 – 25) sequelas, aqueles diagnosticados com PACS apresentaram mediana de 9 (IQR 1 – 31) sequelas. Ademais, não houve significância estatística quando comparado número de sequelas intergrupos ($p = 0,056$).

As sequelas observadas na população do estudo estão descritas segundo grupos de diagnóstico na Figura 5. Dentre as sequelas observadas, a mais frequente tanto nos pacientes diagnosticados com síndrome pós-aguda pelo COVID-19 quanto nos pacientes com COVID-19 subagudo foi perda de peso (70,8%), seguido por dispneia (67,3%) e fadiga (57,5%).

Figura 5: Frequência de sequelas reportadas por pacientes pós-COVID-19 segundo classificação sugerida pela OMS (n = 113).



Fonte: o autor.

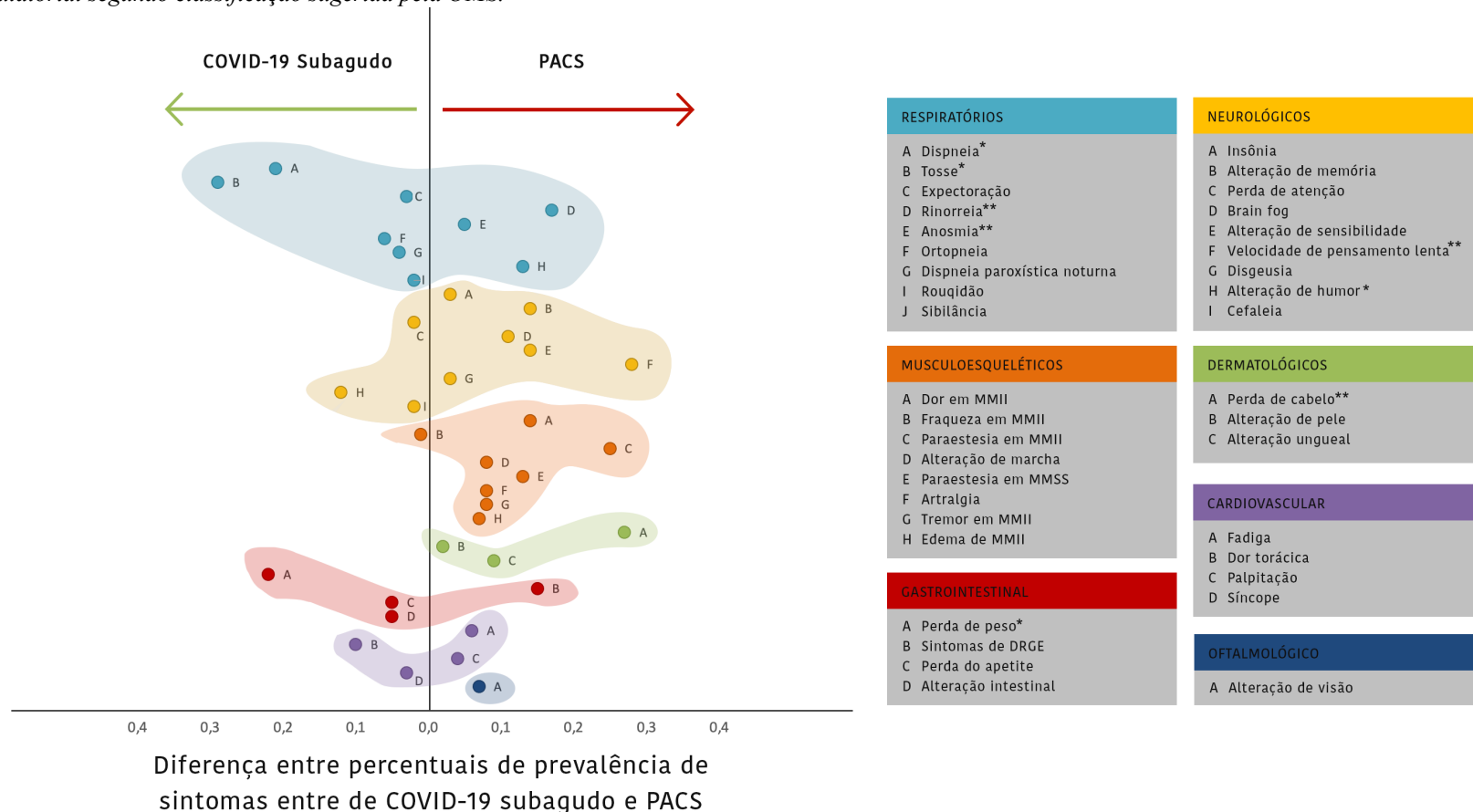
Todas as correlações entre sequelas e diagnóstico crônico de pós-COVID-19 apresentaram $p > 0,05$, exceto *perda de peso ($p = 0,011$), *dispneia ($p = 0,036$), *tosse ($p = 0,001$), *alteração do humor ($p = 0,049$), **perda de cabelo ($p=0,004$), **parestesia de membros inferiores ($p=0,003$), **velocidade de pensamento lentificada ($p<0,001$), **rinorreia ($p = 0,005$), **anosmia ($p = 0,047$).

p valor de acordo com Teste T Student independente, exato de Fisher, Qui-quadrado ou Mann-Whitney segundo classificação e distribuição da variável.

Perda de peso foi observada em 85,4% dos pacientes com COVID-19 subagudo, porém somente 62,5% dos indivíduos com PACS apresentaram a mesma sequela ($p = 0,011$). Outras sequelas que também apresentaram menor prevalência entre os pacientes com síndrome pós-aguda pelo COVID-19 foram (% COVID-19 subagudo, % PACS, p): dispneia (80,5%; 59,7%; 0,036); dispneia (80,5%; 59,7%; 0,036), tosse (48,8%; 19,4%; 0,001) e alteração de humor (14,6%; 2,8%; 0,049).

Já entre as sequelas que apresentaram maior prevalência entre os pacientes com síndrome pós-aguda pelo COVID-19 (% COVID-19 subagudo, % PACS, p), estão: perda de cabelo (17,1%; 44,4%; 0,004); parestesia de membros inferiores (9,8%; 34,7%; 0,003); velocidade de pensamento lentificada (0,0%; 28,2%; $<0,001$); rinorreia (2,4%; 22,2%; 0,005) e anosmia (4,9%; 19,4%; 0,047). Para melhor entendimento de quais sistemas fisiológicos foram mais afetados pela PACS, a diferença entre percentuais de prevalência dos sintomas foi calculada entre os subgrupos, resultando em uma visualização gráfica da distribuição dos sintomas entre os grupos criados (Figura 6).

Figura 6: Distribuição de sintomas e sistemas acometidos em sobreviventes da COVID-19 diagnosticados com COVID-19 subagudo ou PACS no acompanhamento ambulatorial segundo classificação sugerida pela OMS.



Fonte: o autor.

Todas as correlações entre sequelas e diagnóstico crônico de pós-COVID-19 apresentaram $p > 0,05$, exceto *perda de peso ($p = 0,011$), *dispneia ($p = 0,036$), *tosse ($p = 0,001$), *alteração do humor ($p = 0,049$), **perda de cabelo ($p = 0,004$), **parestesia de membros inferiores ($p = 0,003$), **velocidade de pensamento lentificada ($p < 0,001$), **rinorreia ($p = 0,005$), **anosmia ($p = 0,047$).

p valor de acordo com Teste T Student independente, exato de Fisher, Qui-quadrado ou Mann-Whitney segundo classificação e distribuição da variável.

As variáveis coletadas e analisadas do exame físico realizado nos pacientes em acompanhamento ambulatorial por sequelas pós-COVID-19 estão detalhadas na Tabela 3. Independente do grupo analisado, a mediana de índice de massa corporal (IMC) encontrada foi sempre acima do valor de referência normal descrito pela Organização Mundial da Saúde (NUTTALL, 2015), sendo a mediana do IMC da população geral deste estudo de 31,3 (IQR 28,6-34,6). O mesmo pode ser observado em relação a circunferência abdominal, a mediana da qual na população geral se encontra acima dos níveis recomendados para ambos os sexos (NUTTALL, 2015).

Tabela 3: Características e sinais no exame físico no acompanhamento ambulatorial pós-COVID-19 segundo classificação sugerida pela OMS (n = 113).

	Total (n=113)	COVID-19 subagudo (n = 41)	Síndrome pós- aguda pelo COVID-19 (n = 72)	p
Medidas antropométricas				
Peso (kg), média ± DP	87,4 ± 18,0	86,6 ± 17,0	87,9 ± 18,6	0,725
IMC, mediana (IQR)	31,3 (16,7 - 47,2)	31,6 (16,7 - 37,7)	31,2 (18,8 - 47,2)	0,703
Categorias de IMC, n (%)				0,361
Baixo peso ou normal	10/107 (9,3)	5/38 (13,2)	5/69 (7,2)	
Sobrepeso	30/107 (28,0)	8/38 (21,1)	22/69 (31,9)	
Obeso	67/107 (62,6)	25/38 (65,8)	42/69 (60,9)	
Circunferência abdominal (cm), média ± DP	103,8 ± 12,9	102,5 ± 14,9	104,1 ± 2,5	0,677
Circunferência abdominal alterada segundo sexo, n (%)	55/83 (66,3)	10/14 (71,4)	45/69 (62,5)	0,764
Circunferência cervical (cm), média ± DP	39,2 ± 3,6	39,7 ± 3,6	39,1 ± 3,6	0,576
Sinais vitais				
Frequência cardíaca (bpm), média ± DP	82,7 ± 14,7	87,4 ± 15,4	80,0 ± 13,8	0,010
PAM em membro superior esquerdo (mmHg), mediana (IQR)	96,6 (50,0 - 153,3)	95,8 (71,3 - 153,3)	96,6 (50,0 - 129,3)	0,361
PAM em membro superior direito (mmHg), mediana, (IQR)	96,6 (54,0 - 153,3)	93,3 (68,6 - 153,3)	96,6 (54,0 - 133,3)	0,368
Pressão arterial elevada durante a consulta, n (%)	50 (45,0)	15 (38,5)	35 (48,6)	0,325
Frequência respiratória elevada durante a consulta, n (%)	39 (35,8)	19 (50,0)	20 (28,2)	0,035
Saturação de oxigênio em repouso (%), mediana (IQR)	96,0 (84,0 - 100,0)	96,0 (85,0 - 100,0)	96,0 (84,0 - 99,0)	0,132
Saturação de oxigênio em repouso reduzida durante a consulta, n (%)	42 (37,5)	18 (43,9)	24 (33,8)	0,316
Saturação de oxigênio em esforço (%), mediana (IQR)	94,0 (78,0 - 99,0)	94,5 (86,0 - 98,0)	94,0 (78,0 - 99,0)	0,880
Saturação de oxigênio em esforço reduzida durante a consulta, n (%)	36/59 (61,0)	7/12 (58,3)	29/47 (61,7)	1,000
Exame neurológico				
Escore MINI Mental, n (%)				0,295
< 7 pontos	4 (3,6)	0 (0,0)	4 (5,7)	
≥ 7 pontos	107 (96,4)	41 (100,0)	66 (94,3)	
Força corporal total, mediana (IQR)	5,0 (4,50 - 5,0)	5,0 (4,6 - 5,0)	5,0 (4,5 - 5,0)	0,532
Marcha alterada, n (%)	14 (12,4)	5 (12,2)	9 (12,5)	1,000
Exame físico sistemático				
Exame oral alterado, n (%)	3 (2,7)	0 (0,0)	3 (4,2)	0,552
Exame de jugulares alterado, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,4)	1,000
Exame cardíaco alterado, n (%)	6 (5,3)	3 (7,3)	3 (4,2)	0,666
Exame pulmonar alterado, n (%)	17 (15,0)	4 (9,8)	13 (18,1)	0,284
Exame abdominal alterado, n (%)	14 (12,4)	2 (4,9)	12 (16,7)	0,080
Pulsos periféricos alterados, n (%)	5 (4,4)	0 (0,0)	5 (6,9)	0,157
Edema de membros inferiores, n (%)	17 (15,0)	4 (9,8)	13 (18,1)	0,284

Fonte: o autor.

n: número absoluto; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; bpm: batimentos por minuto; PAM: pressão arterial média; IMC: índice de massa corporal.
p valor de acordo com Teste T Student independente, exato de Fisher, Qui-quadrado ou Mann-Whitney segundo classificação e distribuição da variável.

6.4 Características da consulta com a fisioterapia

A variáveis coletadas durante a consulta da fisioterapia estão detalhadas na Tabela 4. Valores similares foram encontrados entre os grupos criados em relação a força muscular em membros inferiores e superiores ($p= 0,161$ e $p= 0,149$ respectivamente). Não houve significância estatística quando comparado valores obtidos durante o exame de manovacuometria, sendo que ambos os grupos atingiram porcentagens similares de pico de fluxo inspiratório e expiratório máximo quando comparados com os valores de referência calculados para cada paciente. A mesma tendência de distribuição de valores é vista durante o teste de *peak flow*, observa-se uma porcentagem de *peak flow* atingida em relação a referência similar entre os dois grupos criados para análise.

Já no teste de caminhada de 6 minutos, podemos observar que o grupo com diagnóstico final de PACS percorreu uma média de somente $71,9\% \pm 18,1$ da distância percorrida predita durante o teste. Enquanto o grupo de COVID-19 subagudo percorreu uma média de $89,9\% \pm 20,2$ da distância percorrida predita ($p= 0,003$).

Tabela 4: Características da consulta fisioterápica de pacientes no acompanhamento ambulatorial pós-COVID-19 segundo classificação sugerida pela OMS (n=56)

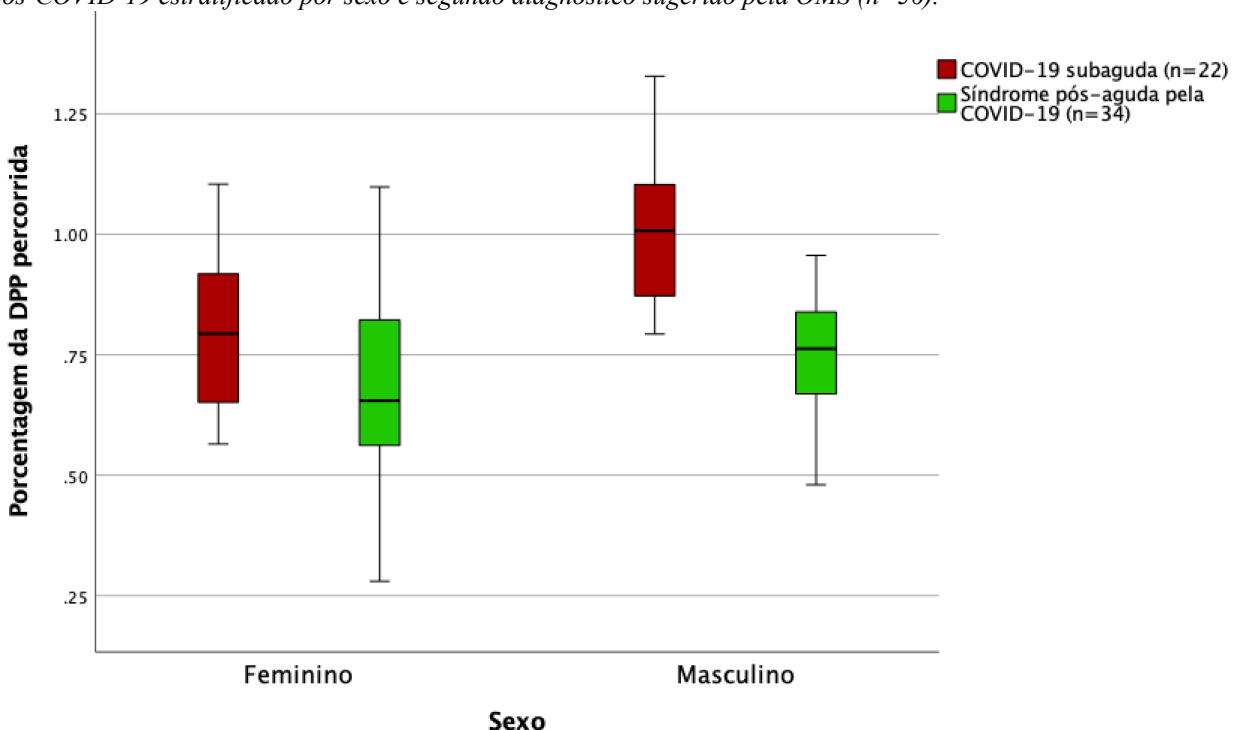
	Total (n=56)	COVID-19 subagudo (n = 22)	Síndrome pós- aguda pelo COVID-19 (n = 34)	<i>p</i>
Inspeção, n (%)				
Amplitude respiratória alterada	33 (60,0)	16 (72,7)	17 (51,5)	0,162
Expansibilidade respiratória alterada	35 (62,5)	17 (77,3)	18 (52,9)	0,092
Elasticidade respiratória alterada	27 (48,2)	14 (63,6)	13 (38,2)	0,100
Deformidade torácica	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (2,9)	1,000
Sinais de esforço respiratório	7 (12,5)	4 (18,2)	3 (8,8)	0,415
Respiração paradoxal	1 (1,8)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,393
Tiragem intercostal	2 (3,6)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,150
Batimento de asa do nariz	1 (1,8)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,393
Testes de força				
Média de força de extensão em MMII, mediana (IQR)	4,0 (4,0 - 5,0)	4,0 (4,0 - 4,5)	5,0 (3,5 - 5,0)	0,161
Média de força de flexão em MMSS, mediana (IQR)	4,0 (4,0 - 5,0)	4,0 (4,0 - 5,0)	5,0 (4,0 - 5,0)	0,149
Circunferência de panturrilha direita (cm), mediana (IQR)	37,7 (34,2 - 40,0)	36,0 (31,5 - 40,0)	38,0 (36,0 - 40,0)	0,116
Circunferência de panturrilha esquerda (cm), mediana (IQR)	38,0 (35,2 - 40,0)	38,0 (35,0 - 39,0)	39,0 (35,5 - 40,0)	0,270
Média de prensão palmar entre os dois membros (kg), mediana (IQR)	31,7 (27,0 - 40,3)	31,0 (24,0 - 47,5)	32,5 (27,5 - 40,2)	0,617
Manovacuometria				
Pico de fluxo inspiratório máximo (cmH ₂ O), mediana (IQR)	100,0 (73,7 - 120,0)	80,0 (67,5 - 112,5)	105,0 (76,2 - 120,0)	0,171
Porcentagem da referência de PiMáx atingida (%), média ± DP	102,0 ± 28,7	101,2 ± 40,9	102,7 ± 28,9	0,924
Pico de fluxo expiratório máximo (cmH ₂ O), mediana (IQR)	80,0 (60,0 - 112,5)	80,0 (55,2 - 110,0)	90,0 (70,0 - 120,0)	0,135
Porcentagem da referência de PeMáx atingida (%), média ± DP	91,9 ± 23,4	75,1 ± 39,3	91,9 ± 17,62	0,172
Peakflow				
Peakflow máximo (L/min), média ± DP	394,6 ± 119,0	408,8 ± 139,1	385,2 ± 104,8	0,476
Referência para peakflow (L/min), média ± DP	513,4 ± 77,0	505,2 ± 76,4	518,6 ± 79,8	0,683
Porcentagem da referência de peakflow atingida (%), média DP	80,4 ± 23,4	87,6 ± 27,3	74,9 ± 16,4	0,149
Teste de caminhada de 6 minutos				
Distância percorrida predita (DPP) (m), média ±DP	490,5 ± 39,6	487,4 ± 41,1	492,6 ± 39,1	0,635
Distância percorrida durante o teste (m), média ±DP	393,8 ± 99,3	440,0 ± 86,0	357,2 ± 95,1	0,005
Porcentagem de DPP percorrida (%), média ±DP	80,3 ± 21,0	89,9 ± 20,2	71,9 ± 18,1	0,003
Saturação de oxigênio em ar ambiente pré-teste (%), mediana (IQR)	95,0 (92,2 - 96,0)	94,5 (92,0 - 96,0)	95,0 (93,0 - 96,7)	0,486
Saturação de oxigênio em ar ambiente pós-teste (%), mediana (IQR)	93,0 (91,2 - 95,7)	93,0 (91,5 - 95,0)	94,0 (90,5 - 96,0)	0,983
Frequência cardíaca pré-teste (bpm), mediana (IQR)	86,0 (78,2 - 102,2)	88,0 (80,5 - 103,7)	85,0 (71,2 - 100,0)	0,341
Frequência cardíaca pós-teste (bpm), mediana (IQR)	94,5 (85,0 - 108,2)	89,0 (85,0 - 103,0)	95,5 (85,0 - 109,7)	0,579
Diferença entre BORG pós teste e pré teste, mediana (IQR)	2,0 (1,0 - 3,0)	1,0 (0,0 - 2,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	0,149

Fonte: o autor.

n: número absoluto; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; MMII: membros inferiores; MMSS: membros superiores, PiMáx: pico de fluxo inspiratório máximo; PeMáx: pico de fluxo expiratório máximo; DPP: distância percorrida predita; bpm: batimentos por minuto. *p* valor de acordo com Teste T Student independente, exato de Fisher, Qui-quadrado ou Mann-Whitney segundo classificação e distribuição da variável.

Em uma análise mais detalhada e estratificada por sexo, a porcentagem de distância percorrida é significativamente menor no grupo com PACS em homens somente, sendo $101,1\% \pm 16,8$ no grupo de COVID-19 subaguda e somente $74,7\% \pm 13,4$ no grupo diagnosticado com PACS ($p < 0,001$) (Figura 7). Já em mulheres, a porcentagem de distância percorrida permaneceu semelhante na análise intergrupos, sendo $79,8\% \pm 18,0$ no grupo de infecção subaguda e $69,6\% \pm 22,0$ no grupo com PACS ($p=0,128$).

Figura 7: Porcentagem da distância predita (DPP) percorrida por indivíduos no acompanhamento ambulatorial pós-COVID-19 estratificado por sexo e segundo diagnóstico sugerido pela OMS ($n=56$).



Fonte: o autor.

DPP: distância percorrida predita. p valor segundo teste T de Student de amostras independentes. p para a população feminina = 0,128. p para a população masculina < 0,001.

6.5 Perfil laboratorial de pacientes sobreviventes da COVID-19

Em relação aos exames laboratoriais realizados pelos pacientes sobreviventes da COVID-19, observa-se que nenhum dos exames apresentou relevância estatística quando comparados entre os grupos diagnósticos criados, exceto a contagem de plaquetas (Tabela 5). Pacientes diagnosticados como COVID-19 subagudo apresentaram uma mediana de 196.000 (IQR 162.00 – 274.500), enquanto o grupo diagnóstico com PACS apresentou mediana mais elevada de 244.000 (IQR 202.250 – 307.750) ($p=0,047$).

Ademais, mesmo sem apresentar diferença estatística intergrupo, os pacientes apresentaram uma mediana de hemoglobina glicada (Hb1Ac) já considerado como pré-diabetes (valores entre 5,7% e 6,5% são considerados como pré-diabetes) (WHO, 2011).

Tabela 5: Características laboratoriais de pacientes sobreviventes da COVID-19 em acompanhamento ambulatorial segundo classes diagnósticas sugeridas pela OMS (n = 113).

	Total (n=113)	COVID-19 subaguda (n = 41)	Síndrome pós-aguda pela COVID-19 (n = 72)	Dados faltantes, n (%)	p
Tempo entre início dos sintomas agudos e exames laboratoriais de rotina (dias), mediana (IQR)	150,0 (117,5 - 197,5)	125,0 (102,5 - 148,0)	166,5 (122,5 - 208,7)	40 (35,4)	0,009
Hemoglobina (g/dL), mediana (IQR)	14,1 (13,5 - 15,2)	14,2 (13,5 - 15,4)	14,0 (13,4 - 15,2)	40 (35,4)	0,715
Hematócrito (%), mediana (IQR)	41,5 (39,2 - 45,3)	42,7 (40,0 - 45,5)	41,4 (35,0 - 62,0)	40 (35,4)	0,290
Linfócitos (células/mm³), mediana (IQR)	2450 (1849,5 - 2872,5)	2124 (1812 - 2724)	2518 (4888 - 2970)	40 (35,4)	0,710
Leucócitos (células/mm³), média ± DP	7231,5 ± 2293,6	6817,6 ± 2215,6	7357,1 ± 2321,5	40 (35,4)	0,399
Plaquetas (células/mm³), mediana (IQR)	241.000 (191.500 - 306.500)	196.000 (162.000 - 274.500)	244.000 (202.250 - 307.750)	40 (35,4)	0,047
Eosinófilos (células/mm³), mediana (IQR)	158 (100,5 - 277,0)	132 (96 - 314)	162 (100 - 268)	41 (36,3)	0,963
Creatinina (mg/dL), mediana (IQR)	0,8 (0,7 - 1,0)	0,8 (0,7 - 0,9)	0,8 (0,72 - 1,01)	41 (36,3)	0,730
Uréia (mg/dL), mediana (IQR)	34,0 (30,0 - 43,0)	33,5 (28,2 - 40,5)	36,0 (30,5 - 45,3)	44 (38,9)	0,319
Sódio (mg/dL), mediana (IQR)	139,0 (138,0 - 140,5)	139,5 (138,7 - 141,2)	139,0 (138,0 - 140,0)	51 (45,1)	0,726
Potássio (mg/dL), mediana (IQR)	4,6 (4,3 - 4,8)	4,6 (4,2 - 4,8)	4,6 (4,4 - 4,8)	43 (38,1)	0,720
Glicemia em jejum (mg/dL), mediana (IQR)	98,0 (84,0 - 119,0)	92,5 (86,7 - 106,7)	99,0 (90,0 - 122,0)	42 (37,2)	0,188
Hb1Ac (%), mediana (IQR)	5,7 (5,4 - 6,2)	5,7 (5,3 - 6,0)	5,7 (5,4 - 6,2)	58 (51,3)	0,707
Ácido úrico sérico (mg/dL), mediana (IQR)	5,8 ± 1,4	5,1 ± 0,7	5,9 ± 1,5	87 (77,0)	0,249
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IQR)	0,51 (0,40 - 0,68)	0,51 (0,42 - 0,62)	0,50 (0,40 - 0,70)	74 (65,6)	0,842
Billirrubina direta (mg/dL), mediana (IQR)	0,08 (0,07 - 0,11)	0,10 (0,06 - 0,11)	0,08 (0,70 - 0,11)	73 (64,6)	0,965
TGO (U/L), mediana (IQR)	20,0 (17,0 - 26,0)	19,0 (16,5 - 22,2)	20,0 (16,5 - 27,5)	50 (44,2)	0,738
TGP (U/L), mediana (IQR)	21,0 (14,0 - 30,0)	22,5 (14,7 - 29,0)	20,5 (14,0 - 30,0)	51 (45,1)	0,312
Fosfatase alcalina (U/L), mediana (IQR)	73,5 (62,2 - 101,5)	74,0 (59,2 - 98,0)	73,5 (62,2 - 102,0)	75 (66,4)	0,631
GGT (U/L), mediana (IQR)	31,0 (24,5 - 48,5)	28,5 (22,0 - 41,0)	32,0 (24,5 - 55,5)	76 (67,3)	0,451
Fibrinogênio (mg/dL), média ± DP	312,2 ± 59,2	323,1 ± 62,8	308,4 ± 59,4	90 (79,6)	0,611
TSH (μUI/mL), mediana (IQR)	2,59 (1,69 - 3,62)	2,59 (1,24 - 4,03)	2,59 (1,71 - 3,59)	51 (45,1)	1,000
Albumina sérica (g/dL), média ± DP	4,33 ± 0,24	4,32 ± 0,13	4,34 ± 0,27	69 (61,1)	0,792
Ferritina sérica (ng/mL), mediana (IQR)	137,7 (63,8 - 226,6)	189,6 (62,6 - 339,4)	132,1 (132,1 - 213,5)	54 (47,8)	0,448
Proteína C reativa (mg/dL), mediana (IQR)	4,0 (2,1 - 7,2)	4,6 (1,1 - 7,1)	3,7 (2,6 - 9,4)	77 (68,1)	0,436

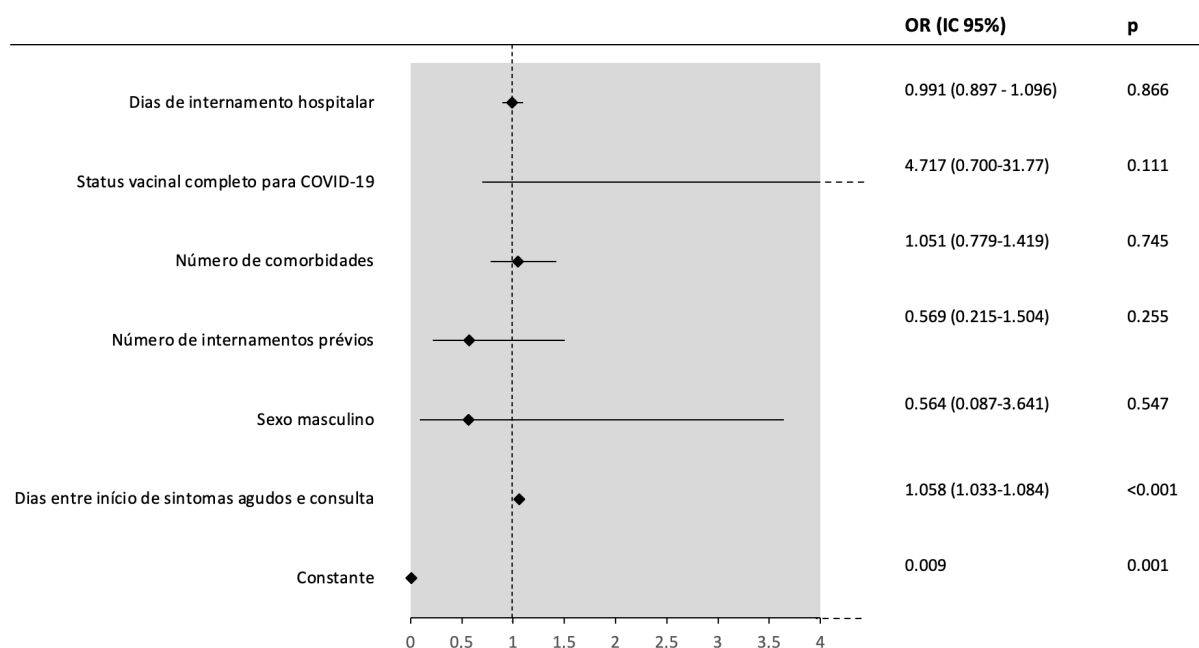
Fonte: o autor.

DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; Hb1Ac: hemoglobina A1c; TGO: transaminase glutâmico oxalética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; GGT: gama-glutamyl transferase; TSH: hormônio estimulador da tireóide. *p* valor de acordo com Teste T Student independente ou Mann-Whitney segundo classificação e distribuição da variável.

6.6 Regressão logística binária com diagnóstico de síndrome pós-aguda pelo COVID-19 como desfecho principal

Na análise multivariada, utilizamos uma regressão logística binária com o diagnóstico de síndrome pós-aguda pela COVID-19 como variável dependente e as covariáveis descritas na tabela inserida como Anexo 4 como variáveis independentes, inserindo as mesmas em cinco modelos diferentes. Em todos os modelos propostos, somente a variável de dias entre o início de sintomas agudos e consulta ambulatorial apresentou significância estatística na relação com o diagnóstico de PACS (Modelo 5, β 0,041, IC 95% 1,01-1,07, $p=0,003$), revelando uma associação positiva entre as duas variáveis (Figura 8). Os outros modelos estão descritos no Anexo 4.

Figura 8: Fatores de risco associados com diagnóstico de Síndrome pós-aguda pelo COVID-19 segundo os critérios sugeridos pela OMS (Modelo 5).



Fonte: o autor.

OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Valores de p encontrados por meio de regressão logística binária com teste de Wald.

7. DISCUSSÃO

Assim como a Influenza Russa em 1890, o controle sobre a pandemia causada pela COVID-19 não é sinônimo de controle sobre a doença em si, já que suas sequelas permanecem nos sobreviventes como Síndrome pós-aguda pela COVID-19 (PACS), diminuindo funcionalidade, qualidade de vida e produtividade. Neste trabalho 63,71% da população estudada foi diagnosticada com PACS mesmo após meses do início dos sintomas agudos (mediana 103 dias [IQR 53,0 -196,5]). No estudo brasileiro *CO-FRAIL*, o qual acompanhou por telefone 1042 pacientes previamente hospitalizados, foi observado 56% de pacientes com diagnóstico de PACS (DIAS et al., 2022). No entanto, taxas de até 87,4% desta síndrome já foram reportadas pela literatura brasileira (DE OLIVEIRA et al., 2022).

Portanto, acreditamos que a real taxa de diagnóstico de PACS seja ainda mais alta do que encontramos em nosso estudo devido a duas hipóteses, porém um período de tempo mais longo de acompanhamento seria necessário para o diagnóstico segundo os critérios da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). A primeira hipótese se baseia na constituição de nossa população, formada por 76,4% de pacientes que necessitaram de cuidados intensivos, e ao fato de que a severidade do quadro agudo já foi comprovada como fator de risco para PACS por vários autores (ARNOLD et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021). A segunda hipótese se baseia na dificuldade de oferecimento de um acompanhamento a longo prazo de pacientes com doenças crônicas pelo sistema de saúde público brasileiro. Isto pode tanto subestimar quanto superestimar a real prevalência de PACS na população já que causa a especificidade da população do estudo e então superestimando os valores, mas também dificultaria a chegada de doentes crônicos com formas leves e moderadas a assistência ambulatorial, subestimando tais valores.

Já em relação a idade média encontrada em nosso estudo, esta condiz com a literatura atual, sendo ela $51,7 \pm 13,2$ anos. Em um estudo realizado no Sudeste do Brasil, foi encontrado uma idade média de $50,26 \pm 15,78$ anos (DE MIRANDA et al., 2022).

Em relação a presença de comorbidades, assim como De Miranda et al., a maior parte de nossa população (81,4%) apresentou ao menos uma comorbidade. Ademais, as comorbidades mais frequentes estão condizentes com a literatura atual, sendo elas: hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia (AKBARI ALIABAD et al., 2021; BONIFÁCIO et al., 2022). No entanto, encontramos uma relação inversa entre presença de comorbidades e os grupos estudados, sendo que 92,7% dos pacientes diagnosticados com infecção subaguda apresentam ao menos uma comorbidade, enquanto no grupo diagnosticado com PACS tal proporção foi de somente 75% ($p=0,024$). Este achado difere de estudos recentes que citam presença de comorbidades como um fator preditor para diagnóstico de síndrome pós-aguda pela COVID-19 ou para o tempo de duração de sequelas (DE MIRANDA et al., 2022; DIAS et al., 2022)

Um diferencial observado em nossa análise foi a presença de mais da metade da população geral do estudo já vacinada com ao menos duas doses da vacina contra o COVID-19 no momento da consulta (50,4%), sendo que tais taxas eram de 69,4% no grupo posteriormente diagnosticado com PACS e 17,1% no grupo com infecção subaguda ($p<0,001$). A maioria dos estudos foram realizados anteriormente ao momento da vacinação (NALBANDIAN et al., 2021), ou como descrito em Miranda et al., apresentam poucos casos de vacinação, o qual apresentou somente 0,8% da população geral com vacinação completa (DE MIRANDA et al., 2022). No entanto, a relação positiva entre vacinação completa e diagnóstico de PACS não permaneceu significativa durante a análise multivariada com ajustes, sendo necessário mais estudos com uma população vacinada.

Apesar de não apresentar significância estatística, outro diferencial de nosso estudo é a observação de contaminação familiar, a qual foi maior de 60% tanto na população geral quanto nos subgrupos, confirmando a alta transmissibilidade do vírus. Já em relação aos sintomas do quadro agudo provocado pelo COVID-19, Oliveira et al. observou que os três mais frequentes eram dispneia, fadiga e febre, os três mesmos sintomas agudos mais frequentes em nossa população de estudo (DE OLIVEIRA et al., 2022). Diferentemente de Mendelson et al., o qual observou que indivíduos com mais de 5 sintomas agudos eram quatro vezes mais suscetíveis a desenvolver PACS, não houve relação significativa entre número de sintomas agudos e posterior diagnóstico de PACS em nossa população (MENDELSON et al., 2020).

Assim como grande parte dos estudos já publicados, a maioria dos indivíduos incluídos em nosso estudo foram hospitalizados devido ao quadro agudo pela COVID-19 (AKBARI ALIABAD et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021). Ademais, o internamento em unidades de terapia intensiva apresentou relação significativa com PACS ($p=0,037$), replicando o achado de outros estudos como o *CO-FRAIL*, o qual apresentou um *odds ratio* de 1,68 (IC 95% 1,16 – 2,44, $p < 0,001$) quando relacionado internamento em UTI com diagnóstico de PACS. A mesma tendência foi observada em relação a uso de ventilação invasiva em nosso estudo e em outros estudos já publicados (DE OLIVEIRA et al., 2022; DIAS et al., 2022).

As sequelas causadas pelo COVID-19 são semelhantes entre os estudos. Perda de peso, dispneia, fadiga e dor em membros inferiores foram as sequelas mais frequente no grupo com PACS. Jacobs et al. também observou como sequelas mais frequentes fadiga (55%), dispneia (45%) e dor muscular (51%)(JACOBS et al., 2020). Já Huang et al. apresentou maior frequência de fraqueza muscular (63%), insônia (26%) e ansiedade ou depressão (23%) (HUANG et al., 2021).

Em nosso estudo, as sequelas também foram analisadas entre os grupos diagnósticos criados para melhor discernimento entre sintomas de uma infecção ainda em resolução e sequelas reais. O grupo diagnosticado com infecção subaguda apresentou taxas significativamente maiores de perda de peso, dispneia, tosse e alteração de humor ($p<0,05$). Já os indivíduos com PACS apresentaram taxas significativamente mais altas de perda de cabelo, parestesia de membros inferiores, velocidade de pensamento lentificada e rinorreia ($p<0,05$). Sendo assim, é possível a construção de um perfil de sintomas clínicos para cada fase da infecção pela COVID-19, com sintomas pulmonares sendo mais frequentes na população diagnosticada com infecção subaguda e outros sistemas sendo acometidos na fase crônica da doença. O recente estudo israelense com pacientes pós-COVID-19 sem internamento prévio, demonstra similar tendência, com sintomas respiratórios, como dispneia e tosse, sendo mais frequentes entre 30 e 180 dias após a infecção aguda, enquanto queixas como rinorreia e problemas de memória permaneceram persistentes mesmo após um ano da infecção aguda (MIZRAHI et al., 2023). No entanto, a análise entre grupos de infecção subaguda e PACS não foi realizada na maioria dos estudos que tem como seu desenho o acompanhamento longitudinal de pacientes pós-COVID, portanto, se faz necessário estudos comparativos com tais populações, já que é provável que as sequelas apresentem variabilidade segundo o tempo de acompanhamento.

A análise do exame físico realizada em nossa população também é outro diferencial deste estudo, já que poucos são os estudos que incluem medidas básicas como sinais vitais e dados antropométricos em suas análises. Mesmo sem apresentar significância estatística importante intergrupos, podemos observar que a maioria da população do estudo (62,6%) se apresenta nas categorias de obeso pela classificação de IMC proposta pela Organização Mundial da Saúde. Os valores de circunferência abdominal apresentam tendências similares, apresentando valores acima

dos valores recomendados por sexo pela OMS na população geral e nos grupos(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). Ademais, mesmo sem diferença estatística significativa, a mediana de hemoglobina glicada se apresenta na faixa considerada como pré-diabetes (WHO, 2011). Outros estudos também relataram medidas antropométricas similares, caracterizando o perfil de internados como pacientes com IMC elevado em categorias de sobrepeso e obesidade, já que a população de nosso estudo é composta majoritariamente por pacientes com histórico de internamento. (ARNOLD et al., 2021; DIAS et al., 2022)

Em relação a avaliação fisioterápica dos pacientes estudados, relatamos uma diferença significativa entre grupos criados em relação a porcentagem da distância predita percorrida durante o teste de caminhada de 6 minutos, sendo tal percentual somente de 71,9% nos indivíduos com PACS e 89,9% nos indivíduos com infecção subaguda ($p=0,003$). Quando estratificada por sexo, tal significância permaneceu somente no sexo masculino ($p<0,001$). Tais valores encontrados são mais baixos do que os relatados por Shah et al, o qual observou um percentual de distância predita percorrida média de 96%, porém o estudo mencionado não considera nem descreve a gravidade de internamento hospitalar destes pacientes, um fator que pode ser explanatório para tal diferença (SHAH et al., 2021).

Como uma tentativa de explicação para o diagnóstico de PACS, um estudo transversal observou que um tempo entre início do quadro agudo e primeiro acompanhamento maior que 180 dias, necessidade de internamento em unidades de terapia intensiva e disgeusia durante a fase aguda estiveram relacionados com o desenvolvimento de PACS (DE OLIVEIRA et al., 2022). Outro estudo, apresentou como fatores preditores para PACS os seguintes: sexo feminino, IMC, necessidade de internamento em UTI e duração do internamento hospitalar (DIAS et al., 2022). No entanto, em nosso estudo, somente o tempo entre início do quadro agudo e consulta

ambulatorial foi encontrado como fator preditor para diagnóstico de PACS. A ausência de outros fatores preditores para o diagnóstico de PACS na população estudada pode ser explicada por duas hipóteses. A primeira se refere a possibilidade de sobreposição entre síndrome pós-aguda pela COVID-19 e síndrome pós-cuidados intensivos (PICS), sendo que 83,3% dos pacientes estudados com PACS necessitaram de cuidados intensivos hospitalares (DE OLIVEIRA et al., 2022; MAHASE, 2020). O maior estudo brasileiro sobre PACS, realizado com 1042 pacientes, encontrou somente 61% de admissões em UTI (DIAS et al., 2022).

Inicialmente os sintomas de PICS podem mascarar o diagnóstico de PACS, e devido ao acompanhamento ambulatorial com manejo multidisciplinar baseado em uma literatura terapêutica já bem estabelecida sobre PICS, os sintomas desta são atenuados ao longo tempo, remanescendo somente as verdadeiras sequelas da COVID-19. Esta hipótese é apoiada pela escassa literatura que combina os dois diagnósticos, a qual confirma que aproximadamente 80% de pacientes previamente internados com COVID-19 apresentarão ao menos um sintoma de PICS durante sua recuperação (ROUSSEAU et al., 2021). No entanto, estudos com tal população ainda são raros devido as dificuldades financeiras de criação de um sistema de acompanhamento multidisciplinar para tais pacientes e falta de dados sobre o período agudo da infecção.

A segunda hipótese concomitante seria a falta de especificidade nos critérios diagnósticos estabelecidos pela OMS, os quais abrangem uma ampla quantidade de sintomas, os quais são, em sua maioria, autorreferenciados pelos pacientes e muito subjetivos por consequência. Sendo assim, a definição de PACS criada pela OMS pode, acidentalmente, superestimar o número de diagnósticos da síndrome ao considerar sintomas subjetivos que possam ser relacionados a outros diagnósticos, como PICS.

Algumas são as limitações de nosso estudo, sendo a primeira o caráter de estudo centro único e de amostra relativamente pequena. Em estudos com amostras maiores foi possível a realização de regressões logísticas com modelos mais completos a fim de observar a participação de possíveis fatores preditores para o desenvolvimento de PACS (DE MIRANDA et al., 2022). Outra limitação deste estudo é a ausência de um grupo controle sem histórico de infecção aguda pelo COVID-19 para que pudéssemos diferenciar os sintomas que se sobrepõem de PICS e PACS. Ainda mais, inúmeras das variáveis sobre sequelas pós-COVID-19 eram autorreferenciadas pelos próprios pacientes, e consequentemente, subjetivas em sua natureza.

Ao mesmo tempo que o caráter seletivo de nossa amostra para pacientes graves com necessidade de internamento em UTI pode ser caracterizado como uma limitação, também podemos observá-la como um ponto forte do estudo, já que a maior parte das pesquisas estudadas apresentam um percentual menor que 50% de casos graves com necessidade de internamento em UTI. Ao mesmo tempo que a especificidade da população pode alterar a associação entre fatores de risco e PACS, também pode chamar atenção para tal obstáculo, guiando futuros desenhos de projeto para evitar este obstáculo. Outro ponto forte do estudo inclui a presença de status vacinal em meios as covariáveis, o que permite uma visualização mais recente da população afetada pela PACS. Ainda mais, durante nossa revisão de literatura, acreditamos que este seja o primeiro estudo descritivo de pacientes sobreviventes da COVID-19 no estado do Paraná.

8. CONCLUSÃO

Os principais achados do presente estudo demonstram uma alta prevalência de diagnóstico de síndrome pós-aguda pela COVID-19 pelos critérios da OMS em uma população de sobreviventes, os quais sua maioria foi hospitalizada durante a fase aguda. Ainda mais, foi proposta uma possível sobreposição entre síndrome pós-aguda pela COVID-19 e síndrome pós-cuidados intensivos, sendo que não foi encontrado nenhum fator preditor para o diagnóstico de PACS exceto o tempo entre início do quadro agudo e consulta ambulatorial, e que os sintomas de ambas as síndromes são similares.

Ainda mais, pudemos observar e detalhar a epidemiologia de um ambulatório multidisciplinar focado em atendimento para sobreviventes da COVID-19, descrevendo as sequelas mais frequentes entre a população geral e subgrupos. Também foi visto que pacientes com diagnóstico de PACS também eram aqueles com quadros agudos mais grave que necessitavam de internamento em UTI e uso de oxigenação suplementar.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS, PERSPECTIVAS E CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL PARA A CIÊNCIA

Apesar de muito discutido sobre a síndrome pós-aguda pela COVID-19 em âmbitos acadêmicos, poucos são os estudos completos e multidisciplinares brasileiros que trazem uma descrição tão detalhada de sobreviventes de COVID-19 no Brasil. Sendo assim, tal esse estudo traz, não somente uma descrição, mas também uma comparação entre grupos de características sociodemográficas, clínicas agudas, hospitalares, crônicas, laboratoriais e funcionais desde o início da pandemia no sistema de saúde público brasileiro.

Já que o patógeno SARS-CoV2 apresenta altas e rápidas taxas de transmissibilidade, estudos como estes podem ser de grande valia para gestores de saúde pública e privada, a fim de preparo para um novo influxo de pacientes com queixas crônicas. Ademais, este estudo pode ser utilizado como modelo para criação de mais clínicas multidisciplinares para cuidados crônicos de sequelas da COVID-19, já que demonstramos a necessidade do cuidado destes pacientes.

Outro ponto inovador é a presença de informações completas sobre os estados vacinais de pacientes durante seu acompanhamento, sendo que grande parte dos mesmos apresentavam esquema de vacinação completa anteriormente a consulta ambulatorial pelas sequelas. Futuramente, mais estudos são necessários com uma população hospitalizada controle ou com uma população de sobreviventes da COVID-19 sem histórico de internamento a fim de elucidar a possível sobreposição de síndromes e fatores preditores da PACS.

10. REFERÊNCIAS

AKBARIABAD, H. et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. **Infection**, v. 49, n. 6, p. 1163–1186, 2021.

ALONSO, I. et al. Analysis and Correlation of the Six-Minute Walk Distance Test with the Predictive Distance by Three Reference Equations. **J Health Sci**, v. 19, n. 1, p. 25–32, 2017.

ARNOLD, D. T. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort. **Thorax**, v. 76, n. 4, p. 399–401, 2021.

BONIFÁCIO, L. P. et al. Long-Term Symptoms among COVID-19 Survivors in Prospective Cohort Study, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 730–733, 2022.

CABRAL, L. L. et al. Initial Validity and Reliability of the Portuguese Borg Rating of Perceived Exertion 6-20 Scale. <https://doi.org/10.1080/1091367X.2019.1710709>, v. 24, n. 2, p. 103–114, 2 abr. 2020.

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 6, p. 603, 8 ago. 2020.

CARROLL, E. et al. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. **Epilepsia**, v. 61, n. 10, p. e135–e139, 2020.

CARVALHO-SCHNEIDER, C. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. **Clin Microbiol Infect**, v. 27, p. 258, 2021.

CASTRO, M. C. et al. Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. **Nature Medicine**, v. 27, n. 9, p. 1629–1635, 2021.

CHOUTKA, J. et al. Unexplained post-acute infection syndromes. **Nature Medicine**, v. 28, n. 5, p. 911–923, 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Brasil gasta R\$ 3,83 ao dia com a saúde de cada habitante**. Disponível em: <<https://portal.cfm.org.br/noticias/brasil-gasta-r-383-ao-dia-com-a-saude-de-cada-habitante-2/>>. Acesso em: 14 nov. 2022.

COUNCIL, M. R. Aids to the examination of the peripheral nervous system. **Memorandum**, v. 45, p. 1–70, 1976.

DE MIRANDA, D. A. P. et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, n. May, p. 1007–1014, 2022.

DE OLIVEIRA, J. F. et al. Persistent symptoms, quality of life, and risk factors in long COVID: a cross-sectional study of hospitalized patients in Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 122, p. 1044–1051, 2022.

DIAS, M. B. et al. The long and winding road of COVID-19 in survivors of hospitalisation : Symptoms trajectory and predictors of long COVID. **Journal of Internal Medicine**, v. 0, p. 1–5, 2022.

DO PRADO, M. F. et al. Análise da subnotificação de COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 2, p. 224–228, 24 jun. 2020.

DOURADO, V. Z. Equações de referência para o teste de caminhada de seis minutos em indivíduos saudáveis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 6, p. e128–e138, 2011.

ELROBAA, I. H.; NEW, K. J. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. **Frontiers in Public Health**, v. 9, p. 1228, 28 set. 2021.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C. et al. Defining post-covid symptoms (Post-acute covid, long covid, persistent post-covid): An integrative classification. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 5, p. 1–9, 2021.

FLOSS, M. et al. Timeline of Covid-19 “early treatment” in Brazil: disinformation and communications from the Ministry of Health. **Interface: Communication, Health, Education**, v. 27, p. 1–26, 2023.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “MINI-Mental State” - A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. psychiat. Res.**, v. 12, p. 189–198,

1975.

GUPTA, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine** 2020 **26:7**, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, 10 jul. 2020.

HAN, Q. et al. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. **Pathogens**, v. 11, n. 2, 1 fev. 2022.

HELMAN, C. G. Doença versus Enfermidade na Clínica Geral. **CAMPOS - Revista de Antropologia Social**, v. 10, n. 1, p. 119–128, 2009.

HONIGSBAUM, M.; KRISHNAN, L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. **The Lancet**, v. 396, n. 10260, p. 1389–1391, 2020.

HUANG, L. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. **The Lancet**, v. 398, n. 10302, p. 747–758, 2021.

INOUE, S. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. **Acute Medicine & Surgery**, v. 6, n. 3, p. 233–246, 2019.

JACOBS, L. G. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12 December, p. 1–14, 2020.

LI, J. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. **J Med Virol**, v. 93, p. 1449–1458, 2021.

MAGNUS, P. et al. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. **Vaccine**, v. 33, n. 46, p. 6173–6177, 2015.

MAHASE, E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. **British Medical Journal**, v. 371, 2020.

MAHLER, D. A.; WELLS, C. K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. **Chest**, v. 93, n. 3, p. 580–586, 1988.

MENDELSON, M. et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. **South African Medical Journal**, v. 111, n. 1, p. 10–12, 2020.

MILLER, B.; SLEAT, D. **The Hidden Pandemic: Long Covid**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://institute.global/policy/hidden-pandemic-long->>. Acesso em: 21 abr. 2022.

MIZRAHI, B. et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 380, p. e072529, 2023.

MONTEMEZZO, D. et al. Pressões respiratórias máximas: equipamentos e procedimentos usados por fisioterapeutas brasileiros TT - Maximal respiratory pressures: devices and procedures used by Brazilian physical therapists. **Fisioter. pesqui**, v. 17, n. 2, p. 147–152, 2010.

NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 601–615, 2021a.

NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p. 719–727, 1999.

NETO, L. et al. Impacto da Pandemia na Economia Brasileira. **Revista Gestão em Foco**, n. 14, p. 199–205, 2022.

NUTTALL, F. Q. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. **Nutrition Today**, v. 50, n. 3, p. 117–128, 2015.

OSUCHOWSKI, M. F. et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 6, p. 622–642, 1 jun. 2021.

PROAL, A. D.; VANELZAKKER, M. B. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 1494, 23 jun. 2021.

R FOUNDATION FOR STATISTICAL COMPUTING. **R: A language and environment for statistical computing**. Vienna, Austria, 2021. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>

RAMAKRISHNAN, R. K. et al. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 2574, 30 jun. 2021.

RAVEENDRAN, A. V. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 15, n. 1, p. 145–146, 2021.

REIS, M. M.; ARANTES, P. M. M. Medida da força de preensão manual- validade e confiabilidade do dinamômetro saehan. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 18, n. 2, p. 176–181, 2011.

ROUSSEAU, A. F. et al. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. **Annals of Intensive Care**, v. 11, n. 1, 2021.

SARMENTO, G. J. V. **ABC da fisioterapia respiratória**. 2. ed. Marueri: Manole, 2009.

SCORDO, K. A.; RICHMOND, M. M.; MUNRO, N. Post COVID-19 Syndrome: Theoretical Basis, Identification, and Management. **AACN Advanced Critical Care**, v. 32, n. 2, p. 188–194, 2021.

SHAH, A. S. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related

hospitalisations. **Thorax**, v. 76, n. 4, p. 402–404, 2021.

SILVA, A. et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. **Viruses**, v. 13, n. viii, 2021.

SOLVE LONG COVID INITIATIVE. Long COVID impact on Adult Americans: Early Indicators Estimating Prevalence and Costs. 2022.

STAVEM, K. et al. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. **Thorax**, v. 76, n. 4, p. 405–407, 1 abr. 2021.

SWERDLOW, D. L.; FINELLI, L.; BRIDGES, C. B. The 2009 H1N1 Infl uenza Pandemic: Field and Epidemiologic Investigations. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. suppl_1, 2011.

TITZE-DE-ALMEIDA, R. et al. Persistent, new-onset symptoms and mental health complaints in Long COVID in a Brazilian cohort of non-hospitalized patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 1–11, 2022.

VAN DEN BORST, B. et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months after Recovery from Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 5, p. E1089–E1098, 2021.

WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated

Report of a WHO Consultation. Approved by the Guidelines Review Committee. **World Health Organization**, p. 299–309, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: The use and interpretation of anthropometry.** **Journal of Geriatric Oncology**, 1995. Disponível em: <<https://www.analesdepediatria.org/en-tuberculosis-in-paediatric-age-group-articulo-S2341287920302544>>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. n. October, p. 27, 2021.

XIONG, Q. et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single- centre longitudinal study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, p. 89–95, 2021.

ZHAO, Y. H. et al. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. **Reviews in cardiovascular medicine**, v. 22, n. 1, p. 159–165, 1 mar. 2021.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020.

11. 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_1561128_E2.pdf de 22/08/2020) 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								
<table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%;">Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar</td><td style="width: 50%;"></td></tr><tr><td>Bairro: Asa Norte</td><td>CEP: 70.719-040</td></tr><tr><td>UF: DF</td><td>Município: BRASILIA</td></tr><tr><td>Telefone: (61)3315-5877</td><td>E-mail: conep@saude.gov.br</td></tr></table>	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
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: Anamnese e roteiro para consulta ambulatorial médica.

AVALIAÇÃO PÓS-COVID-19

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

Para TODOS os sintomas dever ser questionado características, frequência, quando acontecem, tipo

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 AOS (Stop Bang):

- 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

Figura CA-ICC-4: Classe Funcional NYHA

Classe Funcional NYHA	Sintomas
NYHA 1	Não há limitação física. Cansaço aos grandes esforços. Ergometria: > 6 METs
NYHA 2	Limitação física leve. Cansaço aos moderados esforços. Ergometria: 4-6METs
NYHA 3	Limitação física moderada. Dispnéia aos pequenos esforços. Ergometria: < 4 METs
NYHA 4	Limitação física grave. Sintomas em repouso ou aos mínimos esforços. Não tolera ergometria

Classe funcional (NYHA):

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

MODIFIED MRC DYSPNEA SCALE^a

PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU | ONE BOX ONLY | Grades 0 - 4

mMRC Grade 0.	I only get breathless with strenuous exercise.	☐
mMRC Grade 1.	I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.	☐
mMRC Grade 2.	I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.	☐
mMRC Grade 3.	I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.	☐
mMRC Grade 4.	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.	☐

^a Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.
TABLE 2.5

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

Dispneia (mMRC):

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 – CHO, 2006

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?

**ABBREVIATED MENTAL TEST SCORE VERSÃO BRASILEIRA - RITTER, 2017
(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 (a mais próxima)**
- 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**

EXAME FÍSICO

1) DOMÍNIO NEURO-COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Avaliação de marcha:

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

GRAU 0	contração muscular não visível
GRAU 1	contração muscular visível com ou sem indício de movimento
GRAU 2	movimentos dos membros, mas não em relação à gravidade
GRAU 3	movimento do membro contra a gravidade, mas sem resistência
GRAU 4	movimento do membro em relação a pelo menos alguma resistência imposta pelo examinador
GRAU 5	força normal

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:

Ausculta 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 MINUTOS):

Baqueteamento digital:

4) DOMÍNIO GASTROINTESTINAL-PONDERAL

Altura:

IMC:

Circunferência cervical:

Circunferência abdominal:

Avaliação abdominal:

Peso:



EXAMES QUE DEVEM SER SOLICITADOS PARA A (PRÓXIMA) CONSULTA-OBRIGATÓRIOS

Hemograma
Creatinina
Ureia
Sódio
Potássio
Glicemia
Hemoglobina glicada
TSH
TGO
TGP
Fosfatase Alcalina
Bilirrubinas
Acido úrico
Fibrinogênio
Gama GT
Albumina
Ferritina
Proteína C reativa
IgE Total
D-dímero
Troponina
Eletrocardiograma
Ecocardiograma TT
Tomografia de tórax
Espirometria com prova broncodilatadora

ENCAMINHAMENTOS POSSÍVEIS

Fisioterapia
Psicologia
Nutricionista
Fonoaudiólogo
Cardiologista
Neurologista
Oftalmologista
Otorrinolaringologista
Nefrologista
Dermatologista
Endocrinologista

Anexo 3: Anamnese e roteiro para consulta da especialidade de fisioterapia.

FICHA DE AVALIAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA PÓS-COVID-19

Data da avaliação:

Data da alta hospitalar:

Data do internamento:

Período de internamento:

UPA:

Dias:

1. DADOS PESSOAIS

Nome:

Idade: Sexo: () F () M Peso: Altura: IMC:

Cor: Estado civil:

Com quem mora:

Atividade profissional:

Contato:

2. ANAMNESE

2.1 Queixa principal:

2.2 História atual:

2.3 História pregressa (tempo de internamento, sintomas):

2.4 Doenças associadas:

2.5 História familiar:

2.6 Medicamentos:

2.7 Hábitos de vida diária:

Tabagista: Sim () Não () – Quanto tempo/quantidade:

Ingere bebida alcoólica: Sim () Não () – Quanto tempo/quantidade:

Pratica atividade física: Sim () Não () – Quanto tempo/quantidade:

Dieta alimentar: Sim () Não () – Quanto tempo/porque:

2.8 Histórico da dor:

Sente dor: Sim () Não () – Local: _____

Esta provoca limitação funcional: Sim () Não () – Quais: _____

Intensidade da dor: 0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

2.9 Sinais vitais

FR: _____ FC: _____ PA: _____ Sat O2: _____

3. EXAME FÍSICO

3.1 Inspeção e palpação

Cianose: Sim () Não () – Descreva: _____

Cicatrizes: Sim () Não () – Descreva: _____

Edema: Sim () Não () – Região: _____. Grau caxifo: _____

Hematoma: Sim () Não () – Descreva: _____

Apresentava dispneia antes do COVID: Sim () Não ()

Dispneia agora: Sim () Não ()

Categoria mMRC	Descrição
0	Dispneia só com grandes esforços
1	Dispneia se andar rápido ou subir colina
2	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido a falta de ar, ou quando caminha no plano, no próprio passo, para respirar
3	Após andar menos de 100 metros ou alguns minutos no plano, para respirar
4	Não sai de casa devido a dispneia

Suporte ventilatório: () Traqueostomizado () VNI () Oxigenioterapia

Descreva: _____

Tosse

() presente () ausente

() produtiva () não produtiva

() eficaz () ineficaz

Amplitude respiratória: () normal () diminuída

Expansibilidade torácica: () normal () diminuída

Elasticidade torácica: () normal () diminuída
 Deformidade torácica: () Sim () Não Qual: _____
 Sinais de esforço: () presente () ausente
 Respiração paradoxal () sim () não
 Tiragem () sim () não
 Asa do nariz () Sim () não
 Gemência () sim () não

3.2 Ausculta pulmonar

Murmúrio vesicular: () normal () diminuído () abolido
 Localização: _____
 Presença de ruídos adventícios: () sim () não
 Estertores secos: () cornagem () roncos () sibilos insp () sibilos exp () atrito pleural
 Estertores úmidos: () crepitantes () subcrepitantes
 Localização: _____

4. TESTES

4.1 Teste de força

Extensão joelho MID () MIE ()
 Flexão cotovelo MSD() MSE()

Anexo 1. Escala de Avaliação da Força muscular (MRC-Medical Research Council)²⁰.

0	Não se percebe nenhuma contração
1	Traço de contração, sem produção de movimento
2	Contração fraca, produzindo movimento com a eliminação da gravidade
3	Realiza movimento contra a gravidade, porém sem resistência adicional
4	Realiza movimento contra a resistência externa moderada e gravidade
5	É capaz de superar maior quantidade de resistência que no nível anterior

Medida de panturrilha: MID _____ MIE _____

4.2 Preensão palmar

Destro () Canhoto ()
 1. MSD MSE
 2. MSD MSE
 3. MSD MSE
 Vmáx MSD: _____
 Vmáx MSE: _____

4.3 Manovacuometria

1ª Pimax: Pemax:

2ª Pimax: Pemax:

3ª Pimax: Pemax:

Valor de referência (de 20 a 80 anos)

Homens: Pimax VR cm H₂O = $155,3 - 0,80A =$ _____

Pemax CPT cm H₂O = $165,4 - 0,81A =$ _____

Mulheres: Pimax VR cm H₂O = $110,4 - 0,49A =$ _____

Pemax CPT cm H₂O = $115,6 - 0,61A =$ _____

4.4 Peakflow

1º

2º

3º

Valor de referência:

4.5 Teste de caminhada de 6 minutos

Distância percorrida:

SatO₂ 2'min: FR:

SatO₂ 4'min: FR:

SatO₂ 6'min: FR:

Escala Borg

ESCALA DE BORG MODIFICADA	
0	Nada cansado
1	Muito fácil
2	Fácil
3	Moderado
4	Moderadamente difícil
5	Difícil
6	Difícil
7	Muito difícil
8	Muito difícil
9	Muito muito difícil
10	Máximo, não aguento mais

Pré teste: _____ Pós teste: _____

Dados vitais

Pré teste

PA: _____

FC: _____

Sat: _____

Pós teste

PA: _____

FC: _____

Sat: _____

4.6 TGUG

Tempo: 1() 2() 3() 4()

1. *Até 10 segundos*: desempenho normal para adultos saudáveis. Baixo risco para quedas
2. *Entre 11 e 20 segundos*: normal para idosos frágeis ou com debilidade, mas que se mantêm independentes na maioria das atividades de vida diária. Baixo risco para quedas
3. *Entre 21 e 29 segundos*: avaliação funcional obrigatória. Indicado abordagem específica para a prevenção de queda. Risco de quedas moderado
4. *Maior ou igual a 30 segundos*: avaliação funcional obrigatória. Indicado abordagem específica para a prevenção de queda. Alto risco para quedas.

4.7 Testes de funcionalidade

Barthel:

4.8 Teste de sentar e levantar

4.9 SF36

Capacidade funcional:

Limitação por aspectos físicos:

Dor:

Estado geral de saúde:

Vitalidade:

Aspectos sociais:

Limitação por aspectos emocionais:

Saúde mental:

Anexo 4: Tabela com todos os modelos da regressão logística binária com o diagnóstico de síndrome pós-aguda pela COVID-19 como variável dependente.

Tabela 6: Regressão logística binária utilizando diagnóstico de síndrome pós-aguda pela COVID-19 como variável dependente ($n=113$).

	Modelo 0				Modelo 1				Modelo 2			
	β	OR	IC 95%	p	β	OR	IC 95%	p	β	OR	IC 95%	p
Constante	0,556	1,744		0,006	-5,068	0,006		<0,001	-5,135	0,006		<0,001
Dias entre início de sintomas agudos e consulta					0,058	1,060	(1,035–1,084)	<0,001	0,058	1,060	(1,035–1,084)	<0,001
Sexo masculino									0,111	1,117	(0,221-5,640)	0,893
Número de internamentos prévios												
Número de comorbidades												
Status vacinal completo para COVID-19												
Dias de internamento hospitalar												
	Modelo 3				Modelo 4				Modelo 5			
	β	OR	IC 95%	p	β	OR	IC 95%	p	β	OR	IC 95%	p
Constante	-4,742	0,009		<0,001	-4,875	0,008		<0,001	-4,761	0,009		0,001
Dias entre início de sintomas agudos e consulta	0,058	1,060	(1,036-1,085)	<0,001	0,057	1,059	(1,033-1,085)	<0,001	0,057	1,058	(1,033-1,084)	<0,001
Sexo masculino	-0,168	0,846	(0,150-4,770)	0,846	-0,602	0,548	(0,087-3,437)	0,521	-0,573	0,564	(0,087-3,641)	0,547
Número de internamentos prévios	-0,349	0,705	(0,332-1,497)	0,363	-0,598	0,550	(0,227-1,335)	0,186	-0,565	0,569	(0,215-1,504)	0,255
Número de comorbidades	0,018	1,018	(0,760-1,364)	0,903	0,054	1,056	(0,786-1,418)	0,720	0,050	1,051	(0,779-1,419)	0,745
Status vacinal completo para COVID-19					1,554	4,730	(0,704-31,781)	0,110	1,551	4,717	(0,700-31,77)	0,111
Dias de internamento hospitalar									-0,009	0,991	(0,897-1,096)	0,866

Fonte: o autor.

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Valores de p encontrados por meio de regressão logística binária com teste de Wald.