



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

**AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITORES DE FIBROSE PULMONAR EM
SOBREVIVENTES DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR PELA COVID-19**

DOUTORANDA: REBECCA SARAY MARCHESINI STIVAL
ORIENTADORA: PROFA. DRA. CRISTINA PELLEGRINO BAENA

CURITIBA
2023

REBECCA SARAY MARCHESINI STIVAL

**AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITORES DE FIBROSE PULMONAR EM
SOBREVIVENTES DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR PELA COVID-19**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial para obtenção de título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristina Pellegrino
Baena

**CURITIBA
2023**

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Margareth Jansson Zanetti – CRB 9/1117

S862a
2023 Stival, Rebecca Saray Marchesini
Avaliação dos fatores preditores de fibrose pulmonar em sobreviventes
da internação hospitalar pela COVID-19 / Rebecca Saray Marchesini
Stival ; orientadora: Cristina Pelegrino Baena. – 2023.
99 fl. : il. : 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2023
Bibliografia: fl. 63-66

1. Ciências da saúde. 2. COVID-19 (Doença). 3. Tomografia.
I. Baena, Cristina Pellegrino. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD 20. ed. – 610



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 TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos 20 dias do mês de março de 2023 às 09:00, realizou-se a sessão aberta de Defesa de Tese “AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITORES DE FIBROSE PULMONAR EM SOBREVIVENTES DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR PELA COVID-19” apresentado por **Rebecca Saray Marchesini Stival** para obtenção do título de Doutora; Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena - Presidente	
Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral (PUCPR)	
Prof. Dr. Adriano Akira Ferreira Hino (PUCPR)	
Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato (HC)	
Profa. Dra. Karin Mueller Storrer (HC)	

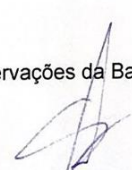
De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

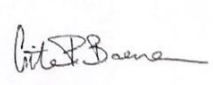
Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral
Prof. Dr. Adriano Akira Ferreira Hino
Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato
Profa. Dra. Karin Mueller Storrer

Conceito: *Aprovado*
Conceito: *Aprovada*
Conceito: *Aprovado*
Conceito: *APROVADA*
Conceito: *APROVADA*

Parecer Final: *Aprovado*

Observações da Banca Examinadora:


Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Presidente da Banca Examinadora


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

FOLHA INFORMATIVA

A Tese foi elaborada seguindo a normatização estabelecida pela ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas). Este trabalho foi realizado nas instalações da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), no ambulatório pós-COVID-19 do Hospital Universitário Cajuru, situado no Hospital Nossa Senhora da Luz, com a colaboração da mestrandia Ariele Barreto Haagsma, do pneumologista Diogo Drevenowski, da Professora Andrea Pires Muller e de sua equipe de fisioterapia. Declaro que não houve conflito de interesse.

Este trabalho recebeu financiamento do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), número 312422/2020-2.

RESUMO

Introdução: Sobreviventes da COVID-19, especialmente os que precisaram de internação hospitalar, podem cursar com alterações pulmonares a longo prazo, com consequente redução de funcionalidade, capacidade de exercício e qualidade de vida. A fibrose pulmonar pós-COVID-19 pode ser definida por alterações intersticiais persistentes, como bronquiectasia de tração, banda parenquimatosa e faveolamento na tomografia de tórax de seguimento. Ainda não há diretrizes que orientem o acompanhamento e manejo dessa condição. **Objetivo:** avaliar os fatores preditores de fibrose pulmonar pós-COVID-19. **Métodos:** Conduziu-se uma coorte prospectiva de sobreviventes da COVID-19 que receberam alta hospitalar entre junho de 2020 e dezembro de 2021, de hospitais do Sistema Único de Saúde de Curitiba/PR/Brasil. Em duas visitas presenciais, com aproximadamente 6 meses de intervalo, e uma visita telefônica no terceiro mês, os participantes eram entrevistados sobre sintomas persistentes, examinados, coletavam exames laboratoriais e realizavam uma Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) de seguimento. O desfecho primário foi avaliar os fatores preditores de fibrose pulmonar, caracterizada pela presença de bronquiectasia de tração, banda parenquimatosa e faveolamento na TCAR de seguimento. Um modelo de análise multivariada foi utilizado para estabelecer a associação entre os fatores de risco e o desfecho. **Resultados:** Sessenta e três participantes realizaram a TCAR no seguimento pós-COVID-19, com uma mediana de dias 151 (IIQ 120-198) entre o início dos sintomas de fase aguda e a imagem. A média de idade dos participantes foi de 52 anos ($\pm 13,3$ [DP]) e 28 eram homens. A mediana de tempo de internação foi de 14 (IIQ 7-25) dias. A proporção de TCARs que apresentou pelo menos um achado compatível com fibrose foi de 41 (65,1%), bronquiectasias de tração foram identificadas em 14 (22,2%), bandas parenquimatosas em 38 (60,3%) e faveolamento em uma (1,6%). Encontrou-se que tempo de hospitalização é a variável que melhor explica as alterações fibróticas, bronquiectasia de tração e banda parenquimatosa persistentes na TCAR (OR 1,119; IC 95% 1,045 – 1,2; $p=0.001$), (OR 1,122; IC 95% 1,041 - 1,21, $p= 0,003$), respectivamente. Com isso, foi possível propor uma equação que prevê a probabilidade de bronquiectasia de tração nessa população, utilizando as variáveis tempo de hospitalização e grau de dispneia na primeira consulta após a alta. **Conclusão:** a variável tempo de internação da fase aguda da COVID-19 está associada com os achados compatíveis com fibrose pulmonar, bronquiectasia de tração e banda parenquimatosa na TCAR de seguimento.

Palavras-chave: Fibrose Pulmonar; COVID-19; Tomografia.

ABSTRACT

Introduction: Observational studies show that some survivors of COVID-19 pneumonia have developed fibrotic pulmonary remodeling and restrictive lung abnormalities associated with impaired exercise tolerance and poor quality of life at follow-up. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis may be defined as persistent fibrotic changes identified on follow-up CT (Computed Tomography). **Objective:** This study aimed to investigate the sociodemographic, acute infection, and current health variables associated with traction bronchiectasis on follow-up chest CT in COVID-19 patients. **Methods:** We prospectively evaluated adults with COVID-19 who required supplemental oxygenation during the acute phase and were discharged from hospitals between June 2020 and December 2021. Each participant underwent one follow-up chest CT. The primary outcomes of interest were persistent fibrotic changes, including traction bronchiectasis, parenchymal bands, and honeycombing. Multivariable adjusted logistic regression models were employed to assess the risk factors associated with these CT outcomes. **Results:** A total of 63 participants (mean age 52 years; ± 13.3 [SD]; 28 men) were included in the outpatient review, conducted at a median of 24 days (IQR, 12–36) after discharge. Persistent dyspnea was reported by 52 participants (82.5%), with 8 (12.7%) having a Modified Medical Research Council (mMRC) score of 4. The median length of hospital stay was 14 days (IQR, 7–25). Follow-up CT, performed at a median of 151 days (IQR, 120–198) after discharge, revealed fibrotic changes in 41 patients (65.1%), with traction bronchiectasis and parenchymal bands observed in 14 (22.2%) and 38 (60.3%), respectively. Hospitalization time was identified as a risk factor significantly associated with traction bronchiectasis (OR: 1.119; 95% CI: 1.045–1.2; $p=0.001$). **Conclusion:** The length of hospital stay and a mMRC score of 4 on the dyspnea scale on the first outpatient visit were associated with higher odds of traction bronchiectasis on the follow-up chest CT.

Keywords: post COVID-19 condition; Long-COVID; Computed tomography; pulmonary fibrosis.

RESUMO POPULAR

Sobreviventes da COVID-19, especialmente os que precisaram de suporte ventilatório na fase aguda, podem cursar com alterações pulmonares a longo prazo, com consequente redução de funcionalidade, capacidade de exercício e de qualidade de vida. A fibrose pulmonar pós-COVID-19 pode ser sugerida em tomografia de tórax pelo achado de bronquiectasia de tração, banda parenquimatosa e faveolamento. Conduziu-se uma coorte prospectiva de sobreviventes da COVID-19 que receberam alta hospitalar, entre junho 2020 e dezembro de 2021, de hospitais do Sistema Único de Saúde de Curitiba/PR/Brasil, com o objetivo de identificar fatores preditivos de achados tomográficos compatíveis com fibrose pulmonar. Em duas visitas presenciais, com aproximadamente 6 meses de intervalo, e uma visita telefônica no terceiro mês, os participantes eram entrevistados sobre sintomas persistentes, examinados, coletavam exames laboratoriais e realizavam uma tomografia de tórax. Análise multivariada foi utilizada para estabelecer a associação entre os fatores de risco e as alterações encontradas na tomografia de tórax. Sessenta e três participantes realizaram a tomografia de tórax no seguimento pós-COVID-19, com uma mediana de 151 dias (IIQ 120-198) entre o início dos sintomas de fase aguda e a imagem. A média de idade dos participantes foi de 52 anos e 28 eram homens. A mediana de tempo de internação foi de 14 (IIQ 7-25) dias. A proporção de tomografias que apresentou pelo menos um achado compatível com fibrose na tomografia foi de 41 (65%), bronquiectasias de tração foram identificadas em 14 (22,2%), bandas parenquimatosas em 38 (60,3%) e faveolamento em 1 (1,6%). Encontrou-se que tempo de hospitalização é a variável que melhor explica as alterações fibróticas persistentes na tomografia de tórax. Cada dia de internação aumenta em 11,9% a chance de desenvolver bronquiectasia de tração e 12,2% a chance de banda parenquimatosa a longo prazo. Com isso, foi possível desenvolver uma fórmula que expressa a probabilidade de bronquiectasia de tração, principal achado tomográfico relacionado com fibrose pulmonar. Dessa forma, é possível identificar, quem será o paciente que necessitará de tomografia de tórax e acompanhamento ambulatorial especializado após a alta hospitalar.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na fibrose pulmonar pós-COVID-19.....	24
FIGURA 2. Desenho do estudo “COVID-19: Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes atendidos em Curitiba-PR- ReCOVer”	30
FIGURA 3. Participantes incluídos no estudo.....	31
FIGURA 4. TCAR realizada 241 dias após o início dos sintomas da COVID-19.....	36
FIGURA 5. TCAR realizada 162 dias após o início dos sintomas da COVID-19.....	37
FIGURA 6. TCAR realizada 162 dias após o início dos sintomas da COVID-19.....	38
FIGURA 7. TCAR realizada 48 dias após o início dos sintomas da COVID-19.....	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Caracterização da amostra do estudo.....	42
TABELA 2. Análise de regressão logística univariável para o desfecho: presença de pelo menos uma alteração sugestiva de fibrose na TCAR.....	44
TABELA 3. Análise de regressão logística múltipla para o desfecho: presença de pelo menos uma alteração sugestiva de fibrose na TCAR.....	45
TABELA 4. Análise de regressão logística univariável para o desfecho: presença de bronquiectasia de tração na TCAR.....	46
TABELA 5. Análise de regressão logística múltipla para o desfecho: presença de bronquiectasia de tração na TCAR.....	48
TABELA 6. Análise de regressão logística univariável para o desfecho: presença de bronquiolectasia de tração na TCAR.....	49
TABELA 7. Análise de regressão logística múltipla para o desfecho: presença de bronquiolectasia de tração na TCAR.....	51
TABELA 8. Análise de regressão logística univariável para o desfecho: presença de banda parenquimatosa na TCAR.....	52
TABELA 9. Análise de regressão logística múltipla para o desfecho: presença de banda parenquimatosa na TCAR.....	53
TABELA 10. Descrição do único caso de faveolamento na TCAR.....	54
TABELA 11. Descrição dos dados coletados na segunda consulta presencial V2...	55

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ANG	Angiotensina, <i>Angiotensin</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
COVID- 19	Doença por Coronavírus 2019, <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CVF	Capacidade Vital Forçada
DAD	Dano Alveolar Difuso
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA 2	Enzima Conversora De Angiotensina 2
FGF	Fator de Crescimento Fibroblástico
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
HUC	Hospital Universitário Cajuru
IL-11	Interleucina-11
IL-17	Interleucina-17
IL-1-β	Interleucina-1-beta
IL-25	Interleucina-25
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corpórea
IOT	Intubação Orotraqueal
KVp	Quilovolt-pico
LPIV	Lesão Pulmonar induzida por Ventilação Mecânica
mAs	Miliamper por segundo
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio, <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
PCR	Proteína-C-reativa
PICS	<i>Post Intensive Care Syndrome</i>
P-SILI	<i>Patient-Self Inflicted Lung Injury</i>

RAS	Renina-Angiotensina-Aldosterona
ReCOVer	COVID19 – Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes atendidos em Curitiba-PR
RNA	Ácido Ribonucleico, do inglês <i>Ribonucleic Acid</i>
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real, <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SpO2	Saturação Periférica de Oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
TC6M	Teste de Caminhada de 6 minutos
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
TGF-β1	Fator De Crescimento Tumoral Beta-1
TGO/AST	Transaminase oxalacética/aspartato aminotransferase
TGP/ALT	Transaminase pirúvica/alanina aminotransferase
TSL1	Teste de Sentar e Levantar de 1 minuto
UBS	Unidade Básica de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial e Vascular
VILI	<i>Ventilator-Induced Lung Injury</i>
VNI	Ventilação Não Invasiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. JUSTIFICATIVA.....	14
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 CONDIÇÃO PÓS-COVID-19 OU COVID LONGA.....	15
3.2 MECANISMOS DE FIBROSE PULMONAR PÓS-COVID-19.....	20
3.3 A TOMOGRAFIA DE TÓRAX COMO FERRAMENTA PARA IDENTIFICAÇÃO DA FIBROSE PULMONAR PÓS-COVID-19.....	24
4. OBJETIVOS.....	28
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
5. MÉTODOS.....	29
5.1 POPULAÇÃO.....	30
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	31
5.3 DESENHO DO ESTUDO.....	32
5.4 COLETA DE DADOS.....	32
5.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	40
6. RESULTADOS.....	42
7. DISCUSSÃO.....	56
8. CONCLUSÃO.....	61
9. PERSPECTIVAS FUTURAS E CONTRIBUIÇÃO PARA A CIÊNCIA.....	62
REFERÊNCIAS.....	63
ANEXO 1. PARECER DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA	67

ANEXO 2. FICHA AMBULATORIAL UTILIZADA NA V0 E NA V2.....68

ANEXO 3. ARTIGO ENVIADO À REVISTA MÉDICA PARA PUBLICAÇÃO.....82

1. INTRODUÇÃO

Ainda é difícil estimar o impacto da pandemia da COVID-19 a longo prazo, provavelmente o seu legado se perpetuará. Em média, 20% a 30% do total de pacientes que desenvolveram a COVID-19 apresentam manifestações clínicas persistentes após o quadro agudo da doença, o que vem sendo chamado de “condição pós-COVID-19” pela Organização Mundial da Saúde (CEBAN et al., 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). A definição desse termo ainda está sob constante discussão na literatura médica, mas se pode defini-lo como o surgimento ou a persistência de manifestações clínicas após o período agudo da COVID-19, que não podem ser explicadas por outras etiologias ou diagnósticos alternativos (CEBAN et al., 2022; GREENHALGH et al., 2020). O impacto dessas sequelas na saúde física, psíquica, social e econômica do paciente não está completamente elucidado (GROFF et al., 2021).

Sabe-se que nos pacientes que tiveram COVID-19 moderada a grave, com necessidade de internação hospitalar e necessidade de suporte de oxigênio com pressão positiva (invasivo ou não) a proporção dos que persistem com sintomas em dois anos pode se aproximar a 60% (HUANG et al., 2022). Uma coorte brasileira, que avaliou pacientes após COVID-19 com necessidade de internação por um ano após a alta, demonstrou que 43,2% dos pacientes tinham limitação para as suas atividades diárias e 17,6% não tinham retornado ao trabalho ao final do acompanhamento. Os sintomas persistentes mais comuns relatados foram ansiedade (47,2%), artralgia (46,6%), mialgia (35,2%) e dispneia (33%)(VISCONTI et al., 2022).

Muitos pacientes receberam alta hospitalar após internação prolongada devido a insuficiência respiratória aguda pela COVID-19, pelo menos 15 a 20% do total de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 (NICHOLSON et al., 2020). Na cidade de Curitiba/PR, por exemplo, a estimativa populacional de sobreviventes da COVID-19 até 31/12/2021, foi de 209.797, com um número total de infectados aproximado de 224.255. Pelo menos 15% desse contingente (31.469 pessoas) recebeu alta hospitalar nesse período, estima-se que 60% dele (18.881), necessitando de acompanhamento pós-

COVID-19 (Boletim Epidemiológico: Dados do Paraná consultados da planilha de monitoramento diário de casos do CVIE/DAV/SESA, 2021).

Uma preocupação importante é sobre o potencial dano pulmonar a longo prazo de sobreviventes da COVID-19 (TANNI et al., 2021). A fibrose pulmonar pode ser caracterizada como a consequência de um processo de cicatrização desordenado que ocorre após uma injúria causada, ou por resposta imunomediada, ou por toxicidade direta do vírus SARS-CoV-2 nas células pulmonares (LECHOWICZ et al., 2020; OJO et al., 2020; TANNI et al., 2021). As consequências podem ser permanentes, progressivas, e se manifestarem clinicamente como: dispneia, taquipneia, limitação para realização de exercícios, diminuição da saturação periférica de oxigênio, diminuição da capacidade funcional pulmonar, conferindo enorme prejuízo à saúde e a qualidade de vida do paciente (GROFF et al., 2021; HUANG et al., 2022; PRESTES et al., 2022). As manifestações tomográficas a longo prazo vêm sendo estudadas a fim de caracterizar o comportamento dessa doença. Sabe-se que até 87% dos pacientes que tiveram COVID-19 grave, com necessidade de suporte intensivo, possuem anormalidades tomográficas, sugestivas de fibrose pulmonar, por um ano após o evento agudo (HUANG et al., 2021b). Ainda não se sabe quem são os pacientes que podem evoluir para fibrose pulmonar pós-COVID-19 e nem se a fibrose será de caráter progressivo, semelhante a outras doenças intersticiais pulmonares (LYNCH et al., 2018; MCDONALD, 2021; TANNI et al., 2021).

2. JUSTIFICATIVA

A fibrose pulmonar pós-COVID-19 é uma complicação recentemente descrita na literatura médica. Alterações persistentes em tomografia de tórax podem ocorrer em até 40% dos sobreviventes da COVID-19 moderada a grave, por até um ano após a alta hospitalar (HUANG et al., 2021b). Nos pacientes que foram submetidos a ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, essa proporção pode chegar a 87%, em um ano, 82% em dois anos (HUANG et al., 2021a, 2021b, 2022). A fibrose pulmonar pode ter caráter progressivo e pode cursar com manifestações clínicas como dispneia, limitação para o exercício físico, queda da saturação de oxigênio e diminuição da capacidade funcional pulmonar, com alteração de difusão de monóxido de carbono e diminuição da Capacidade Pulmonar Total, em até 40% e 65%, respectivamente, desses doentes, em dois anos (HUANG et al., 2022; PRESTES et al., 2022; ROSA RAMOS et al., 2021; TANNI et al., 2021). É necessário identificar precocemente os fatores que possam estar associados com a fibrose pulmonar pós-COVID-19 para que se possa mitigá-los, assim como, para que se possa selecionar quem são os pacientes que estão sob risco de evoluírem com essa sequela, a fim de instituir políticas públicas de acompanhamento para assisti-los, selecionando, por exemplo, os que necessitarão de tomografia de tórax no seguimento (TANNI et al., 2021).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CONDIÇÃO PÓS-COVID-19 OU COVID LONGA

A COVID-19 é causada pelo vírus de RNA, SARS-CoV-2, que tem tropismo pelo trato respiratório, portanto sua principal manifestação é a pneumonia. Estima-se que em indivíduos não vacinados até 20% dos pacientes infectados podem ter insuficiência respiratória aguda do tipo hipoxêmica, necessitando de suplementação de oxigênio durante a fase aguda, caracterizando a doença como moderada a grave e necessitando de internação hospitalar. Até 5% dos infectados podem evoluir com a forma grave da doença, caracterizada por Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), necessitando de internamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e suporte ventilatório com pressão positiva, invasivo ou não (NICHOLSON et al., 2020). Esses números, considerando uma escala mundial, e um vírus com alto poder de contágio, fizeram com que grande parte dos sistemas de saúde do mundo tivesse que se adaptar a uma alta demanda de internações, com alto consumo de suporte intensivo e letalidade variável de acordo com o sexo, faixa etária, comorbidades (ALHAZZANI et al., 2020; HUA et al., 2020). Após poucos meses de atenção e direcionamento de cuidados para a fase aguda da doença, percebeu-se que muitos pacientes que se recuperavam mantinham sintomas persistentes. Iniciou-se, então, a discussão sobre a possibilidade de sequelas relacionadas à COVID-19 (HUANG et al., 2021).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a condição pós-COVID-19, ou síndrome pós-COVID-19, pode ocorrer em indivíduos que foram infectados pelo vírus SARS-CoV-2 e manifestaram novos sintomas ou sintomas persistentes por mais de 3 meses da infecção aguda, com duração de pelo menos dois meses, e que não foram explicados por outros diagnósticos diferenciais. (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE; PRACTITIONERS; SCOTLAND, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Os sintomas relatados podem flutuar ao longo do tempo e variam de acordo com a população estudada e a gravidade da doença aguda, sendo fadiga o principal na maioria dos casos. Dispneia e dor torácica são comuns, seguidos de tosse, anosmia e disgeusia persistentes. Cefaleia, alopecia, dores articulares,

fraqueza muscular, palpitações e dificuldades de sono podem persistir após 12 meses comprometendo de forma significativa a qualidade de vida (HUANG et al., 2021).

Uma grande coorte de seguimento de pacientes após a COVID-19, que avaliou 1190 sobreviventes por dois anos, demonstrou que 55% apresentaram pelo menos um sintoma persistente a longo prazo, sendo os principais relatados: fadiga e fraqueza muscular (30%)(HUANG et al., 2022). A proporção de pacientes que relatou persistir com dispneia foi de 14%. Quando avaliamos, de acordo com a gravidade da infecção aguda, considerando como graves os pacientes que necessitaram de suporte ventilatório com pressão positiva (invasivo ou não), a proporção de sequelas em dois anos é maior (pelo menos 1 sintoma persistente 57%; fadiga 36%; dispneia 16%). O estudo também demonstrou que ao longo do tempo os pacientes classificados como COVID longa progressivamente apresentaram melhora significativa dos sintomas, incluindo o de dispneia presente em 288 (26%) participantes em seis meses para 168 (14%), em dois anos de acompanhamento ($p < 0,0001$)(HUANG et al., 2021a, 2022). Apesar disso, os pacientes que manifestaram sintomas persistentes relacionados a COVID-19 tiveram pior performance funcional, mais alterações de saúde mental, mais necessidade de uso do sistema de saúde durante o seguimento, do que os que não apresentaram COVID longa. Dentre os pacientes que tiveram doença grave, com necessidade de alto fluxo de oxigênio durante a fase aguda, 65% (43 pacientes) apresentaram alteração de difusão do monóxido de carbono e 39% (26 pacientes) diminuição da capacidade pulmonar total em relação aos controles ($p = 0,0009$, $p < 0,0001$, respectivamente), o que aponta para anormalidades restritivas e indícios de doença intersticial. Tomografias de tórax foram seriadas em pacientes que apresentavam sintomas e anormalidades na primeira imagem, apenas 57 pacientes foram submetidos a tomografia de tórax em dois anos e 47 (82%) apresentaram anormalidades persistentes, como vidro fosco (HUANG et al., 2022).

A persistência de sintomas e alterações tomográficas de tórax a longo prazo não são uma exclusividade da COVID-19. Já foram descritos previamente para um coronavírus semelhante (SARS-CoV) responsável pela epidemia de SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) na Ásia em 2003, sintomas como dispneia, alterações funcionais

pulmonares e alterações tomográficas sugestivas de fibrose pulmonar por anos após a infecção aguda (XIE et al., 2005). Um estudo que avaliou 71 sobreviventes do SARS por 15 anos demonstrou que as principais sequelas foram: fibrose pulmonar e necrose da cabeça do fêmur (ZHANG et al., 2020). Em 27 pacientes houve persistência do vidro fosco e bandas parenquimatosas na última tomografia de tórax de seguimento, consideradas alterações sugestivas de fibrose pulmonar, que não progrediram durante o seguimento. Os pacientes com alterações intersticiais melhoraram sua função pulmonar ao longo dos anos, porém em menor proporção do que os que não tinham essas anormalidades tomográficas. A necrose do fêmur foi explicada pelas altas doses de uso de corticoide durante o tratamento agudo e não se observou progressão ao longo dos anos (ZHANG et al., 2020).

A persistência de lesões radiográficas no período de convalescença também foi descrita para outro coronavírus responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio- MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), reportada pela primeira vez em 2012 na Arábia Saudita. Um estudo retrospectivo que avaliou anormalidades sugestivas de fibrose pulmonar em radiografia de tórax, de pacientes que receberam alta hospitalar após infecção aguda pelo MERS-CoV de 2014 a 2015, evidenciou que 33%, dos 36 pacientes incluídos, apresentaram opacidade em vidro fosco e espessamento pleural na radiografia de seguimento, que foi realizada de 32 a 230 (mediana 43) dias após a alta hospitalar (DAS et al., 2017).

Considerando as variadas possibilidades de sequelas a longo prazo, discute-se na literatura médica como identificar os pacientes sob risco de desenvolvê-las e como realizar o seguimento e o tratamento dos pacientes que se apresentam com condição pós-COVID-19. (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE; PRACTITIONERS; SCOTLAND, 2020). Em especial aos que podem evoluir com doença intersticial pulmonar, uma das principais alterações associadas à infecção por coronavírus com tropismo pelo trato respiratório (ZHANG et al., 2020). O conhecimento histológico do processo de fibrose pulmonar relacionado à COVID-19 é limitado e oriundo de poucas séries de casos fundamentado na avaliação de necrópsias e produto de transplante da fase aguda da doença (DOGLIONI et al., 2021; NAGASHIMA et al., 2022;

RIBEIRO DOS SANTOS MIGGIOLARO et al., 2020). Em uma série de casos que avaliou sobreviventes da COVID-19 submetidos a internação hospitalar prolongada (variando de 9 a 25 dias), com alterações tomográficas sugestivas de fibrose no período de convalescença. Realizou-se biópsia transbrônquica de 4 a 15 meses após a fase aguda. Seis pacientes apresentaram sinais de pneumonia intersticial bronquiocêntrica, distorção arquitetural e remodelamento peribrônquico com deposição de matriz extracelular. Como a maioria das pesquisas sobre padrão histológico em fibrose pulmonar pós-COVID-19, a amostra é pequena e o tecido pulmonar é peribrônquico, o que não permite a generalização e a avaliação de lesões periféricas, onde mais frequentemente encontram-se alterações compatíveis com fibrose (BALDI et al., 2022).

Apesar da maioria dos pacientes apresentar melhora funcional e radiológica no período de seguimento, é fato que se observam achados tomográficos persistentes especialmente nos pacientes que tiveram uma doença aguda grave, com necessidade de internação e de suplementação de oxigênio (HUANG et al., 2022). Considerando a multidão de pessoas infectadas, o que aumentou dramaticamente a quantidade de sobreviventes, que necessitaram de internamento prolongado, principalmente em UTI, faz-se necessário o acompanhamento desses pacientes a fim de acompanhar disfunções adquiridas, avaliar sua progressão e observar as semelhanças e diferenças com uma já conhecida síndrome que pode acometê-los: a Síndrome Pós-Cuidados Intensivos (PICS - Post Intensive Care Syndrome).

Essa síndrome é caracterizada por persistência de alterações na capacidade de exercício, como diminuição da distância no Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6M), alterações cognitivas e de saúde mental, persistência de sintomas como dispneia e fadiga, após internação em UTI por qualquer causa. Pode acometer até 30% dos pacientes que foram internados e sua avaliação evolutiva deve ser feita de duas a quatro semanas após a alta hospitalar, com questionários para acessar sintomas, ferramentas para avaliar capacidade de exercício, e imagem de tórax para dispneia persistente (GROFF et al., 2021; NAKANISHI et al., 2021; SOLOMON et al., 2021).

Em um estudo que avaliou 89 pacientes que tiveram SDRA e necessitaram de internação em UTI, foi realizada tomografia de tórax 180 dias após a admissão hospitalar em 37 pacientes (45 pacientes não completaram a avaliação de seguimento e 7 morreram). Com base na associação entre dados funcionais (alteração de difusão de monóxido de carbono e diminuição da Capacidade Pulmonar Total e Capacidade Vital Forçada) e radiológicos (escore de vidro fosco, consolidação e padrão reticular) e sua correlação com medidas de qualidade de vida, observou-se que disfunção pulmonar sintomática estava presente nos sobreviventes de SDRA 180 dias após o diagnóstico da doença aguda, com substancial diminuição da qualidade de vida, independentemente de fraqueza neuromuscular (BURNHAM et al., 2013).

Um dos principais sintomas persistentes na COVID-19, dispneia, está associado a anormalidades tomográficas no seguimento (GONZÁLEZ et al., 2021; PRESTES et al., 2022). A maior e mais antiga coorte chinesa que avaliou e descreveu sequelas da COVID-19, só realizou tomografia de tórax seriada nos pacientes que tinham sintomas que justificassem a realização, no caso, 57 pacientes em 2 anos (HUANG et al., 2022). Inclusive, alguns pacientes podem ter alterações tomográficas compatíveis com fibrose, sem repercussão clínica, o que gera preocupação, pois esses pacientes provavelmente nem estão sob a triagem e observação de um serviço de saúde (OJO et al., 2020).

Sendo assim, conforme observado na literatura médica, as coortes que avaliam anormalidades tomográficas persistentes no pós-COVID-19 são raras e de amostra reduzida, supõe-se que pela dificuldade de seguimento, com muita perda por melhora clínica, por morte ou pelo isolamento social imposto para conter a doença aguda; ou ainda, por dificuldade de disponibilização do exame de tomografia na atenção primária em saúde, local onde são assistidos a grande maioria dos sobreviventes. Além disso, a população sobrevivente é muito heterogênea, bem como os sintomas e disfunções que os acompanham, o que dificulta a realização de diretrizes de monitoramento, avaliação histológica e tratamento desses pacientes. Outro desafio é a ausência de padronização de definições de achados tomográficos sugestivos de fibrose pulmonar. Muitos estudos consideram vidro fosco, uma alteração potencialmente reversível a longo prazo, como desfecho (VIJAYAKUMAR et al., 2022). Outros ainda utilizam denominações genéricas

como "anormalidades fibróticas" ou "padrão fibrótico" para designar expressões tomográficas e, conseqüentemente, histológicas muito distintas como linhas irregulares, vidro fosco, espessamento septal e atelectasias, as quais nem sempre se associam com os padrões tomográficos de fibrose pulmonar já conhecidos (GONZÁLEZ et al., 2021; YU et al., 2020).

Recomenda-se, a partir da observação de especialistas e do conhecimento sobre fibrose pulmonar prévio, para pacientes que apresentem sinais funcionais e tomográficos de fibrose pulmonar, que o acompanhamento seja especializado e a cada 3 meses, com testes funcionais e realização de imagem de tórax, pois ainda não está completamente elucidado o comportamento e progressão da fibrose pulmonar pós-COVID-19 (TANNI et al., 2021). Os principais sinais funcionais sugestivos de fibrose são diminuição da capacidade de difusão, diminuição da Capacidade Pulmonar Total (CPT), diminuição da Capacidade Vital Forçada (CVF), diminuição da distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6M) ou das repetições no Teste de Sentar e Levantar de 1 minuto (TSL1). Já os principais, tomográficos, são presença de bronquiectasia ou bronchiolectasia de tração, banda parenquimatosa e faveolamento (BALDI et al., 2022; TANNI et al., 2021; YU et al., 2020).

3.2 MECANISMOS DE FIBROSE PULMONAR PÓS-COVID-19

O acometimento pulmonar na infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser dividido em 3 fases: primeira, replicação viral, pouco desenvolvimento de sintomas; segunda, estímulo da imunidade adaptativa, levando a Dano Alveolar Difuso (DAD), com disfunção ventilatória importante, manifestada por insuficiência respiratória do tipo hipoxêmica; terceira, inflamação sistêmica exacerbada (VASARMIDI et al., 2020). Histologicamente, haverá primeiro DAD, com uma fase exsudativa, formação de membrana hialina, e dano microvascular (presença de microtrombos); segundo, áreas de pneumonia em organização com hiperplasia de pneumócitos tipo 2 e, terceiro, fibrose intersticial-aproximadamente 3 semanas após o início dos sintomas (JOHN et al., 2021; RIBEIRO DOS SANTOS MIGGIOLARO et al., 2020). A terceira fase, é caracterizada pela destruição da estrutura do parênquima pulmonar, causada pelo excesso de matriz

extracelular depositada no interstício pulmonar e levando a distorção arquitetural. A injúria ao epitélio causada pelo SARS-CoV-2, resultará em ativação e proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, mediada por citocinas pró-inflamatórias, como as IL-1- β , IL-6, IL-11, IL-17 e IL-25 (LECHOWICZ et al., 2020; ZHANG et al., 2021). Isso, resultará em aumento da produção de colágeno e deposição intersticial, como mostra a FIGURA 1.

Além disso, o vírus SARS-CoV-2 apresenta tropismo pelo Receptor da Enzima Conversora De Angiotensina 2 (ECA2), mais pronunciado no trato respiratório devido à alta expressão deste receptor no local. O envolvimento do sistema RAS (Renina-Angiotensina-Aldosterona) pode estar associado à inibição de fatores protetores do processo de fibrose, bem como de fatores anti-inflamatórios e antioxidantes. Isso acarretará mudanças na morfologia endotelial, destruição das junções intercelulares, edema celular, e alteração na estrutura vascular epitelial. Em um estudo que avaliou o produto de biópsias pulmonares pós-morte de 24 pacientes que tiveram COVID-19 grave, demonstrou-se que havia um aumento da quantidade de ECA2 no epitélio alveolar, o que pode ter sido proporcionado pelo uso de ventilação mecânica durante o curso agudo da doença, ou ainda por idade avançada desses pacientes. Isso pode acarretar um aumento na produção de angiotensina 2 estimulando Fator De Crescimento Tumoral β 1 (TGF- β 1), com consequente deposição de colágeno (NAGASHIMA et al., 2022). A hidrólise da ANG (Angiotensina) 2 produz ANG peptídeos 1-7, protetores para o processo de fibrose. No entanto, após a COVID-19, expressão dos receptores da ECA2 e ANG peptídeos estão diminuídos e, portanto, pode estimular o processo de fibrose (TANNI et al., 2021).

Os macrófagos alveolares também possuem um papel central no processo de fibrose, por meio da fagocitose dos debris alveolares, bem como na produção de citocinas e fatores de crescimentos responsáveis pelo reparo celular do epitélio- TGF- α , Fator de Crescimento Endotelial e Vascular (VEGF) e Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF)-, mediando a angiogênese, a ativação fibroblástica e a deposição de colágeno. Considerando a injúria tissular grave e persistente, promove-se um desequilíbrio no processo de dano e reparo, com consequente distorção da arquitetura alveolar,

manifestada como espessamento septal interlobular, com linhas irregulares, banda parenquimatosa e bronquiectasias de tração na tomografia de tórax (OJO et al., 2020).

Uma parte das doenças intersticiais pode ser progressiva, cursando com limitante capacidade funcional e de exercícios, elevada morbimortalidade e escasso arsenal terapêutico, geralmente com anti-fibróticos que podem impedir a evolução, mas não reverterem o processo fibrótico já instalado. Sendo assim, um questionamento importante é se a fibrose pulmonar relacionada a COVID-19 é estável ou progressiva. Se houver semelhança com outras doenças intersticiais, como a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), o paciente deverá ser submetido a avaliação periódica do pneumologista, bem como a exames de função pulmonar de 3 em 3 meses e imagem pulmonar seriada. O que se sabe sobre fibrose pulmonar pós-viral é decorrente de estudos prospectivos que avaliaram a infecção pelo vírus do SARS. Nesses pacientes não se demonstrou a progressão da doença intersticial, durante os 15 anos de acompanhamento (ZHANG et al., 2020).

Ainda não se sabe o porquê de alguns indivíduos se recuperarem da COVID-19 sem progredir para fibrose intersticial, enquanto outros, deflagram o processo de acúmulo de colágeno (TANNI et al., 2021). Mas, observa-se que alguns fatores individuais estão associados com o processo fibrótico.

A idade é uma variável que deve ser observada, pois o aumento da idade é associado à ativação de TGF- β , com resistência dos fibroblastos e miofibroblastos a apoptose, o que promove o desenvolvimento de fibrose. Nas epidemias de MERS e SARS observou-se que achados sugestivos de fibrose pulmonar no seguimento correlacionaram-se com a idade. Já que, indivíduos mais velhos tinham mais chance de doença grave e injúria pulmonar persistente (LECHOWICZ et al., 2020; OJO et al., 2020; ZHANG et al., 2021).

Outro fator é a síndrome metabólica. Pacientes com IMC (Índice de Massa Corpórea) elevado e diabéticos possuem maior risco de desenvolver alterações fibróticas, também

explicado pelo aumento e produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 (TANNI et al., 2021).

O tabagismo é associado ao estresse oxidativo, aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e fibrose intersticial, que pode persistir mesmo após a cessação. Esse mecanismo é observado em outras fibroses pulmonares, como no grupo de doenças intersticiais tabaco-relacionadas. O tabagismo é um fator de risco para doença grave e aumento da morbimortalidade na COVID-19 aguda, o que pode contribuir também para o desencadeamento de fibrose pulmonar a longo prazo (OJO et al., 2020).

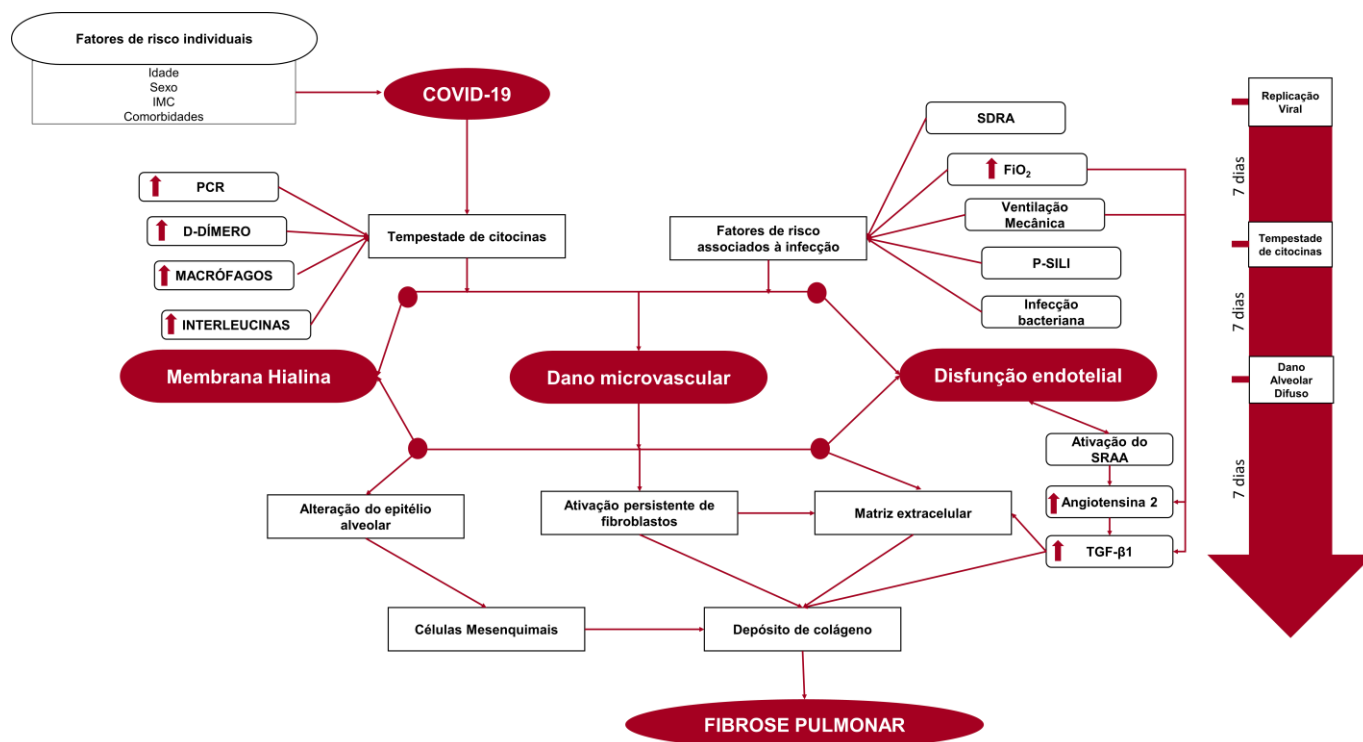
Linfopenia sérica é um preditor de extensão de comprometimento tomográfico e, por conseguinte, de mortalidade, na fase aguda da COVID-19 (CANAN et al., 2022). A injúria ao epitélio alveolar pode induzir infiltração linfocítica, cursando com linfopenia sérica persistente, o que pode ser um marcador associado ao processo fibrótico. (VASARMIDI et al., 2020).

Exposição prolongada a altas concentrações de oxigênio suplementar, pode resultar em estresse oxidativo e liberação de espécies reativas de oxigênio. O desequilíbrio entre a alta produção de espécies reativas de oxigênio e o consumo de fatores antioxidantes pode contribuir para fibrose pulmonar (TANNI et al., 2021). Além disso, aproximadamente 5% dos pacientes não vacinados para COVID-19 cursaram com insuficiência respiratória aguda do tipo hipoxêmica com necessidade de ventilação mecânica invasiva, que pode induzir injúria pulmonar chamada Lesão Pulmonar induzida por Ventilação Mecânica (VILI), causada frequentemente por barotrauma, com altas pressões de insuflação alveolar, resultando em edema intersticial difuso (GENTILE et al., 2020; OJO et al., 2020; VIJAYAKUMAR et al., 2022).

Além disso, pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 apresentam hipoxemia grave associada a boa complacência pulmonar e aumento do volume-minuto. O esforço respiratório decorrente da ventilação espontânea pode levar ao que se chama de P-SILI (Patient-Self Inflicted Lung Injury), o alto drive respiratório ocasiona fenômenos como atelectrauma, aumento da pressão transmural vascular, distensibilidade excessiva

dos alvéolos, culminando com edema intersticial difuso e com piora de lesões pulmonares pré-existentes, o que também pode contribuir para a fibrose pulmonar (CARTEAUX et al., 2021; GATTINONI et al., 2020).

FIGURA 1. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na fibrose pulmonar pós-COVID-19.



FONTE: Adaptado de TANNI et al. (2021).

3.3 A TOMOGRAFIA DE TÓRAX COMO FERRAMENTA PARA IDENTIFICAÇÃO DA FIBROSE PULMONAR PÓS-COVID-19

Durante a pandemia da COVID-19 a Tomografia Computadorizada De Alta Resolução (TCAR) teve papel diagnóstico, como uma ferramenta rápida de se realizar o diagnóstico na ausência ou indisponibilidade de testes moleculares de detecção do vírus, ou na baixa sensibilidade desses (MALGURIA et al., 2021).

A opacidade em vidro fosco é uma área de hiperdensidade em atenuação, que ainda permite a visualização da estrutura vascular e brônquica por meio dela. E pode estar

presente em uma gama de doenças pulmonares como infecções, malignidades, edema pulmonar de origem cardiogênico (HOCHHEGGER et al., 2021). Frequentemente está presente em infecções virais de acometimento pulmonar como as causadas pelo SARS-CoV e o MERS-CoV (ZHANG et al., 2020). O achado de vidro fosco multifocal, periférico e principalmente de localização basal caracterizava os indivíduos doentes agudamente com a COVID-19. Já se sabe que o vidro fosco pode persistir por até dois anos na imagem, principalmente naqueles pacientes que necessitaram de suplementação de oxigênio na doença aguda (HUANG et al., 2022). Sua presença pode denotar fibrose, quando associado à distorção arquitetural, linhas irregulares e bronquiectasias de tração (OJO et al., 2020).

A TCAR também teve o seu papel prognóstico, como uma ferramenta para auxílio no manejo clínico e estratificação de risco de morte dos pacientes com a pneumonia por SARS-CoV-2. Pacientes com um envolvimento pulmonar maior que 50%, e/ou com diâmetro da artéria pulmonar aumentado e/ou derrame pleural na tomografia de tórax de admissão hospitalar, possuíam mais chance de necessidade de ventilação mecânica invasiva durante o internamento, com consequente aumento da morbimortalidade (CANAN et al., 2022).

A TCAR é uma ferramenta utilizada para identificar pacientes com fibrose pulmonar. Existem achados tomográficos que se associam com os de fibrose pulmonar histológica, como a observação de reticulação, distorção arquitetural, bronquiectasias de tração, banda parenquimatosa e faveolamento. Como nem sempre é viável realizar biópsias de tecido pulmonar para o diagnóstico histológico, seja por performance clínica reservada dos pacientes, seja por indisponibilidade de profissional e material para a realização e avaliação da biópsia, a imagem de tórax auxilia corroborando os critérios para esse diagnóstico (LYNCH et al., 2018; RAGHU et al., 2011).

É um desafio retratar a fibrose pulmonar pós-COVID-19, dados recentes sugerem que sua prevalência varia de 39% a 67% (VIJAYAKUMAR et al., 2022). Há uma parcela desses números que pode ser explicada pela presença de opacidade em vidro fosco a longo prazo, achado que envolveu com o seguimento e que, na ausência de outros sinais

associados como distorção arquitetural, bronquiectasias de tração, reticulação, não configura fibrose pulmonar. Outro hiato importante é a ausência de padronização para a definição de um conjunto de achados tomográficos que a caracterize. Além disso, existe a variabilidade interobservador na interpretação desses sinais tomográficos, raramente descrita nos estudos. Soma-se ainda a dificuldade de demonstrar histologicamente a fibrose pulmonar, raros são os estudos que biopsiaram os pacientes com fibrose pós-COVID-19. (BALDI et al., 2022; VIJAYAKUMAR et al., 2022).

Em um estudo que realizou uma tomografia de tórax de seguimento em 32 sobreviventes da COVID-19, com uma mediana de 9 dias após a alta hospitalar, caracterizou-se como fibrose pulmonar na imagem os achados de banda parenquimatosa, padrão reticular e bronquiectasias de tração (YU et al., 2020). Catorze pacientes foram classificados no grupo de fibrose pulmonar, considerando os achados da imagem. Os pacientes tinham mais idade (mediana de 54 anos), do que os que não tinham fibrose (mediana de 37; $p=0,008$), apresentavam mais dispneia (42,9% vs 5,6%), maior frequência respiratória (mediana de 20 vs 18,5) e linfopenia (mediana $0,6 \times 10^9/L$ vs $1,1 \times 10^9/L$; $p=0,003$). Os marcadores inflamatórios, como nível Proteína-C-Reativa (PCR) e IL-6, foram significativamente maiores no grupo que apresentou fibrose na TCAR ($p<0,05$). Outro achado interessante foi que esse grupo apresentou maior estadia hospitalar durante a fase aguda (19,5 dias vs 10 dias, $p=0,001$), com uma proporção maior de admissão em unidade crítica do que o grupo sem fibrose (YU et al., 2020).

A banda parenquimatosa pode ser definida por opacidade linear alongada, com espessamento de 1-3 mm e até 5 cm de comprimento, que pode ser vista em pacientes com espessamento intersticial. Já o padrão reticular é caracterizado por imagens lineares, por vezes entrelaçadas, mais facilmente vistas na periferia dos campos pulmonares. As bronquiectasias e bronquiolectasias de tração correspondem a imagem brônquica/bronquiolar dilatada, de aspecto tubular, cístico ou arredondado, associadas a áreas de vidro fosco e com redução do volume pulmonar. Ambas são relacionadas a alterações intersticiais de caráter fibrosante (HOCHHEGGER et al., 2021).

Em outro estudo, 73 pacientes que receberam alta hospitalar pela COVID-19 no primeiro semestre de 2020 e realizaram uma TCAR com mediana de 105 dias após a alta, foram encontradas anormalidades inequívocas associadas a fibrose, como bronquiectasias de tração em 9 (12%) dos participantes. Bandas parenquimatosas foram vistas em 27 (37%) e opacidades em vidro fosco em 35 (48%), pelo menos uma alteração na TCAR ocorreu em 41 dos participantes (56%). Os fatores associados aos achados tomográficos foram marcadores inflamatórios de fase aguda como o valor da Proteína-C-Reativa na admissão hospitalar, a idade mais avançada, a necessidade de ventilação mecânica e o tempo de internação hospitalar. Vinte e seis de 32 participantes apresentaram melhora significativamente estatística nas opacidades em vidro fosco em 1 ano (VIJAYAKUMAR et al., 2022).

4. OBJETIVOS

Descrever os achados de tomografia de tórax de pacientes em acompanhamento ambulatorial pós-COVID-19 que necessitaram de internação hospitalar, e identificar fatores clínicos e laboratoriais que possam estar associados ao desenvolvimento de achados tomográficos compatíveis com fibrose pulmonar pós-COVID-19.

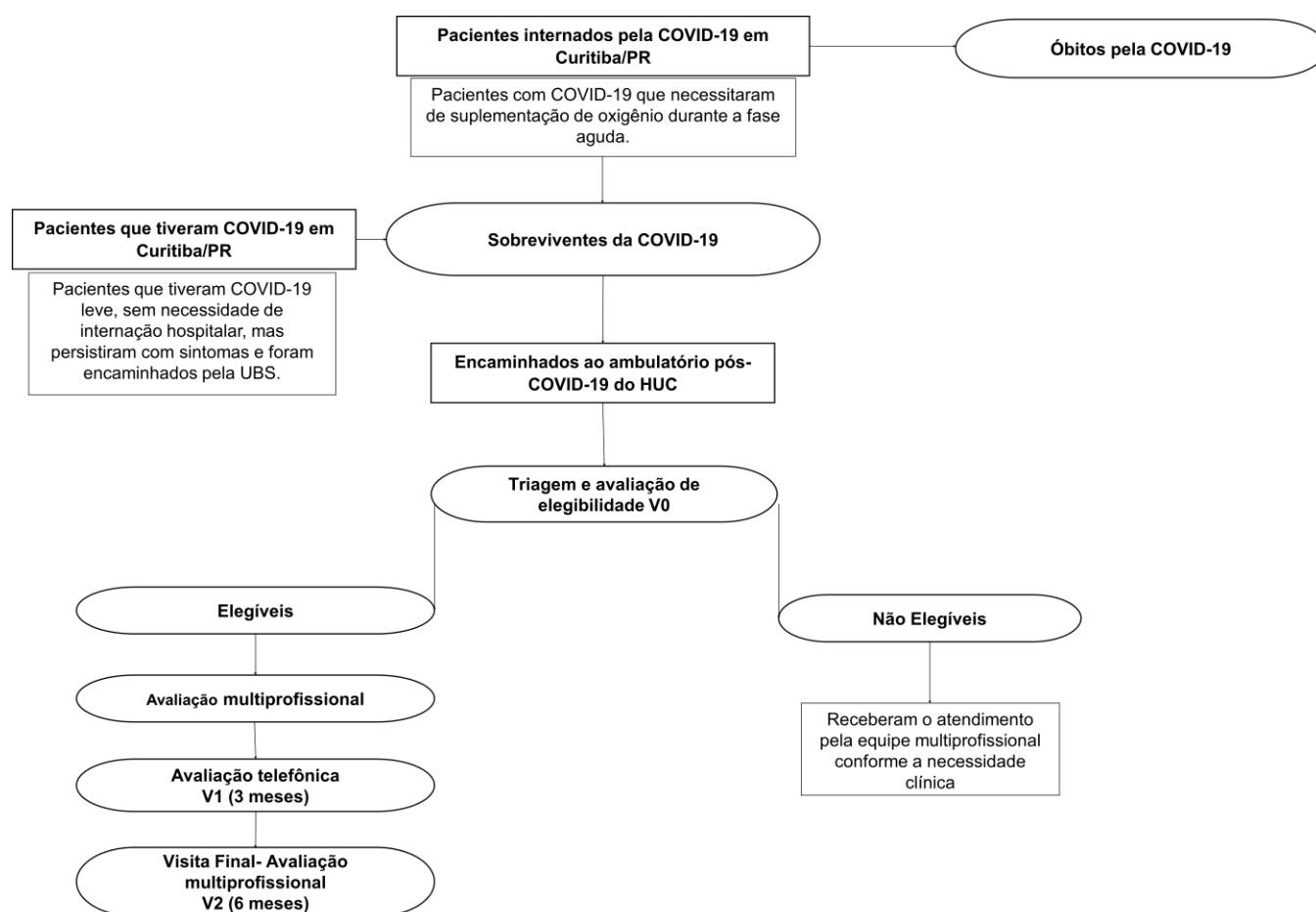
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os principais achados sugestivos de fibrose pulmonar (bronquiectasia de tração, bronchiolectasia de tração, banda parenquimatosa, faveolamento) encontrados em tomografia de tórax de pacientes pós-COVID-19.
- Verificar a associação entre as variáveis número de comorbidades, tempo de hospitalização, utilização de suporte ventilatório não invasivo e invasivo durante o internamento, número de sintomas crônicos pós-COVID-19, dispneia, grau de dispneia (utilizando a escala de dispneia mMRC) (MAHLER; WELLS, 1968) e fadiga com a persistência de lesões pulmonares sugestivas de fibrose após a infecção aguda.
- Verificar a associação entre as variáveis saturação periférica de oxigênio (SpO₂), Teste de Sentar e Levantar em 1 minuto (TSL1), valor laboratorial da PCR, d-dímero e linfócitos do acompanhamento ambulatorial com a persistência de lesões pulmonares sugestivas de fibrose após a infecção aguda.
- Propor uma equação preditora de alterações tomográficas compatíveis com fibrose pulmonar pós-COVID-19 a partir dos fatores estudados.

5. MÉTODOS

Trata-se de um braço do estudo observacional, com dados de vida real, prospectivo, longitudinal e multicêntrico, chamado “COVID19: Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes atendidos em Curitiba-PR- ReCOVer” (FIGURA 2). Esse estudo foi uma parceria entre hospitais públicos de Curitiba/PR, para caracterizar a evolução clínica e a lesão pulmonar dos casos internados por COVID-19 durante a pandemia. Os pacientes que recebiam alta hospitalar, eram convidados a participar da fase de acompanhamento, composta por duas visitas presenciais e uma visita telefônica, em que eram realizadas avaliação multidisciplinar (psicologia, neuropsicologia, fisioterapia, pneumologia), exames laboratoriais e pelo menos uma tomografia de tórax. A partir desse estudo, foi criado o ambulatório pós-COVID-19 do Hospital Universitário Cajuru (HUC), para assistir os pacientes que necessitavam de atendimento, oriundos do sistema público de saúde municipal de Curitiba, advindos dos Hospital Santa Casa de Curitiba, Hospital Instituto de Medicina e Cirurgia do Paraná, Hospital do Idoso Zilda Arns, Hospital de Reabilitação Ana Carolina Moura Xavier, Hospital Vitória e Hospital Universitário Cajuru (HUC). A população do ambulatório, em sua grande maioria, era composta por pacientes encaminhados após alta hospitalar, porém, havia a possibilidade de encaminhamento, pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS), de pacientes que tiveram COVID-19 leve e persistiram com sintomas, quadro sugestivo de COVID longa. O projeto guarda-chuva tem parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisa (CEP) e do comitê de ética nacional em pesquisa (CONEP) sob número: 30188020.7.1001.0020. Antes de qualquer procedimento a ser realizado com o participante do estudo, foi coletada a assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Todos os procedimentos desse 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 pela COVID-19, os procedimentos de segurança recomendados para prevenção de contaminação foram seguidos.

FIGURA 2. Desenho do estudo “COVID-19: Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes atendidos em Curitiba-PR- ReCOVER”



Fonte: O Autor, 2022.

5.1. POPULAÇÃO

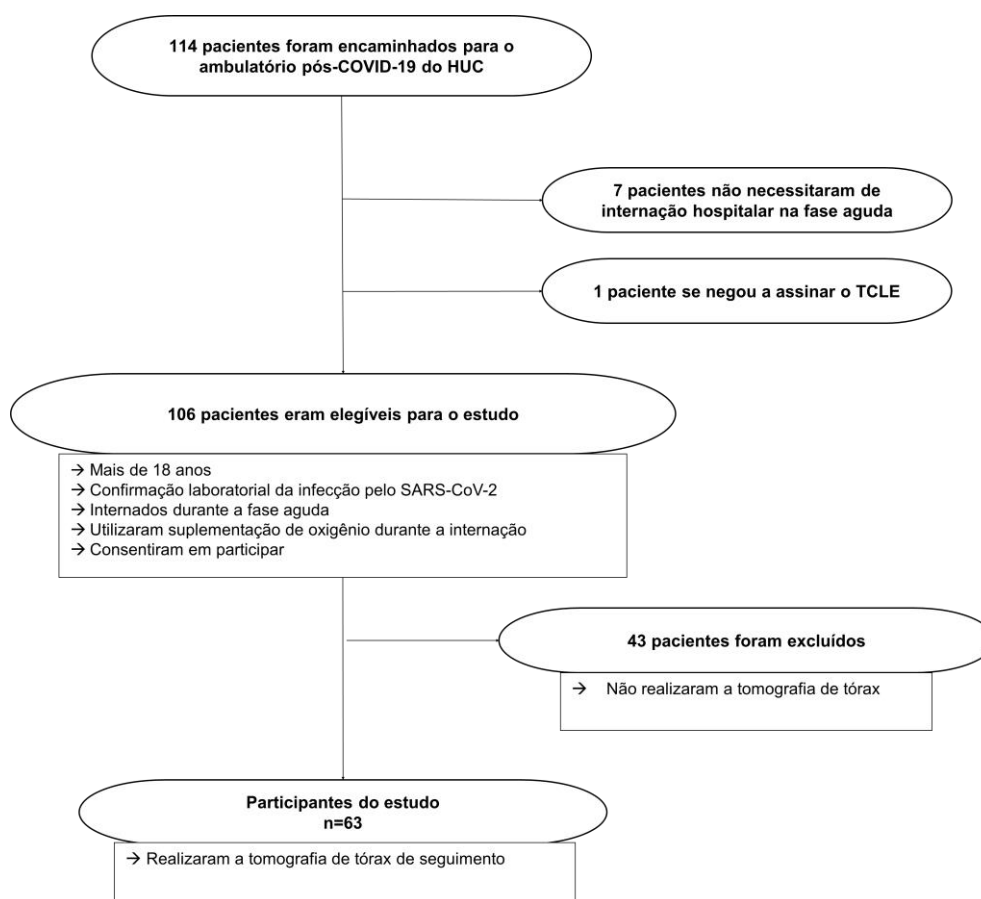
A população do estudo foi composta por indivíduos adultos que tiveram COVID-19 e necessitaram de internação hospitalar durante o curso da doença aguda, por necessitarem de suplementação de oxigênio, e foram encaminhados após a alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial, no ambulatório pós-COVID-19 do HUC.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.

Foram incluídos participantes com mais de 18 anos de idade, que tiveram COVID-19 confirmada por teste de RT-PCR, de junho de 2020 a dezembro de 2021, que necessitaram de internação e suplementação de oxigênio durante a fase aguda, receberam alta e foram encaminhados ao ambulatório pós-COVID-19 do HUC. Na avaliação inicial, consentiram em participar do estudo e assinaram o TCLE.

Foram excluídos os participantes que tinham dados faltantes em prontuário referentes às variáveis do estudo e pacientes que não realizaram a tomografia de tórax de acompanhamento ambulatorial, conforme demonstrado na FIGURA 2.

FIGURA 3. Participantes incluídos no estudo.



Fonte: O Autor, 2022.

5.3 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizada uma consulta presencial no dia da entrada do participante no estudo (V0), em seguida se deu uma visita telefônica 3 meses após (V1). Por fim, realizou-se a segunda consulta presencial (V2), conforme FIGURA 2.

Na V0 foi verificada a elegibilidade do indivíduo, aferição de peso e sinais vitais, avaliação antropométrica, coleta do histórico médico e eventos adversos, avaliação da dispneia através da escala mMRC (Escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada) (MAHLER; WELLS, 1988). Na qual mMRC de 0, corresponde a dispneia para realizar exercícios intensos; 1, dispneia ao apressar o passo ou subir ladeiras; 2, dispneia para andar no próprio passo, necessitando parar por algumas vezes, ou andar mais devagar que outras pessoas da sua idade; 3, sente dispneia para se deslocar 100 metros; 4, dispneia que o impede de sair de casa, ou tomar banho ou se vestir sozinho. Foi realizado o TSL1 (NÚÑEZ-CORTÉS et al., 2021), que consiste na contagem de quantos movimentos de levantar e sentar da cadeira sem o apoio dos braços, em um minuto, o participante é capaz de fazer. Em pacientes com doença pulmonar intersticial moderada a grave o número médio de repetições no TSL1 é de 21 ± 6 (BRIAND et al., 2018). Foram solicitados os exames laboratoriais e a tomografia de tórax.

A V1 teve a intenção de manter o acompanhamento dos participantes para evitar perda de seguimento, atualização de contato e coleta de possíveis eventos adversos ocorridos durante o acompanhamento.

Na V2 foi realizada novamente a aferição de peso e sinais vitais, avaliação antropométrica, avaliação da dispneia através da escala mMRC, coleta do histórico médico e eventos adversos, TSL1, avaliação dos exames laboratoriais e avaliação da tomografia de tórax realizada.

5.4 COLETA DE DADOS

Os dados dos participantes incluídos no estudo foram coletados pela equipe de pesquisa diretamente do sistema de prontuário eletrônico e posteriormente inseridos em

planilhas do Excel®, toda a coleta de dados foi feita durante o ambulatório pós-COVID-19 do HUC, houve grande preocupação da equipe em proteger os dados dos participantes, seguindo os preceitos da Lei Geral de Proteção de Dados.

VARIÁVEIS CLÍNICAS

Foram coletados dados de: idade, sexo, profissão, comorbidades (incluindo DPOC, 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 pela COVID-19, e vacinação para a COVID-19.

Os participantes foram questionados sobre a infecção aguda: sintomas agudos, tempo de internamento hospitalar, tempo de internamento em unidade de terapia intensiva, uso de oxigenação suplementar (cânula nasal, ventilação mecânica não invasiva, intubação orotraqueal e necessidade de traqueostomia), tempo de oxigenação suplementar e complicações durante o internamento.

Sobre o período pós-alta hospitalar, os paciente foram questionados sobre sintomas persistentes: 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* (alteração do conteúdo da consciência) (WANG; KREAM; STEFANO, 2020), 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 (MAHLER; WELLS, 1988), *MINI Mental State* para avaliação de função cognitiva (FOLSTEIN; FOLSTEIN;

MCHUGH, 1975; LAURIA et al., 2022; RITTER et al., 2018) e Escala de Chalder simplificada para avaliação de fadiga (CHO et al., 2007).

O exame físico foi realizado em todos os participantes e as seguintes variáveis foram captadas: força global, marcha, sinais vitais, circunferência abdominal e cervical, IMC utilizando o peso e altura do paciente, SpO2 em repouso e após esforço e TSL1.

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

VARIÁVEIS LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais solicitados para os participantes do estudo na V0 foram: hemograma completo; proteína C reativa em mg/L (valor de referência <5 mg/L); D-dímero em nanogramas/L (valor de referência < 500 ng/L).

VARIÁVEIS TOMOGRÁFICAS

Foi solicitada para os participantes da pesquisa uma tomografia computadorizada de tórax, para ser realizada entre a primeira e a segunda consulta presencial, conforme possibilidade de agendamento do Hospital. Todas as imagens foram obtidas na posição supina do participante, durante a inspiração completa e posterior expiração, sem a utilização de contraste endovenoso. A aquisição da imagem foi feita do ápice do pulmão até a base. O aparelho utilizado foi *Aquilion* de 64 canais fabricado por *Toshiba Medical Systems*, Japão. As sequências foram obtidas em inspiração máxima, utilizando 120 kVp e mAs, com exposição automática determinada pelo aparelho para todos os participantes, visando melhor padronização das imagens. As imagens foram, posteriormente, reconstruídas através da utilização de filtros de convolução para partes moles (FC13) com voxels isotrópicos de 1mm. Na imagem tomográfica foram avaliadas variáveis sugestivas de fibrose pulmonar, que são as variáveis de desfecho: presença de bronquiectasia de tração, bronchiolectasia de tração, faveolamento e banda

parenquimatosa. Além disso, foi avaliado de forma qualitativa visual o grau de acometimento da opacidade em vidro fosco em percentual de extensão (<25%; de 25-49%; 50-74% e $\geq$ 75% de acometimento do parênquima).

A bronquiectasia de tração (FIGURAS 4 e 5) caracterizou-se por dilatação brônquica irreversível, quando o diâmetro interno do brônquio é maior do que o da artéria pulmonar adjacente, quando há perda do afilamento gradual do brônquio – manutenção do seu calibre por mais que 2 cm distalmente à bifurcação brônquica- e ou quando há observação de via aérea a menos de 1 cm da superfície pleural. Já as bronquiolectasias (FIGURA 4) de tração são dilatações dos bronquíolos, estruturas menores que os brônquios e que não possuem cartilagem ou glândulas em sua parede, de posição justapleural. Ambas quando associadas a alterações intersticiais, como perda do volume pulmonar, distorção arquitetural, vidro fosco, são caracterizadas como de tração (HOCHHEGGER et al., 2021). O faveolamento (FIGURA 4) é histologicamente caracterizado por ácinos dilatados por fibrose formando imagens císticas devidos ao colapso de outros ácinos periféricos, formando cistos com paredes fibrosas e epitélio brônquico metaplásico adjacente. À TCAR é definido por imagens císticas associadas à redução volumétrica pulmonar, de dimensões subcentimétricas e de localização subpleural (HOCHHEGGER et al., 2021; LYNCH et al., 2018). A opacidade em vidro fosco (FIGURA 6) é uma área de hiperdensidade em atenuação, que ainda permite a visualização da estrutura vascular e brônquica por meio dela, quando associada a espessamento intersticial, espessamento de septos interlobulares, distorção arquitetural e ou linhas irregulares, pode indicar fibrose pulmonar. A banda parenquimatosa foi definida como opacidade linear alongada, espessura de 1-3 mm e até 5 cm de comprimento, periférica, próxima à superfície pleural (FIGURA 7) (HOCHHEGGER et al., 2021).

As variáveis foram avaliadas de acordo com a presença ou ausência em pelo menos um lobo pulmonar, seguindo as definições e terminologia do Consenso de Terminologia em Radiologia Torácica em português do Brasil e de Portugal (HOCHHEGGER et al., 2021). As tomografias foram avaliadas por um radiologista torácico com 20 anos de experiência, cego para os dados clínicos e laboratoriais dos participantes.

FIGURA 4. TCAR realizada 241 dias após o início dos sintomas da COVID-19.



Paciente do sexo masculino, com 74 anos de idade, internado por 16 dias na fase aguda, sem necessidade de IOT. TCAR demonstra áreas de faveolamento, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração.

Fonte: O Autor, 2022.

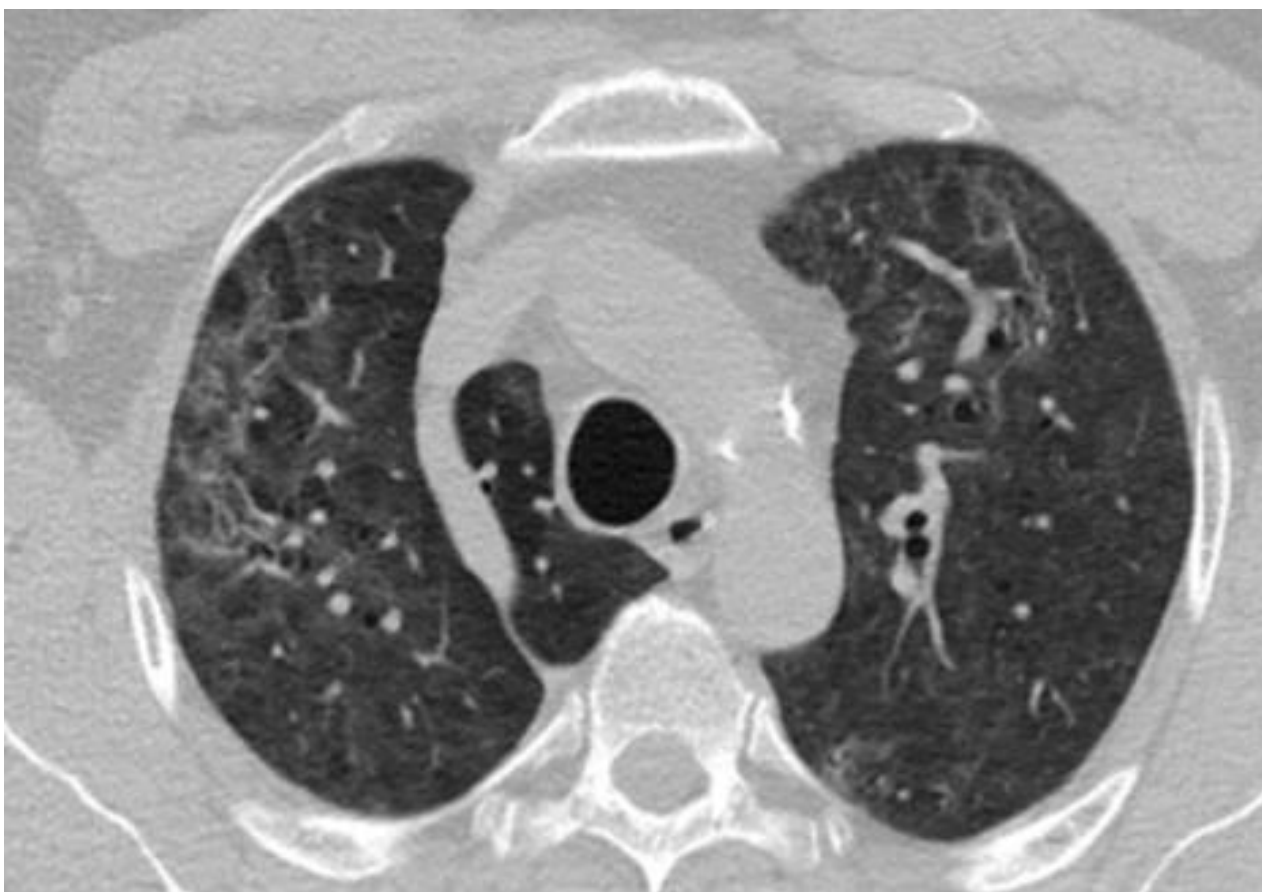
FIGURA 5. TCAR realizada 162 dias após o início dos sintomas da COVID-19.



Paciente do sexo masculino, 60 anos, internado por 35 dias na fase aguda sem necessidade de IOT, apresenta na TCAR bronquiectasia de tração em ápice pulmonar esquerdo.

Fonte: O Autor, 2022.

FIGURA 6. TCAR realizada 162 dias após o início dos sintomas da COVID-19.



Paciente do sexo masculino, 60 anos, internado por 35 dias na fase aguda sem necessidade de IOT. Apresenta na TCAR áreas em vidro fosco difusas pelo ápice pulmonar, percentual de acometimento de 25 a 49%. Presença de variação anatômica, demonstrada pelo lobo da veia ázigo.

Fonte: O Autor, 2022.

FIGURA 7. TCAR realizada 48 dias após o início dos sintomas da COVID-19.



Paciente do sexo feminino, 60 anos de idade, internada na fase aguda por 6 dias, sem necessidade de suporte intensivo. TCAR demonstra áreas de bandas parenquimatosas.

Fonte: O Autor, 2022.

5.5 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis explicativas dos desfechos foram escolhidas conforme plausibilidade biológica e descrição prévia de associação com achados tomográficos sugestivos de fibrose pulmonar pós-COVID-19 em literatura médica (BALDI et al., 2022; LECHOWICZ et al., 2020; OJO et al., 2020; TANNI et al., 2021).

As variáveis categóricas foram expressas por frequência e percentual. Os resultados das variáveis quantitativas com distribuição normal foram descritos por média, desvio padrão (DP). Já as com distribuição não normal, por mediana, intervalo interquartil (IIQ). A normalidade da distribuição foi avaliada pelos gráficos de box, assimetrias e curtoses e teste de Kolmogorov-Smirnov.

Modelos de regressão logística foram utilizados para estimar o potencial explicativo de variáveis referentes ao período de internamento hospitalar e da primeira consulta pós-alta (V0), para a presença de alteração tomográfica sugestiva de fibrose pulmonar - bronquiectasia de tração, bronchiolectasia de tração, banda parenquimatosa e faveolamento.

Para as variáveis de desfecho, foram estimados, por modelos de regressão logística univariável, Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) de sexo, idade, quantidade de comorbidades, presença de DPOC prévia, tempo de hospitalização, utilização de Ventilação Não Invasiva (VNI), intubação orotraqueal (IOT) e tempo de VMI (Ventilação Mecânica Invasiva) durante a hospitalização; bem como dos seguintes fatores avaliados na primeira consulta pós-COVID-19, número de sintomas crônicos relatados, fadiga, dispneia, classificação mMRC da dispneia, resultado do TSL1, SpO2 em repouso e em ar ambiente e dos dados laboratoriais de PCR, D-dímero e quantidade de linfócitos no hemograma. Os fatores foram estabelecidos a priori e a significância estatística dos modelos foi avaliada pelo teste de Wald. Para cada um dos desfechos, os fatores que na análise univariável tiveram $p < 0,200$ foram ajustados por modelos de regressão logística binária múltipla com inclusão de variáveis por meio do método *Stepwise- Backward* de Wald (BENDER, 2009). Valores de $p < 0,05$ indicaram

significância estatística. A qualidade do ajuste dos modelos multivariados foi expressa pela área sob a curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) da probabilidade predita do modelo para o desfecho. Além disso, com base na fórmula de regressão logística e com o resultado do modelo ajustado, estabeleceu-se uma equação para calcular a probabilidade da presença de bronquiectasia de tração na TCAR de seguimento para essa população.

Com base na prevalência de bronquiectasia de tração nessa população, foi realizada a razão de verossimilhança para as covariáveis grau de dispneia e tempo de hospitalização e calculada a probabilidade pós-teste, por meio do nomograma de Fagan (FERREIRA; PATINO, 2018; NEVES et al., 2003).

Os dados foram organizados em planilha Excel® e analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.28.0. Armonk, NY: IBM Corp.

6. RESULTADOS

Foram avaliados 63 pacientes que cumpriram com os critérios de inclusão do estudo e realizaram a tomografia de tórax no seguimento pós-COVID-19. Na TABELA 1 estão apresentadas as características da amostra estudada. A maior parte dos participantes da pesquisa eram do sexo feminino 35 (55,5%), média de idade e a mediana de tempo de hospitalização durante a fase aguda dos participantes, foi de 52,2 anos ($\pm 13,3$), e 14 dias (IIQ 7-25), respectivamente. Como é uma população de sobreviventes da COVID-19, com necessidade de hospitalização, por insuficiência respiratória aguda, 74,6% dos indivíduos utilizaram durante a fase aguda VNI, sendo que em 12 (19%) dos 63 foi necessário suporte invasivo com IOT. Todos os participantes relatavam pelo menos dois sintomas persistentes na primeira consulta de acompanhamento, que ocorreu com uma mediana de 24 dias após a alta hospitalar. Em 77,8% dispneia era um deles, e desses, 60% graduaram a sua dispneia como limitante (mMRC ≥ 2), 8 (12,7%) com dispneia que impedia de sair de casa (mMRC4). Apesar disso, observa-se que a SpO₂ em repouso e em ar ambiente teve uma mediana de 96% (IIQ 94-98). Funcionalmente os participantes apresentavam no TSL1 uma mediana de 15 repetições (IIQ 14-20), o que corrobora objetivamente os sintomas de dispneia e fadiga, com limitação para o exercício, presentes em 77,8% e 73% dos participantes, respectivamente. A tomografia de tórax foi realizada com uma mediana de 151 dias do início dos sintomas agudos, pelo menos um achado tomográfico compatível com fibrose pulmonar estava presente em 65,1% das tomografias. O achado de vidro fosco estava presente, pelo menos em algum grau, em todas as tomografias.

TABELA 1. Caracterização da amostra do estudo.

Variáveis	(n=63)
Características de base	
Sexo masculino, n (%)	28 (44.4%)
Idade, média $\pm$ DP	52,2 $\pm$ 13,3
Quantidade de comorbidade, mediana (IIQ)	2 (1- 4)
DPOC como comorbidade, n (%)	2 (3,2%)
Tempo de hospitalização ^a , dias; mediana (IIQ)	14 (7-25)
Utilização de VNI, n (%)	47 (74,6%)

IOT, n (%)		12 (19%)
Dias em VMI ^b ; mediana (IIQ) (mín-máx)		0 (0-0) (0-35)
Dados da primeira consulta após a alta		
Tempo entre a alta hospitalar e a VO ^a , dias; mediana (IIQ)		24 (12-36)
Número de sintomas crônicos; mediana (IIQ)		8 (6-10)
Fadiga, n (%)		46 (73%)
Dispneia, n (%)		49 (77,8%)
mMRC, n (%)	0	11 (17,5%)
	1	14 (22,2%)
	2	17 (27%)
	3	13 (20,6%)
	4	8 (12,7%)
SpO ₂ em repouso em AA ^b , %; mediana (IIQ)		96 (94-98)
TSL1 ^c , repetições; mediana (IIQ)		15 (14-20)
Tempo entre início dos sintomas e os exames laboratoriais ^d , dias; mediana (IIQ)		153 (118-195)
PCR ^e , mg/L; mediana (IIQ)		4 (2,6-7)
D-dímero ^f , ng/L; mediana (IIQ)		346 (236 – 587)
Linfócitos ^g , x10 ⁶ /L; mediana (IIQ)		2362 (1800-2808)
Tempo entre início dos sintomas e a TCAR, dias; mediana (IIQ)		151 (120 – 198)
Achados tomográficos		
% de vidro fosco, n (%)	<25%	37 (58,7%)
	De 25% a 49%	9 (14,3%)
	De 50% a 74%	8 (12,7%)
	≥75%	9 (14,3%)
Presença de banda parenquimatosa, n (%)		38 (60,3%)
Presença de bronquiectasia de tração, n (%)		14 (22,2%)
Presença de bronquiolectasia de tração, n (%)		32 (50,8%)
Presença de faveolamento, n (%)		1 (1,6%)
Presença de pelo menos uma alteração sugestiva de fibrose, n (%)		41 (65,1%)

Legenda: DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; n: frequência absoluta; %: percentual; IIQ: Intervalo Interquartil; a: 1 dado faltante; b: 4 dados faltantes; c: 34 dados faltantes; d: 6 dados faltantes; e: 34 dados faltantes; f: 32 dados faltantes; g: 5 dados faltantes.

Para averiguar quais os fatores envolvidos no desfecho- bronquiectasia de tração, bronquiolectasia de tração, banda parenquimatosa e faveolamento- foram avaliadas variáveis clínicas e laboratoriais definidas a priori conforme descrição prévia de associação na literatura (BALDI et al., 2022; LECHOWICZ et al., 2020; OJO et al., 2020; TANNI et al., 2021). Observou-se que o tempo de hospitalização é a variável que melhor explica o desfecho. Ou seja, quanto maior o tempo de hospitalização, maior a chance de apresentar na tomografia de seguimento pós-COVID-19 pelo menos uma alteração

sugestiva de fibrose pulmonar. A mediana de tempo de hospitalização durante a fase aguda para o grupo que apresentou pelo menos uma alteração na tomografia de tórax foi de 17 dias, contra 9,5 dias para o grupo sem alteração ($p=0,007$) (TABELA 2). Cada dia de hospitalização, aumentou em 10,9% a chance de apresentar pelo menos uma alteração sugestiva de fibrose na TCAR de seguimento (OR 1,109; IC 95% 1,03 - 1,195, $p=0,006$) (TABELA 3). Destaca-se que há uma relação inversa entre a oximetria de pulso expressa pela SpO₂ e fibrose (OR 0,932; IC95% 0,79 - 1,098), a chance de um paciente com SpO₂ normal (maior ou igual a 95%) ao exame físico apresentar algum achado compatível com fibrose na tomografia tende a ser menor. Além disso, observa-se que os marcadores laboratoriais d-dímero, linfócitos e proteína-c-reativa ambulatoriais não apresentaram relação com o desfecho (TABELA 2 e 3).

TABELA 2. Análise de regressão logística univariável para o desfecho: presença de pelo menos uma alteração sugestiva de fibrose na TCAR.

Fatores	Classificação	n válido	Descritiva*	OR (IC de 95%) para presença de 1 ou mais alterações sugestivas de fibrose#	Valor de p§
Sexo	Feminino	35	22 (62,9%)	ref.	0,679
	Masculino	28	19 (67,9%)	1,247(0,437 - 3,559)	
Idade	Sem alteração	22	51,3 ± 14,8	ref.	0,696
	Com alteração	41	52,7 ± 12,7	1,008(0,969 - 1,048)	
Quantidade de comorbidade	Sem alteração	22	2,5 (2-6)	ref.	0,195
	Com alteração	41	2 (1-4)	0,87 (0,705 - 1,074)	
DPOC como comorbidade	Não	61	40 (65,6%)	ref.	0,654
	Sim	2	1 (50%)	0,525 (0,031 - 8,823)	
Tempo de hospitalização	Sem alteração	22	9,5 (7-13)	ref.	0,007
	Com alteração	40	17 (10,5-31,5)	1,106 (1,029 - 1,189)	
Utilização de VNI	Não	16	10 (62,5%)	ref.	0,802
	Sim	47	31 (66%)	1,162 (0,358 - 3,777)	
IOT	Não	51	34 (66,7%)	ref.	

	Sim	12	7 (58,3%)	0,7 (0,193 - 2,535)	0,587
Tempo de VMI	Sem alteração	20	0 (0-0)	ref.	
	Com alteração	39	0 (0-0)	1,069 (0,923 - 1,24)	0,373
Número de sintomas crônicos	Sem alteração	22	7,5 (6-10)	ref.	
	Com alteração	41	8 (5-11)	1,025 (0,891 - 1,179)	0,733
Fadiga	Não	17	13 (76,5%)	ref.	
	Sim	46	28 (60,9%)	0,479 (0,135 - 1,7)	0,255
Dispneia	Não	14	11 (78,6%)	ref.	
	Sim	49	30 (61,2%)	0,431 (0,106 - 1,746)	0,238
mMRC	0	11	8 (72,7%)	ref.	
	1	14	8 (57,1%)	0,5 (0,092 - 2,73)	0,423
	2	17	11 (64,7%)	0,688 (0,131 - 3,61)	0,658
	3	13	8 (61,5%)	0,6 (0,106 - 3,4)	0,564
	4	8	6 (75%)	1,125 (0,141 - 8,995)	0,912
SpO ₂ em repouso em AA	Sem alteração	21	95 (94-96)	ref.	
	Com alteração	38	96 (93-98)	0,932 (0,79 - 1,098)	0,398
TSL1	Sem alteração	10	15 (14-18)	ref.	
	Com alteração	19	16 (13-20)	1,083 (0,925 - 1,268)	0,323
PCR	Sem alteração	9	4,9 (2,7-6,9)	ref.	
	Com alteração	20	3,8 (2,5-7,2)	1,024 (0,904 - 1,16)	0,710
D-dímero	Sem alteração	11	346 (236-618)	ref.	
	Com alteração	20	386 (231,5- 569,5)	1 (0,999 - 1)	0,389
Linfócitos	Sem alteração	22	1928 (1634 -2829)	ref.	
	Com alteração	36	2506 (2036-2754)	1,001 (1 - 1,002)	0,085
Tempo entre início dos sintomas e a TCAR	Sem alteração	22	139,5 (103-163)	ref.	
	Com alteração	41	171 (131,5-214,5)	1,006 (0,998 - 1,014)	0,160

* Variáveis categóricas descritas por frequência absoluta (percentual para o total de casos na linha), variáveis quantitativas com distribuição normal estão apresentadas por média ± desvio padrão e variáveis quantitativas sem distribuição normal estão apresentadas por mediana (IIQ).

Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) do modelo de regressão logística binário univariável.

§ Significância do teste de Wald do modelo de regressão logística binária univariável.

TABELA 3. Análise de regressão logística múltipla para o desfecho: presença de pelo menos uma alteração sugestiva de fibrose na TCAR.

Fatores	OR (IC de 95%) para presença de pelo menos uma alteração sugestiva de fibrose na TCAR#	Valor de p§
Modelo com todas as variáveis		
Quantidade de comorbidade	0,963 (0,713 - 1,3)	0,806
Tempo de hospitalização	1,099 (1,02 - 1,183)	0,013
Linfócitos	1,001 (1 - 1,002)	0,188
Tempo entre início dos sintomas e a TCAR	1,002 (0,993 - 1,012)	0,620
n do modelo	57	
Área sob a curva ROC (IC de 95%)	0,791 (0,670 – 0,912)	<0,001
Modelo mais ajustado <i>Stepwise</i>		
Tempo de hospitalização	1,109 (1,03 - 1,195)	0,006
n do modelo	57	
Área sob a curva ROC (IC de 95%)	0,725 (0,597 – 0,853)	0,004

Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) do modelo de regressão logística binária múltipla.

§ Significância do teste de Wald do modelo de regressão logística binária múltipla.

Realizou-se também a associação entre as variáveis clínicas e laboratoriais para cada desfecho em separado da tomografia de tórax. Observou-se que tempo de hospitalização é a variável que melhor explica os achados de bronquiectasia de tração (OR 1,119; IC 95% 1,045 - 1,2; p=0,001). Cada dia de internação hospitalar é responsável por aumentar em 11,9% a chance dessa alteração tomográfica (TABELA 5). E esse achado foi ajustado para o uso e tempo de ventilação mecânica invasiva durante o internamento. A média de idade no grupo que apresentou bronquiectasia de tração foi de 58,6 anos vs 50,4 para os que não apresentavam (OR 1,044; IC 95% 0,964 - 1,131, p=0,288). Observou-se que os indivíduos que relataram dispneia grau 4 na escala mMRC na primeira consulta, ou seja, dispneia limitante que o impede de sair de casa, também foi maior nesse grupo (OR 11,61; IC 95% 1,344 - 100,311, p=0,026). Ressalta-se que a mediana de tempo entre a fase aguda da doença e a aquisição da tomografia de tórax no grupo com presença de bronquiectasia de tração foi de 186 dias (IIQ 139-220), o que corrobora que esse achado é persistente e irreversível (TABELA 4).

TABELA 4. Análise de regressão logística univariável para o desfecho: presença de bronquiectasia de tração na TCAR.

Fatores	Classificação	n válido	Descritiva*	OR (IC de 95%) para presença de bronquiectasia de tração#	Valor de p\$
Sexo	Feminino	35	6 (17,1%)	ref.	0,282
	Masculino	28	8 (28,6%)	1,933 (0,581 - 6,432)	
Idade	Sem alteração	49	50,4±13,6	ref.	0,047
	Com alteração	14	58,6±10,4	1,057 (1,001 - 1,116)	
Quantidade de comorbidade	Sem alteração	49	2 (1-4)	ref.	0,869
	Com alteração	14	2 (0-4)	0,979 (0,766 - 1,253)	
DPOC como comorbidade	Não	61	13 (21,3%)	ref.	0,367
	Sim	2	1 (50%)	3,692 (0,216 - 63,117)	
Tempo de hospitalização	Sem alteração	48	11 (7-15,5)	ref.	0,000
	Com alteração	14	33 (18-36)	1,131 (1,06 - 1,208)	
Utilização de VNI	Não	16	3 (18,8%)	ref.	0,700
	Sim	47	11 (23,4%)	1,324 (0,318 - 5,508)	
IOT	Não	51	12 (23,5%)	ref.	0,609
	Sim	12	2 (16,7%)	0,65 (0,125 - 3,386)	
Tempo de VMI	Sem alteração	45	0 (0-0)	ref.	0,161
	Com alteração	14	0 (0-0)	1,07 (0,973 - 1,176)	
Número de sintomas crônicos	Sem alteração	49	9 (6-10)	ref.	0,446
	Com alteração	14	6,5 (5-9)	0,936 (0,79 - 1,109)	
Fadiga	Não	17	5 (29,4%)	ref.	0,407
	Sim	46	9 (19,6%)	0,584 (0,164 - 2,084)	
Dispneia	Não	14	2 (14,3%)	ref.	0,424
	Sim	49	12 (24,5%)	1,946 (0,38 - 9,956)	
mMRC	0	11	2 (18,2%)	ref.	0,549
	1	14	4 (28,6%)	1,8 (0,264 - 12,296)	
	2	17	2 (11,8%)	0,6 (0,072 - 5,034)	
	3	13	0 (0%)	0 (0 - 0)	
	4	8	6 (75%)	13,5 (1,473 - 123,743)	
SpO ₂ em repouso em AA	Sem alteração	46	96 (95-98)	ref.	0,008
	Com alteração	13	94 (88-97)	0,778 (0,647 - 0,936)	
TSL1	Sem alteração	22	15,5 (14-20)	ref.	

	Com alteração	7	14 (12-17)	0,933 (0,782 - 1,113)	0,442
PCR	Sem alteração	22	4,2 (2,6-7)	ref.	
	Com alteração	7	4 (2,4-7,3)	1,021 (0,91 - 1,146)	0,719
D-dímero	Sem alteração	21	458 (236-610)	ref.	
	Com alteração	10	312,5 (246-552)	0,999 (0,996 - 1,002)	0,441
Linfócitos	Sem alteração	45	2380 (1776-2829)	ref.	
	Com alteração	13	2343 (1980-2584)	1 (0,999 - 1,001)	0,713
Tempo entre início dos sintomas e a TCAR	Sem alteração	49	145 (109-180,5)	ref.	
	Com alteração	14	186 (139,25-220,75)	1,003 (0,995 - 1,01)	0,482

* Variáveis categóricas descritas por frequência absoluta (percentual para o total de casos na linha), variáveis quantitativas com distribuição normal estão apresentadas por média $\pm$ desvio padrão e variáveis quantitativas sem distribuição normal estão apresentadas mediana (IIQ).

Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) do modelo de regressão logística binário univariável.

§ Significância do teste de Wald do modelo de regressão logística binária univariável.

TABELA 5. Análise de regressão logística múltipla para o desfecho: presença de bronquiectasia de tração na TCAR.

Fatores	OR (IC de 95%) para presença de bronquiectasia de tração #	Valor de p§
Modelo com todas as variáveis		
Idade	1,044 (0,964 - 1,131)	0,288
Tempo de hospitalização	1,114 (1,034 - 1,201)	0,005
Tempo de VMI	1,011 (0,876 - 1,166)	0,884
mMRC 4 (ref. 0, 1, 2 e 3)	6,3 (0,506 - 78,484)	0,153
SpO ₂ em repouso em AA	0,907 (0,71 - 1,158)	0,432
n do modelo	56	
Área sob a curva ROC (IC de 95%)	0,898 (0,796 - 1,00)	<0,001
Modelo mais ajustado Stepwise		
Tempo de hospitalização	1,119 (1,045 - 1,2)	0,001
mMRC 4 (ref. 0, 1, 2 e 3)	11,61 (1,344 - 100,311)	0,026
	56	
Área sob a curva ROC (IC de 95%)	0,920 (0,850 - 0,989)	<0,001

Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) do modelo de regressão logística binária múltipla com inserção de variáveis por meio do método Backward de Wald.

§ Significância do teste de Wald do modelo de regressão logística binária múltipla.

O modelo múltiplo mais ajustado apresentado na TABELA 5 explica 92% (área sob a curva ROC de 0,920) da presença de bronquiectasia de tração na TCAR de tórax de seguimento. Frente a esse alto potencial explicativo, construiu-se a partir dos resultados desse modelo um cálculo de probabilidade de desenvolver bronquiectasia de tração, expresso pela fórmula:

$$P = \frac{e^{(-3.97+2.45*mMRC4+0.11*Tempo\ de\ hospitalização)}}{1 + e^{(-3.97+2.45* mMRC4*+0.11* Tempo\ de\ hospitalização)}}$$

Considerando a probabilidade pré-teste de 22,2% para bronquiectasia de tração detectada por meio da realização de tomografia de tórax nessa população, calculou-se a razão de verossimilhança para dispneia mMRC4 na consulta ambulatorial, que foi de 10,5. Foi construído, então, o Nomograma de Fagan para avaliação da probabilidade pós-teste, que resultou em 74%.(FERREIRA; PATINO, 2018; NEVES et al., 2003)

Para o tempo de hospitalização foi construída uma curva ROC (área sob a curva de 0,904; IC 95% 0,829-0,979; p<0,001) para determinar qual o ponto de corte com melhor sensibilidade e especificidade para estimar o achado bronquiectasia de tração na tomografia de tórax, que foi de 15 dias (sensibilidade de 100% e especificidade de 75%). A razão de verossimilhança foi de 3,06 e a probabilidade pós-teste de 47%, calculada pelo Nomograma de Fagan (FERREIRA; PATINO, 2018; NEVES et al., 2003).

Bronquiolectasia de tração também foi explicada pelo tempo de hospitalização (OR 1,11; IC 95% 1,039 - 1,186, p=0,002). Cada dia de internação aumentou em 11% a chance de encontrar essa alteração no seguimento. Não se observou associação significativa entre as outras variáveis clínicas e laboratoriais e a presença de bronquiolectasia de tração na TCAR de seguimento pós-COVID-19 (TABELAS 6 e 7).

TABELA 6. Análise de regressão logística univariável para o desfecho: presença de bronquiolectasia de tração na TCAR.

Fatores	Classificação	n válido	Descritiva*	OR (IC de 95%) para presença de bronquiolectasia de tração#	Valor de p§
---------	---------------	-------------	-------------	--	----------------

Sexo	Feminino	35	17 (48,6%)	ref.	0,693
	Masculino	28	15 (53,6%)	1,222 (0,451 - 3,306)	
Idade	Sem alteração	31	50,5±14	ref.	0,321
	Com alteração	32	53,8±12,7	1,019 (0,981 - 1,059)	
Quantidade de comorbidade	Sem alteração	31	2 (1-5)	ref.	0,363
	Com alteração	32	2 (1-3,5)	0,909 (0,74 - 1,117)	
DPOC como comorbidade	Não	61	31 (50,8%)	ref.	0,982
	Sim	2	1 (50%)	0,968 (0,058 - 16,185)	
Tempo de hospitalização	Sem alteração	30	9,5 (7-13)	ref.	0,002
	Com alteração	32	21 (13,5-32)	1,107 (1,039 - 1,18)	
Utilização de VNI	Não	16	7 (43,8%)	ref.	0,515
	Sim	47	25 (53,2%)	1,461 (0,466 - 4,577)	
IOT	Não	51	23 (51%)	ref.	0,951
	Sim	12	6 (50%)	0,962 (0,273 - 3,382)	
Tempo de VMI	Com alteração	29	0 (0-0)	ref.	0,805
	Sem alteração	30	0 (0-0)	1,011 (0,926 - 1,104)	
Número de sintomas crônicos	Sem alteração	31	8 (6-11)	ref.	0,242
	Com alteração	32	7,5 (5-10)	0,921 (0,803 - 1,057)	
Fadiga	Não	17	10 (58,8%)	ref.	0,440
	Sim	46	22 (47,8%)	0,642 (0,208 - 1,978)	
Dispneia	Não	14	10 (71,4%)	ref.	0,088
	Sim	49	22 (44,9%)	0,326 (0,09 - 1,183)	
mMRC	0	11	8 (72,7%)	ref.	0,143
	1	14	6 (42,9%)	0,281 (0,052 - 1,536)	
	2	17	9 (5,9%)	0,422 (0,082 - 2,16)	
	3	13	4 (30,8%)	0,167 (0,028 - 0,983)	
	4	8	5 (62,5%)	0,625 (0,089 - 4,401)	
SpO ₂ em repouso em AA	Sem alteração	30	96 (95-97%)	ref.	0,092
	Com alteração	29	96 (91-98)	0,867 (0,735 - 1,023)	

TSL1	Sem alteração	16	15 (14-19,5)	ref.	0,831
	Com alteração	13	16 (13-20)	1,014 (0,894 - 1,15)	
PCR	Sem alteração	13	6,3 (2,3-7,3)	ref.	0,736
	Com alteração	16	3,2 (2,5-6,4)	1,019 (0,913 - 1,137)	
D-dímero	Sem alteração	13	541 (301-720)	ref.	0,343
	Com alteração	18	329 (217-486)	1 (0,999 - 1,001)	
Linfócitos	Sem alteração	29	2072 (1702-2829)	ref.	0,208
	Com alteração	29	2516 (2035-2688)	1,001 (1 - 1,001)	
Tempo entre início dos sintomas e a TCAR	Sem alteração	31	138 (103-162)	ref.	0,011
	Com alteração	32	178 (140,5-237,25)	1,012 (1,003 - 1,021)	

* Variáveis categóricas descritas por frequência absoluta (percentual para o total de casos na linha), variáveis quantitativas com distribuição normal estão apresentadas por média $\pm$ desvio padrão e variáveis quantitativas sem distribuição normal estão apresentadas mediana (IIQ).

Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) do modelo de regressão logística binário univariável.

§ Significância do teste de Wald do modelo de regressão logística binária univariável.

TABELA 7. Análise de regressão logística múltipla para o desfecho bronquiectasia de tração na TCAR.

Fatores	OR (IC de 95%) para presença de bronquiectasia de tração#	Valor de p§
Modelo com todas as variáveis		
Tempo de hospitalização	1,086 (1,013 - 1,165)	0,021
Dispneia	0,331 (0,071 - 1,546)	0,160
SpO2 em repouso em AA	0,899 (0,727 - 1,113)	0,329
Tempo entre início dos sintomas e a TCAR	1,006 (0,997 - 1,016)	0,189
n do modelo	58	
Área sob a curva ROC (IC de 95%)	0,834 (0,723 - 0,945)	<0,001
Modelo mais ajustado Stepwise		
Tempo de hospitalização	1,11 (1,039 - 1,186)	0,002
n do modelo	58	
Área sob a curva ROC (IC de 95%)	0,775 (0,653 - 0,897)	<0,001

Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) do modelo de regressão logística binária múltipla.

§ Significância do teste de Wald do modelo de regressão logística binária múltipla.

O tempo de hospitalização também explicou o achado de banda parenquimatosa (OR 1,122; IC 95% 1,041 - 1,21, $p=0,003$). Cada dia de hospitalização é responsável por aumentar em 12,2% a chance de encontrar banda parenquimatosa na TCAR de seguimento. Não se observou associação entre as demais variáveis clínicas e laboratoriais (TABELAS 8 e 9).

TABELA 8. Análise de regressão logística univariável para o desfecho: presença de banda parenquimatosa na TCAR.

Fatores	Classificação	n válido	Descritiva*	OR (IC de 95%) para presença de banda parenquimatosa #	Valor de p§
Sexo	Feminino	35	20 (57,1%)	ref.	0,565
	Masculino	28	18 (64,3%)	1,35 (0,486 - 3,754)	
Idade	Sem alteração	25	50,9±15,3	ref.	0,532
	Com alteração	38	53,1±12	1,012 (0,974 - 1,052)	
Quantidade de comorbidade	Sem alteração	25	2 (2-5)	ref.	0,222
	Com alteração	38	2 (1-4)	0,879 (0,714 - 1,081)	
DPOC como comorbidade	Não	61	37 (60,7%)	ref.	0,763
	Sim	2	1 (50%)	0,649 (0,039 - 10,871)	
Tempo de hospitalização	Sem alteração	25	10 (7-13)	ref.	0,003
	Com alteração	37	18 (12-32)	1,117 (1,039 - 1,201)	
Utilização de VNI	Não	16	9 (56,3%)	ref.	0,700
	Sim	47	29 (61,7%)	1,253 (0,397 - 3,956)	
IOT	Não	51	31 (60,8%)	ref.	0,876
	Sim	12	7 (58,3%)	0,903 (0,252 - 3,242)	
Tempo de VMI	Sem alteração	23	0 (0-0)	ref.	0,297
	Com alteração	36	0 (0-0)	1,086 (0,93 - 1,267)	
Número de sintomas crônicos	Sem alteração	25	7 (6-9)	ref.	0,238
	Com alteração	38	9 (6-11)	1,086 (0,93 - 1,267)	
Fadiga	Não	17	11 (64,7%)	ref.	0,666
	Sim	46	27 (58,7%)	1,091 (0,944 - 1,26)	
Dispneia	Não	14	9 (64,3%)	ref.	

	Sim	49	29 (59,2%)	0,775 (0,244 - 2,46)	0,731
mMRC	0	11	6 (54,5%)	ref.	
	1	14	8 (57,1%)	1,111 (0,227 - 5,45)	0,897
	2	17	11 (64,7%)	1,528 (0,325 - 7,188)	0,592
	3	13	7 (53,8%)	0,972 (0,194 - 4,872)	0,973
	4	8	6 (75%)	2,5 (0,341 - 18,332)	0,367
SpO2 em repouso em AA	Sem alteração	24	95 (94-97)	ref.	
	Com alteração	35	96 (92-98)	0,91 (0,773 - 1,072)	0,258
TSL1	Sem alteração	11	15 (14-18)	ref.	
	Com alteração	18	16,5 (13-20)	1,092 (0,934 - 1,277)	0,271
PCR	Sem alteração	10	4,7 (1,8-6,9)	ref.	
	Com alteração	19	4 (2,6-7,3)	1,045 (0,915 - 1,193)	0,514
D-dímero	Sem alteração	13	346 (236-610)	ref.	
	Com alteração	18	386 (246-552)	1 (0,999 - 1)	0,481
Linfócitos	Sem alteração	25	2058 (1702-2700)	ref.	
	Com alteração	33	2496 (2037-2808)	1,001 (1 - 1,002)	0,103
Tempo entre início dos sintomas e a TCAR	Sem alteração	25	141 (104-167,5)	ref.	
	Com alteração	38	166,5 (133,75-220,75)	1,005 (0,998 - 1,013)	0,164

* Variáveis categóricas descritas por frequência absoluta (percentual para o total de casos na linha), variáveis quantitativas com distribuição normal estão apresentadas por média $\pm$ desvio padrão e variáveis quantitativas sem distribuição normal estão apresentadas por mediana (IIQ).

Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) do modelo de regressão logística binário univariável.

§ Significância do teste de Wald do modelo de regressão logística binária univariável.

TABELA 9. Análise de regressão logística múltipla para o desfecho: presença de banda parenquimatosa na TCAR.

Fatores	OR (IC de 95%) para presença de banda parenquimatosa#	Valor de p§
Modelo com todas as variáveis		
Tempo de hospitalização	1,115 (1,035 - 1,202)	0,004
Linfócitos	1,001 (1 - 1,002)	0,127
Tempo entre início dos sintomas e a TCAR	1,002 (0,992 - 1,011)	0,733

n do modelo	57	
Área sob a curva ROC (IC de 95%)	0,801 (0,687 – 0,916)	<0,001
Modelo mais ajustado <i>Stepwise</i>		
Tempo de hospitalização	1,122 (1,041 - 1,21)	0,003
n do modelo	57	
Área sob a curva ROC (IC de 95%)	0,741 (0,613 – 0,869)	<0,001
# Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) do modelo de regressão logística binária múltipla.		
§ Significância do teste de Wald do modelo de regressão logística binária múltipla.		

Um paciente apresentou faveolamento na TCAR (TABELA 10). O paciente era do sexo masculino, tinha 73 anos de idade, não apresentava história de doença pulmonar prévia, nem reumatológica, era diabético, hipertenso, hipotireoideo e ex-tabagista. Ficou 16 dias internado na fase aguda e não necessitou de VNI ou IOT durante a estadia hospitalar. Sua TCAR foi realizada 241 dias após o início dos sintomas. Como o paciente não possuía história de doença intersticial prévia e nem tomografia de tórax anterior à avaliação ambulatorial, foi realizada ampla investigação para determinar uma etiologia alternativa para a doença pulmonar intersticial, com pesquisa de exposições ocupacionais, domiciliares, medicamentosas negativa, pesquisa de autoanticorpos e avaliação reumatológica negativa.

TABELA 10. Descrição do único caso de faveolamento na TCAR.

Fatores	Descrição
Sexo	Masculino
Idade	73 anos
Tempo de hospitalização	16 dias
Utilização de VNI	Não
IOT	Não
Tempo de VMI	0
Número de sintomas crônicos	5
Fadiga	sim
Dispneia	sim (mMRC4)
SpO2 em repouso em AA	88%
TSL1	Não realizado por dor em quadril
PCR	Não realizado

D-dímero	Não realizado
Linfócitos	1850
Tempo entre início dos sintomas e a TCAR	241 dias

Os dados referentes a segunda consulta presencial (V2) estão descritos na TABELA 11. Apenas 46 pacientes retornaram para a reavaliação em segunda consulta, que ocorreu com uma mediana de 163 dias após a alta hospitalar. Dezesesseis pacientes relataram pelo menos um sintoma novo desde a última consulta, sendo fadiga o principal. Vinte cinco pacientes (54,3%) relataram fadiga e 24 (46%) dispneia. Quatro pacientes tiveram alguma intercorrência de saúde e necessitaram de atendimento médico no período.

TABELA 11. Descrição dos dados coletados na segunda consulta presencial V2.

Dados da segunda consulta após a alta (V2)		(n=46)
Tempo entre a alta hospitalar e a V2 ^a , dias; mediana (IIQ)		163 (124-195)
Frequência de pacientes com relato de sintoma novo desde a última consulta (V0)		16 (34,8%)
Número de sintomas novos relatados na V2		1 (0-2)
Frequência de pacientes com sintomas persistentes desde a fase aguda		27 (59%)
Número de sintomas persistentes desde a fase aguda, relatados na V2; mediana (IIQ)		1 (0-3)
Fadiga, n (%)		25 (54,3%)
Dispneia, n (%)		24 (46%)
Procurou o Sistema de Saúde desde a última consulta ^b		4 (8,7%)
mMRC, n (%)	0	22 (47,8%)
	1	10 (21,7%)
	2	6 (13%)
	3	6 (13%)
	4	2 (4,3%)
SpO ₂ em repouso em AA ^c , %; mediana (IIQ)		96 (94-97)
TSL1 ^d , repetições; mediana (IIQ)		19 (17-21)

Legenda: DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; n: frequência absoluta; %: percentual; IIQ: Intervalo Interquartil. a: 1 dado faltante; b: 10 dados faltantes; c: 3 dados faltantes; d: 23 dados faltantes.

7. DISCUSSÃO

Em resumo, os principais achados compatíveis com fibrose pulmonar pós-COVID-19 são bronquiectasia de tração, bronquiolectasia de tração, banda parenquimatosa e faveolamento. A principal variável que explica os desfechos é o tempo de hospitalização, que foi ajustada para uso e duração de ventilação mecânica invasiva.

Bronquiectasia de tração é uma alteração anatômica classicamente descrita como sugestiva de fibrose pulmonar, possui caráter irreversível e a sua caracterização na imagem de tórax é indubitável (LYNCH et al., 2018; RAGHU et al., 2011; YU et al., 2020). Para cada dia de internação, há um incremento de chance de 11,9% em apresentar esse achado tomográfico no seguimento, com uma mediana de tempo de internação de 33 (IIQ 18-36) dias. Para um tempo de internação maior ou igual a 15 dias, a razão de verossimilhança foi de 3,06, com uma probabilidade pós-teste de 47%.

A outra variável que influenciou esse desfecho foi o grau de dispneia na primeira consulta de seguimento. Para os que apresentaram dispneia limitante caracterizada por mMRC 4, houve um aumento de 11 vezes na chance de apresentar bronquiectasia de tração na TCAR. Considerando a probabilidade pré-teste de 22,2% de bronquiectasia de tração detectada pela tomografia de tórax nessa população, observou-se que a razão de verossimilhança para dispneia mMRC 4 foi de 10,5, com uma probabilidade pós-teste de 74%. Sendo assim, é importante a avaliação do grau de dispneia na consulta de acompanhamento ambulatorial, se o paciente for classificado com dispneia importante, dificuldade para sair de casa ou se vestir, é necessária a avaliação tomográfica. Um dado interessante é que a SpO₂ dos pacientes com bronquiectasia de tração era significativamente menor 94% (OR 0,778; IC 95% 0,647 - 0,936; p=0,008), o que consiste em um dado adicional que deve ser avaliado e valorizado no exame físico dos pacientes em acompanhamento pós-COVID-19.

Dispomos de poucos estudos brasileiros que acompanharam os pacientes para investigar as sequelas pulmonares, principalmente, os achados compatíveis com fibrose pulmonar na tomografia de tórax dos pacientes que tiveram COVID-19 com necessidade de internação hospitalar (BALDI et al., 2022; PRESTES et al., 2022; ROSA RAMOS et al., 2021). Em um estudo observacional prospectivo, que incluiu 44 pacientes oriundos

de um hospital terciário brasileiro, realizou-se uma tomografia de tórax de seguimento 6 meses após a alta. Vinte e quatro pacientes, 54%, apresentaram anormalidades na TCAR de acompanhamento, sendo 15, vidro fosco e 9, alterações sugestivas de fibrose. Na investigação dos fatores de risco explicativos para esse achado, não houve associação entre as variáveis clínicas relacionadas ao internamento como dias em ventilação mecânica invasiva, estadia hospitalar, idade ou sexo (PRESTES et al., 2022). Diferentemente do que encontramos, talvez por nossa amostra ser maior, 41 (65,1%) pacientes com pelo menos um achado sugestivo de fibrose. Avaliamos ao todo 63 pacientes, a maior e mais longa coorte chinesa de avaliação pós-COVID-19 publicada até o momento (HUANG et al., 2021b, 2022), realizou acompanhamento tomográfico de tórax em apenas 57 pacientes dos 1276 sobreviventes incluídos inicialmente. Quarenta e sete pacientes (82%) apresentaram anormalidades na tomografia de seguimento em 2 anos, as mais comuns eram persistência do vidro fosco (60%) e linhas irregulares (60%). Bronquiectasias de tração não foram avaliadas.

Nós não consideramos o achado de vidro fosco como sugestivo de fibrose pulmonar, não o incluímos no modelo de regressão logística, pois essa alteração tomográfica pode ser reversível (LYNCH et al., 2018; RAGHU et al., 2011; VIJAYAKUMAR et al., 2022). Além disso, as tomografias foram avaliadas pelo método semiquantitativo de visualização, por um único observador, conferindo uma reprodutibilidade menor. O achado de banda parenquimatosa, apesar de estar relacionado a alterações intersticiais sugestivas de fibrose pós-viral (SOLOMON et al., 2021) e por isso o incluímos na avaliação, é inespecífico e pode também regredir na convalescença (VIJAYAKUMAR et al., 2022).

É interessante ressaltar que o principal fator preditor de fibrose pulmonar pós-COVID-19 foi o tempo de internação hospitalar, demonstrou-se que cada dia de estadia no hospital aumenta em 10,9% ($p=0,006$) a chance de ter pelo menos um achado de fibrose pulmonar na TCAR de seguimento pós-alta. E esse fato não está associado à necessidade de ventilação mecânica invasiva na fase aguda. Diferentemente do que encontraram González et al. 2021 em uma coorte que avaliou 57 pacientes após internação em terapia intensiva por COVID-19, com uma tomografia de tórax realizada 3

meses após a alta. Setenta por cento dos participantes tinham alterações persistentes na tomografia de tórax, 41 (71,9%) com bronquiectasias de tração, 14 (24,6%) com atelectasias, 34 (59,6%) com vidro fosco, os principais fatores associados a esses achados foram o tempo de ventilação mecânica e a idade (GONZÁLEZ et al., 2021). Em nosso estudo, tempo de ventilação mecânica invasiva não se associou à fibrose pulmonar, a população avaliada no estudo espanhol desenvolveu a infecção na primeira onda do vírus, de março a junho de 2020, quando o conhecimento sobre o manejo ventilatório desses pacientes ainda era escasso, e preconizava-se ventilação mecânica invasiva precoce; já a população do nosso estudo, em sua grande maioria, foi internada pela COVID-19 de julho de 2020 a dezembro de 2021, quando as diretrizes sobre o manejo ventilatório dos pacientes já tinha evoluído com o aprendizado concedido pela experiência inicial de outros países e a IOT se tornou mais tardia e reservada. Isso também justifica a nossa frequência baixa de sobreviventes que necessitaram de IOT (12, 19%), pois tínhamos, nesse período, uma mortalidade muito alta para os que demandavam ventilação mecânica invasiva, em torno de 60% (ALHAZZANI et al., 2020; HUA et al., 2020; MARCOLINO et al., 2021; NICHOLSON et al., 2020).

Ainda faltam dados que expliquem melhor a variável tempo de internação. Quais os fatores envolvidos que contribuem para essa variável explicar a fibrose pulmonar, já que, em nosso estudo, intubação orotraqueal e tempo de ventilação mecânica invasiva como apontou *González et al.*, não se associaram às alterações intersticiais. Uma possibilidade, considerando o percentual baixo de pacientes que necessitaram de IOT em nossa amostra, e o grande percentual que realizou VNI (74,6%), é a P-SILI (GATTINONI et al., 2020) ter contribuído para complicações pulmonares, que resultaram em doença intersticial pulmonar e também em aumento do tempo de hospitalização. Sabe-se que os pacientes do sexo masculino e mais velhos tinham mais complicações durante a fase aguda, com maior morbimortalidade, o que poderia influenciar no tempo de internação hospitalar, nas vias inflamatórias e moleculares de reparo celular, (ALHAZZANI et al., 2020; KAYHAN; KOCAKOÇ, 2020; OJO et al., 2020; TANNI et al., 2021a; YU et al., 2020), fato que foi avaliado e ajustado no modelo de regressão logística múltipla. Além disso, sabe-se que os pacientes linfopênicos e com marcadores

inflamatórios de fase aguda como a PCR mais elevados durante a internação tinham maior mortalidade (CANAN et al., 2022), pela nossa amostra ser de sobreviventes e por avaliarmos esses marcadores já em fase tardia não encontramos associação entre os dados laboratoriais e o desfecho.

Aproximadamente um terço das doenças intersticiais que cursam com fibrose pulmonar são progressivas, cursam com limitante capacidade funcional e de exercícios, são de elevada morbimortalidade e frequentemente de pouca possibilidade terapêutica, geralmente com anti-fibróticos que podem impedir evolução, mas não revertem o processo fibrótico já instalado (RAGHU et al., 2011). Sendo assim, um questionamento importante é se a fibrose pulmonar relacionada a COVID-19 é estável ou progressiva (BALDI et al., 2022; OJO et al., 2020). Se houver semelhança com as outras doenças intersticiais, como a Fibrose Pulmonar Idiopática, o paciente deverá ser submetido a avaliação periódica do pneumologista, bem como a exames de função pulmonar e imagens pulmonares seriadas, de 3 em 3 meses (BALDI et al., 2022; RAGHU et al., 2011).

Até onde sabemos, não há um estudo prospectivo com esse desenho, que propôs uma equação preditora de bronquiectasia de tração, alteração de caráter irreversível e expressão definidora de fibrose pulmonar, a partir das variáveis tempo de internação hospitalar e grau de dispneia na primeira consulta pós-alta. Ainda não temos dados suficientes para estabelecer qual será o comportamento da fibrose pulmonar pós-COVID-19, pois as coortes prospectivas são pequenas, escassas e com tempo de seguimento curto (GONZÁLEZ et al., 2021; PRESTES et al., 2022; VIJAYAKUMAR et al., 2022).

Considerando que possuímos recursos em saúde limitados, tomografia de tórax não é um recurso amplamente disponível na atenção primária, e que temos muitos sobreviventes da COVID-19, é de precioso valor uma ferramenta simples como uma equação matemática, composta de dados apenas clínicos, tais como grau de dispneia e tempo de hospitalização, que pode identificar o paciente que se beneficiaria de uma tomografia de tórax de seguimento após a alta hospitalar.

Para as próximas coortes prospectivas, especial atenção pode ser dada aos marcadores inflamatórios, ao uso e dose total de corticoide sistêmico usado, bem como à ocorrência e ao número de infecções bacterianas pulmonares secundárias, da fase aguda da COVID-19, no intuito de explicar o tempo de internação (GONZÁLEZ et al., 2021; OJO et al., 2020; TANNI et al., 2021).

Nosso estudo tem limitações. Primeira, a pequena amostra composta por 63 pacientes. Percebe-se pela literatura que é difícil acompanhar pacientes pós-COVID-19, acredita-se que, talvez pelo fato de que os sintomas clínicos regredam ao longo do tempo, e ou pelo próprio isolamento social imposto para conter a doença durante os primeiros dois anos da pandemia. Embora, mesmo com poucos participantes, conseguimos estabelecer por modelo de regressão logística, e posterior confecção de uma curva ROC, um modelo múltiplo que explica 92% do achado de bronquiectasia de tração, a partir das variáveis tempo de hospitalização e grau de dispneia. Variáveis que já foram associadas a fibrose pulmonar pós-viral em epidemias de coronavírus prévias (OJO et al., 2020; ZHANG et al., 2020). Segunda limitação é que não dispúnhamos da tomografia de tórax prévia à infecção e nem da do internamento hospitalar, por isso, na primeira consulta fizemos uma anamnese e exame físico detalhados, realizados por médica pneumologista, para identificar qualquer doença ou alteração anatômica-funcional pulmonar prévia que pudesse explicar a fibrose pulmonar por outra etiologia, senão pela infecção viral. Terceira, não dispusemos de avaliação espirométrica dos pacientes, para corroborar o quadro funcional de fibrose pulmonar, por não haver disponibilidade do exame.

8. CONCLUSÃO

Sequelas da COVID-19 vem sendo relatadas em toda a literatura mundial, porém com poucas diretrizes sobre qual o paciente que merece acompanhamento multidisciplinar e especializado após a alta hospitalar, principalmente no que concerne à fibrose pulmonar pós-COVID-19. Com o desenvolvimento de uma equação preditora de alterações compatíveis com fibrose pulmonar, pode-se identificar, quem é o paciente que necessitará de tomografia de tórax e acompanhamento multidisciplinar especializado no pós-alta hospitalar. Em termos de saúde pública e no âmbito do Sistema Único de Saúde, essa ferramenta simples pode auxiliar a estabelecer linhas de cuidado para minimizar danos, elaborar estratégias preventivas para impedir progressão e reduzir custos públicos relacionados à COVID longa.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS E CONTRIBUIÇÃO PARA A CIÊNCIA

É mister compreender melhor as alterações pulmonares a longo prazo da COVID-19, a fim de se estabelecerem terapêuticas mais assertivas, pois, por enquanto, ainda não há diretrizes de tratamento para os pacientes com sequelas pulmonares, principalmente para aqueles com alterações compatíveis com fibrose pulmonar. E ainda não se sabe como a fibrose pulmonar pós-viral pode se comportar em relação à exacerbação e progressão. Diretrizes de acompanhamento funcional e tomográfico, bem como de avaliação histopatológica, ainda não foram estabelecidas.

Estima-se que pela equação simples, que necessita de dados de fácil determinação pelo médico assistente da atenção primária (tempo de hospitalização e grau de dispneia na primeira consulta pela escala mMRC), desenvolvida para prever bronquiectasias de tração na convalescença da COVID-19, contribuimos para identificar quem é o paciente que necessita de tomografia de tórax e atenção multidisciplinar especializada após a infecção, o que pode auxiliar em políticas públicas de monitoramento, prevenção e tratamento.

Futuramente, pretende-se transformar a equação descrita em uma calculadora disponível por aplicativo eletrônico para que qualquer profissional possa acessar o risco do seu paciente de evoluir com lesão compatível com fibrose pulmonar e, assim, encaminhá-lo para equipe profissional especializada.

Além disso, percebe-se pela expressiva quantidade de pacientes que evoluem com sintomas crônicos descritos em nossa amostra, que há a necessidade de organização do Sistema Único de Saúde em configurar e treinar equipes multidisciplinares (médicos, fisioterapeutas, psicólogos) para atender às demandas desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALHAZZANI, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 854–887, 1 maio 2020.
- BALDI, B. G. et al. Clinical, radiological, and transbronchial biopsy findings in patients with long COVID-19: a case series. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 48, n. 3, 2022.
- BENDER, R. Cancer Epidemiology. Totowa, NJ: Humana Press, 2009. v. 471
- BURNHAM, E. L. et al. Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 445–456, fev. 2013.
- CANAN, M. G. M. et al. Chest CT as a Prognostic Tool in COVID-19. **Archivos de Bronconeumología**, v. 58, p. 69–72, abr. 2022.
- CEBAN, F. et al. **Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis.** **Brain, Behavior, and Immunity**. v.101, p. 93-135, 1 mar. 2022.
- CHO, H. J. et al. Cross-cultural validation of the Chalder Fatigue Questionnaire in Brazilian primary care. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 62, n. 3, p. 301–304, mar. 2007.
- CHUNG, M. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). **Radiology**, v. 295, n. 1, p. 202–207, 2020.
- DAS, K. M. et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. **Indian Journal of Radiology and Imaging**, v. 27, n. 3, p. 342–349, 1 jul. 2017.
- DOGLIONI, C. et al. Covid-19 interstitial pneumonia: Histological and immunohistochemical features on cryobiopsies. **Respiration**, v. 100, n. 6, p. 488–498, 1 jun. 2021.
- FERREIRA, J. C.; PATINO, C. M. **Entendendo os testes diagnósticos. Parte 3. Jornal Brasileiro de Pneumologia.** Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 1 jan. 2018.
- 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. gsychiaf. Res.** [s.l.] Pergamon Press, 1975.

GONZÁLEZ, J. et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. **Chest**, v. 160, n. 1, p. 187–198, 1 jul. 2021.

GREENHALGH, T. et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. **The BMJ**, v. 370, 2020.

GROFF, D. et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 10, p. e2128568, 2021.

HOCHHEGGER, B. et al. Consensus statement on thoracic radiology terminology in portuguese used in brazil and in Portugal. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 5, 2021.

HUA, J. et al. **Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: The experience with 469 patients in Wuhan.** **Critical Care**, v.24, p.348, 16 jun. 2020.

HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, v. 397, n. 10270, p. 220–232, 16 jan. 2021a.

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, 2021b.

HUANG, L. et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 9, p. 863–876, set. 2022.

ISABELA, C. et al. **Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax*** Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. **J Bras Pneumol**, v.1, n. 36, p.99-123, 2010.

LAURIA, A. et al. **Neuropsychological Measures of Long COVID-19 Fog in Older Subjects.** **Clinics in Geriatric Medicine**, v.38, p. 593-603, 1 ago. 2022.

LECHOWICZ, K. et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1917, 2020.

LI, K. et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). **European Radiology**, v.30, p.4407-4416, 2020.

LYNCH, D. A. et al. **Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper.** **The Lancet Respiratory Medicine**, v.6., p.138-153, 1 fev. 2018.

MAHLER, D. F. G. G. P.; WELLS, C. K. **Evaluation of Clinical Methods for Rating Dyspnea***. **CHEST**, v.93, n. 3, p. 580-586, 1988.

MALGURIA, N. et al. Role of Chest CT in COVID-19. **Journal of Clinical Imaging Science**, v. 11, p. 30, 3 jun. 2021.

MCDONALD, L. T. Healing after COVID-19: Are survivors at risk for pulmonary fibrosis? **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 320, n. 2, p. L257–L265, 2021.

NAGASHIMA, S. et al. COVID-19 and Lung Mast Cells: The Kallikrein–Kinin Activation Pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, 1 fev. 2022.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE; PRACTITIONERS, R. C. OF G.; SCOTLAND, H. I. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. **NICE Guidelines**, n. 18 December 2020, p. 1–35, 2020.

NEVES, D. D. et al. Testes diagnósticos na prática clínica. **PULMÃO RJ**, v. 12, n. 4, out. 2003.

NICHOLSON, T. W. et al. Respiratory failure and non-invasive respiratory support during the covid-19 pandemic: An update for re-deployed hospital doctors and primary care physicians. **The BMJ**, v. 369, p. 1–7, 2020.

NÚÑEZ-CORTÉS, R. et al. Use of sit-to-stand test to assess the physical capacity and exertional desaturation in patients post COVID-19. **Chronic Respiratory Disease**, v. 18, 2021.

OJO, A. S. et al. **Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies**. **Pulmonary Medicine**, v.2020, 2020.

PRESTES, G. DA S. et al. Respiratory Outcomes After 6 Months of Hospital Discharge in Patients Affected by COVID-19: A Prospective Cohort. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 7 mar. 2022.

RAGHU, G. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 6, p. 788–824, 15 mar. 2011.

RIBEIRO DOS SANTOS MIGGIOLARO, A. F. et al. Covid-19 cytokine storm in pulmonary tissue: Anatomopathological and immunohistochemical findings. **Respiratory Medicine Case Reports**, v. 31, 1 jan. 2020.

RITTER, S. R. F. et al. Adaptação de teste para rastreio de delirium em idosos admitidos em serviço de urgência. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 12, n. 2, p. 81–88, jun. 2018.

ROSA RAMOS, J. G. et al. Functional Outcomes of Severe COVID-19 Patients After a Post-Acute Care Hospitalization. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 22, n. 11, p. 2265–2266, 2021.

SOLOMON, J. J. et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19. **Radiology**, v.301, p.383-395,1 nov. 2021.

TANNI, S. E. et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 15, n. 6, p. 791–803, 2021.

WANG, F.; KREAM, R. M.; STEFANO, G. B. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. **Medical Science Monitor**, v. 26, p. 1–10, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. **Who**, n. October, 2020.

XIE, L. et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. **Chest**, v. 127, n. 6, p. 2119–2124, 2005.

YU, M. et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section ct and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. **Korean Journal of Radiology**, v. 21, n. 6, p. 746–755, 2020.

ZHANG, C. et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 3, p. 1378–1386, 2021.

ZHANG, P. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. **Bone Research**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2020.

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 Parana - 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 22/06/2020) e do Projeto Detalhado. INTRODUÇÃO O vírus SARS-COV-2 (antigamente denominado 2019-nCoV) emergiu no último bimestre de 2019, se espalhando rapidamente pelo continente asiático e posteriormente pelo continente europeu. Até o dia dezoito de março de dois mil e vinte registrou-se um total de 191.127 casos confirmados dos quais 7.807 foram a óbito (1). Tendo em vista a importância dessa pandemia no cenário mundial diversos tratamentos têm sido testados pelo mundo. A doença foi reportada inicialmente em Wuhan, na província de Hubei, China. O surto foi identificado como uma série de casos de pneumonia por um patógeno até então não identificado, com sintomas clínicos de febre, tosse seca, dispneia, dor de cabeça e pneumonia. Nesta série, muitos pacientes evoluíram para insuficiência respiratória devido à lesão alveolar e óbito (2). Embora haja um número surpreendente de estudos clínicos para tratamento e vacinas, ainda não se tem evidência robusta sobre linhas de terapia ou prevenção. Até o momento a medicação mais usada é a hidroxicloroquina que mostrou, in vitro e in vivo, potencial na redução do ciclo viral e da								
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar</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. FICHAS AMBULATORIAIS UTILIZADAS NA V0 E NA V2.**AVALIAÇÃO PÓS-COVID-19: 1º CONSULTA (V0)**

IDENTIFICAÇÃO

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

HISTÓRIA PRÉVIA (ANTES DO COVID)

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

HISTÓRIA DA COVID-19

Data do início dos sintomas:
Data do exame confirmatório:
Qual exame confirmatório:
Principais sintomas:
Data de internação hospitalar:

Internação em UTI (sim/não?):

Quantos dias na UTI:

Suportes utilizados na UTI (VNI/IOT/TQT):

Complicações:

Exames laboratoriais importantes do internamento:

Exame de imagem do internamento:

Data da alta hospitalar:

Algun habitante da mesma residência com COVID (sim/não):

Quantos habitantes da mesma residência com COVID:

SINTOMAS PÓS-COVID-19- SINTOMAS ATUAIS

1) DOMÍNIO NEURO-COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Alteração da visão:

Alteração do paladar:

Alteração do olfato:

Alteração motora:

Alteração de sensibilidade:

Alteração da marcha:

Parestesia/formigamento:

Sensação Subjetiva de Fraqueza Muscular (localização e padrão):

Prejuízo à Memória de Curto Prazo:

Prejuízo à Memória de Longo Prazo:

Prejuízo à Velocidade do Pensamento:

Prejuízo à Concentração Voluntária:

Padrão do sono (insônia- caracterizar):

Triagem para Apneia Obstrutiva do Sono:

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

2) DOMÍNIO CARDIOVASCULAR

Classe funcional:

Dor torácica (tipo, frequência, quando):

Palpitação (quanto, frequência, quando):

Síncope (quando, frequência, quando):

Ortopneia:

Dispneia paroxística noturna:

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

3) DOMÍNIO RESPIRATÓRIO

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

Dispneia (mMRC):

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

FONTE: Adaptado de MAHLER et al,1988.

Tosse:

Expectoração:

Sibilância:

Paroxismos respiratórios:

Uso de ODP (OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR), CPAP:

4) DOMÍNIO GASTROINTESTINAL

Alteração do peso:

Alterações na alimentação:

Sintomas de DRGE (pirose, regurgitação):

Hábito intestinal:

Alterações nas fezes:

5) OUTROS DOMÍNIOS

Alterações da pele e fâneros:

Febre:

ESCALA DE FADIGA DE CHALDER VERSÃO BRASILEIRA

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

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

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

1. Você tem problema de cansaço ou fraqueza?
2. Você precisa descansar mais?
3. Você se sente sonolento?
4. Você tem dificuldade para começar suas atividades?
5. Você sente falta de energia?
6. Você está com pouca força muscular?
7. Você se sente fraco?
8. Você tem dificuldade para se concentrar?
9. Você troca as palavras sem querer quando está falando?
10. Você acha difícil encontrar as palavras certas?
11. Como está sua memória?

FONTE: Adaptado de CHO et al., 2007.

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

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

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

FONTE: Adaptado de RITTER et al., 2018.

EXAME FÍSICO

1) DOMÍNIO NEURO-COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Avaliação de marcha:

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

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

2) DOMÍNIO CARDIOVASCULAR

Pressão arterial em MSE:

Pressão arterial em MSD:

FC:

Avaliação de jugular:

Auscul ta cardíaca:

Avaliação de pulsos periféricos:

Avaliação de edema:

3) DOMÍNIO RESPIRATÓRIO

Avaliação nasal:

Avaliação da cavidade oral:

Avaliação pulmonar:

FR:

SpO2 em repouso:

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

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

Hipocratismo digital:

4) DOMÍNIO GASTROINTESTINAL-PONDERAL

Altura:

IMC:

Circunferência cervical:

Circunferência abdominal:

Avaliação abdominal:

Peso:

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

IDENTIFICAÇÃO

Data da consulta ATUAL:

Número da consulta ATUAL:

Nome do Paciente:

Sexo biológico:

Idade:

Data de nascimento:

Profissão:

Medicamentos em uso ATUALMENTE:

Vacinação COVID (doses/qual vacina/quando):

1. Revisar prontuário da primeira consulta de POS -COVID

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

- i. Encaminhamentos
- ii. Terapias
- iii. medicação)
- e. Comorbidades

PRINCIPAIS 3 DEMANDAS DO PACIENTE PARA ESTA CONSULTA:

1)

2)

3)

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

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

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

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

4) O quê melhorou?

5) Sente algum sintoma persistente? Quais?

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

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

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

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

- a. Muito pior

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

SINTOMAS PÓS-COVID-19- SINTOMAS ATUAIS

1) DOMÍNIO NEURO-COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Alteração da visão:

Alteração do paladar:

Alteração do olfato:

Alteração motora:

Alteração de sensibilidade:

Alteração da marcha:

Parestesia/formigamento:

Sensação Subjetiva de Fraqueza Muscular (localização e padrão):

Prejuízo à Memória de Curto Prazo:

Prejuízo à Memória de Longo Prazo:

Prejuízo à Velocidade do Pensamento:

Prejuízo à Concentração Voluntária:

Padrão do sono (insônia- caracterizar):

Triagem para Apneia Obstrutiva do Sono:

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

2) DOMÍNIO CARDIOVASCULAR

Classe funcional:

Dor torácica (tipo, frequência, quando):

Palpitação (quanto, frequência, quando):

Síncope (quando, frequência, quando):

Ortopneia:

Dispneia paroxística noturna:

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

3) DOMÍNIO RESPIRATÓRIO

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

Dispneia (mMRC):

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

FONTE: Adaptado de MAHLER et al,1988.

Tosse:

Expectoração:

Sibilância:

Paroxismos respiratórios:

Uso de ODP (OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR), CPAP:

4) DOMÍNIO GASTROINTESTINAL

Alteração do peso:

Alterações na alimentação:

Sintomas de DRGE (pirose, regurgitação):

Hábito intestinal:

Alterações nas fezes:

5) OUTROS DOMÍNIOS

Alterações da pele e fâneros:

Febre:

ESCALA DE FADIGA DE CHALDER VERSÃO BRASILEIRA

EXEMPLO: Agora vou fazer algumas 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.*

12. Você tem problema de cansaço ou fraqueza?
13. Você precisa descansar mais?
14. Você se sente sonolento?
15. Você tem dificuldade para começar suas atividades?
16. Você sente falta de energia?
17. Você está com pouca força muscular?
18. Você se sente fraco?
19. Você tem dificuldade para se concentrar?
20. Você troca as palavras sem querer quando está falando?
21. Você acha difícil encontrar as palavras certas?
22. Como está sua memória?

FONTE: Adaptado de CHO et al., 2007.

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

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

9. Idade

10. Hora (aproximada)

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

12. Ano

13. Nome do hospital

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

15. Data de Nascimento

16. Escolher um dos itens abaixo:

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

12. Nome do presidente atual

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

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

FONTE: Adaptado de RITTER et al., 2018.

EXAME FÍSICO

1) DOMÍNIO NEURO-COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Avaliação de marcha:

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

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

2) DOMÍNIO CARDIOVASCULAR

Pressão arterial em MSE:

Pressão arterial em MSD:

FC:

Avaliação de jugular:

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 MINUTO):

Hipocratismo digital:

4) DOMÍNIO GASTROINTESTINAL-PONDERAL

Altura:

IMC:

Circunferência cervical:

Circunferência abdominal:

Avaliação abdominal:

Peso:

ANEXO 3. ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO EM REVISTA MÉDICA.

Prediction of the Development of traction bronchiectasis using chest CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19

AUTHORS	ORCID	EMAIL
Rebecca S M Stival ^{1**}	0000-0002-9884-6367	rebeccastival@hotmail.com
Ariele B Haagsma ¹	0000-0001-7602-7953	
Rafaella S Bernardelli ¹	0000-0002-4613-0834	
Bruno Pedrazzani ²	0000-0002-4313-1567	
Karin M Storrer ⁴	0000-0003-2756-2321	
Neyanne HS Oliveira ³	0000-0003-2783-4489	
Luisa A Abbott ³	0000-0002-2276-3848	
Maria L C Tebet ¹	0000-0001-5921-9718	
Maria F C Vieira ¹	0000-0003-3136-5865	
Cristina P Baena, PhD ^{1,2}	0000-0002-5822-6622	

¹Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Paraná, 80215-901, Brazil

²Hospital Marcelino Champagnat, Curitiba, Paraná, 80050-370, Brazil

³Hospital Universitário Cajuru, Curitiba, Paraná, 80050-350, Brazil

⁴Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 80060-900, Brazil.

****CORRESPONDING AUTHOR**

Rebecca S M Stival¹

EMAIL: rebeccastival@hotmail.com

POSTAL ADDRESS: R. Imaculada Conceição, 1155, Prado Velho, Curitiba/PR, Brazil-80215-901.

DECLARATIONS

Funding: This work was supported by National Council of Research (CNPq) (grant number: 312422/2020-2) which did not have any role in the study aside from funding.

Declarations of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethics approval: This research was approved by the local ethics committee (CAAE: 30188020.7.1001.0020) in accordance with the Brazilian Resolution 466/2012.

ABSTRACT

Introduction: Observational studies show that some survivors of COVID-19 pneumonia have developed fibrotic pulmonary remodeling and restrictive lung abnormalities associated with impaired exercise tolerance and poor quality of life at follow-up. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis may be defined as persistent fibrotic changes identified on follow-up CT (Computed Tomography). **Objective:** This study aimed to investigate the sociodemographic, acute infection, and current health variables associated with traction bronchiectasis on follow-up chest CT in COVID-19 patients. **Methods:** We prospectively evaluated adults with COVID-19 who required supplemental oxygenation during the acute phase and were discharged from hospitals between June 2020 and December 2021. Each participant underwent one follow-up chest CT. The primary outcomes of interest were persistent fibrotic changes, including traction bronchiectasis, parenchymal bands, and honeycombing. Multivariable adjusted logistic regression models were employed to assess the risk factors associated with these CT outcomes. **Results:** A total of 63 participants (mean age 52 years; ± 13.3 [SD]; 28 men) were included in the outpatient review, conducted at a median of 24 days (IQR, 12-36) after discharge. Persistent dyspnea was reported by 52 participants (82.5%), with 8 (12.7%) having a Modified Medical Research Council (mMRC) score of 4. The median length of hospital stay was 14 days (IQR, 7–25). Follow-up CT, performed at a median of 151 days (IQR, 120–198) after discharge, revealed fibrotic changes in 41 patients (65.1%), with traction bronchiectasis and parenchymal bands observed in 14 (22.2%) and 38 (60.3%), respectively. Hospitalization time was identified as a risk factor significantly associated with traction bronchiectasis (OR: 1.119; 95% CI: 1.045–1.2; $p=0.001$). **Conclusion:** The length of hospital stay and a mMRC score of 4 on the dyspnea scale on the first outpatient visit were associated with higher odds of traction bronchiectasis on the follow-up chest CT.

Keywords: post-COVID-19 condition; Long-COVID; Computed tomography; pulmonary fibrosis

HIGHLIGHTS

- In a prospective study of adults who had been hospitalized for COVID-19, 41 of 63 (65.1%) had CT interstitial abnormalities after a median of 151 days after discharge, such as parenchymal bands 38 (60.3%), traction bronchiectasis 14 (22.2%) and honeycombing 1 (1.6%).

-Length of hospital stay ($p=0.003$) was associated with parenchymal bands.

-Length of hospital stay ($p=0.001$) and mMRC of 4 ($p=0.026$) on the dyspnea scale were associated with traction bronchiectasis on chest CT.

INTRODUCTION

An increasing amount of evidence indicates that a considerable proportion of individuals with COVID-19 who had survived hospitalization are exhibiting long-term symptoms, termed as Long COVID [1–3]. Considering the number of COVID-19 survivors, the consequences of COVID-19 are a massive health concern and a potentially huge socioeconomic problem [4–7]. Furthermore, pulmonary fibrosis after COVID-19 is an outcome that has been demonstrated in the SARS epidemic [8]. SARS-CoV-1 survivors had developed fibrotic pulmonary remodeling that has been associated with impaired exercise tolerance and poor quality of life at follow-up. Based on the similarities between SARS-COV-1 and SARS-COV-2 infections, pulmonary fibrosis is considered to be an outcome of long COVID [8–11]. Although the possible mechanisms involved in long-term remodeling are uncertain, a wound repair response with a predominance of pro-fibrotic pathways may be implicated, especially among older adults and severely ill patients. Concurrently, another contributing factor may be the mechanical stress that is associated with invasive ventilation [11–14]. Tomographic features in pulmonary fibrosis that is secondary to COVID-19 include the presence of traction bronchiectasis, ground glass opacities (GGO), parenchymal bands, and honeycombing [11,15–18]. Therefore, we hypothesized that pulmonary fibrosis, represented by traction bronchiectasis, parenchymal bands, and honeycombing, is a possible long-term consequence of COVID-19 pneumonia and the risk factors associated with the acute phase, such as the length of hospital stay, enhances the risk of pulmonary sequelae.

METHODS

A prospective cohort study was conducted with survivors discharged from public hospitals and referred to the post-acute-COVID outpatient clinic for follow-up between June 2020 and December 2021. Written informed consent was obtained from all patients. All research procedures were conducted in line with the ethical standards of the institutional committee on human experimentation and the Helsinki Declaration of 1975 (revised in 2013). Additionally, the STROBE guidelines were used to report this study.

All patients aged above 18 years with laboratory-confirmed COVID-19 and requiring oxygenation support during hospitalization were eligible to participate. However, patients who did not undergo chest computed tomography (CT) after the first discharge visit were excluded (Figure 1). Eligible COVID-19 survivors were encouraged to attend two follow-up visits and undergo CT after the first visit, scheduled to confirm the hospital's accessibility. During the first visit, patients underwent a detailed interview and physical examination and completed questionnaires, including a self-reported symptoms questionnaire and the modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale. Moreover, a 1-minute-sit-to-stand-test (1STST) that involves an armless chair and requires the participant to perform as many sit-to-stand actions as possible in 1 min without using the upper limbs was conducted along with laboratory tests (hemogram, C-Reactive-protein, and d-dímer level). Data from CT scans and laboratory tests were analyzed during the second visit. About 63 patients (28 males) aged 52.2 ± 13.3 (mean $\pm$ SD) were identified (Figure 1).

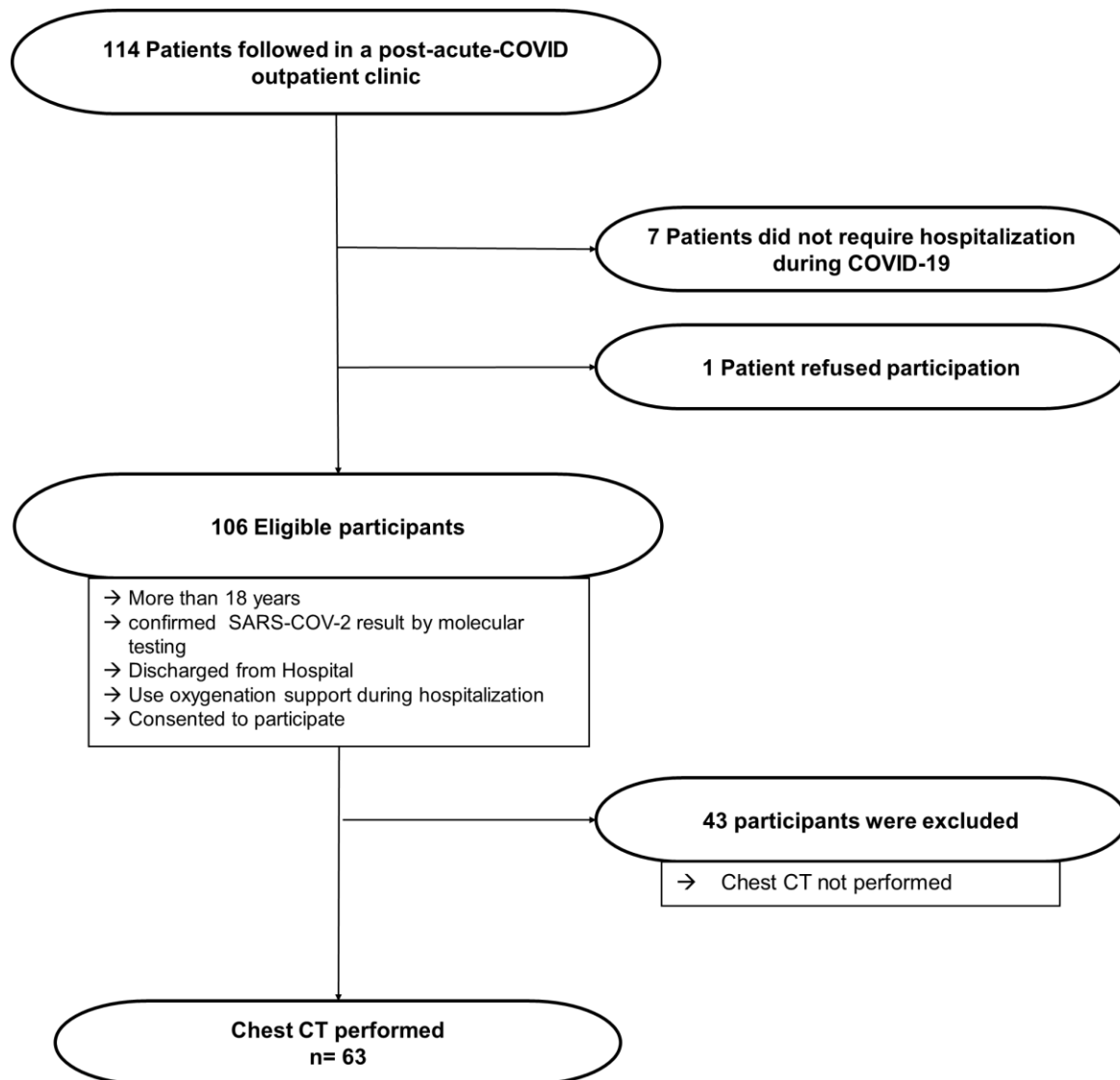


Figure 1. Study flowchart shows enrollment and recruitment.

Chest Computed Tomography

The follow-up CT scan was performed with the patient in a supine position during end-inspiration, without intravenous contrast, in a 64-slice scanner (Aquilion; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan), at a tube voltage of 120 kVp and tube current of 120 mAs. The images were reconstructed by using a soft-tissue convolution kernel (FC13) and 1 mm isotropic voxels. An experienced radiologist (>20 years of experience), blinded to all the clinical data, reviewed all the reconstructed CT images. The CT scan was evaluated for the following outcome variables: presence or absence of parenchymal

bands, traction bronchiectasis, and honeycombing in any lung lobe, independent of the severity. Additionally, a visual evaluation was used to determine the extension of GGO, divided in <25%, 25–49%, 50–75%, and $\geq 75\%$.

Statistics analyses

Categorical variables have been presented as absolute frequencies (n) and percentages (%). Quantitative variables with normal distribution have been presented as means and standard deviations (SD), and those with non-normal distribution as medians and interquartile ranges (IQR). The normality of the distribution was verified visually using box plots, skewness and kurtosis assessments, and the Kolmogorov-Smirnov test.

Univariate and multivariate binary logistic regression models were fitted to assess the explanatory potential of clinical and laboratory variables associated with the hospital admission and first consultation after discharge for parenchymal bands and traction bronchiectasis outcomes on the follow-up CT scan [19]. For each of the two outcomes, unadjusted Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated for sex, age, number of comorbidities, presence of previous COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), length of hospital stay for COVID-19, use of non-invasive ventilation (NIV), invasive mechanical ventilation (IMV) and its duration during hospitalization, as well as the following factors assessed during the first visit to the Post-COVID clinic: the number of chronic symptoms reported, self-reported fatigue, self-reported dyspnea, mMRC scale, the result of the 1STST, resting SpO₂ (pulse oxygen saturation) in room air, C-reactive protein value, D-dimer value, and the number of lymphocytes. The factors were established a priori, and the statistical significance of the models was evaluated using the Wald test. Variables with a p-value less than 0.2 in the Wald test in the univariate analysis were included in the stepwise (backward) multivariate analysis and the results expressed as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) with their statistical significance as set by the Wald test. The goodness of fit of the multivariate models, given by their explanatory potential, was expressed by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of the model's predicted probability for the outcome [19].

Additionally, based on the logistic regression formula and the result of the adjusted model, we established a formula for calculating the probability of the presence of traction bronchiectasis on the follow-up CT scan. The likelihood ratio and post-test odds probability were calculated. The statistical significance was set at 5%. Data was analyzed using the statistical software IBM SPSS Statistics, version 28.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

In follow-up CT scan performed within 151 days from illness onset, 65.1% had at least one fibrotic characteristic, while 22.2% presented with traction bronchiectasis. Table 1 displays socio-demographic details, clinical acute-phase characteristics, and follow-up variables and persistent tomographic characteristics of participants following the COVID-19 hospitalization.

Table 1. Participants' demographic, clinical and tomographic characteristics following a COVID-19 hospitalization.

Variables		Results (n=63)
Characteristic		
Male sex, n (%)		28 (44.4%)
Age, years, mean $\pm$ SD		52.2 $\pm$ 13.3
Number of morbidities pre-hospitalization, median (IQR)		2 (1- 4)
Length of hospital stay, days ^a , median (IQR)		14 (7-25)
Noninvasive ventilation, n (%)		47 (74.6%)
Invasive Mechanical ventilation, n (%)		12 (19%)
Duration of Invasive Mechanical ventilation, days; median (IQR) (min-max)		0 (0-0) (0-35)
Outpatient review data		
Number of persistent symptoms, median (IQR)		8 (6-10)
Persistent Fatigue, n (%)		46 (73%)
Persistent Dyspnea, n (%)		49 (77.8%)
mMRC scale n (%)	0	11 (17.5%)
	1	14 (22.2%)
	2	17 (27%)
	3	13 (20.6%)
	4	8 (12.7%)
SpO ₂ at rest in room air, % ^b median (IQR)		96 (94-98)
1STST ^c , median (IQR)		15 (14-20)
C-Reactive-protein,mg/L ^c , median (IQR)		4 (2.6-7)

D-dimer, ng/L ^d , median (IQR)	346 (236 – 587)	
Lymphocyte Count x10 ⁶ /L ^e , median (IQR)	2362 (1800-2808)	
Days from discharge to outpatient review ^a , median (IQR)	24 (12-36)	
Days from illness onset to CT scan, median (IQR)	151 (120 – 198)	
CT scan Characteristics		
	<25%	37 (58.7%)
% GGO, n (%)	De 25% a 49%	9 (14.3%)
	De 50% a 74%	8 (12.7%)
	≥75%	9 (14.3%)
Presence of parenchymal band, n (%)		38 (60.3%)
Presence of traction bronchiectasis, n (%)		14 (22.2%)
Presence of honeycombing, n (%)		1 (1.6%)
Presence of at least one fibrotic characteristic, n (%)		41 (65.1%)

Abbreviations: mMRC: modified British Medical Research Council; SpO₂: pulse oxygen saturation; 1STST: 1-Minute Sit-to-Stand Test; GGO: ground glass; n: absolute frequencies; %: percentages; SD: standard deviations; IQR: interquartile ranges.

^a: 1 missing data. ^b: 4 missing data. ^c: 34 missing data. ^d: 32 missing data. ^e: 5 missing data

A univariate analysis was performed for each outcome: traction bronchiectasis and parenchymal bands. Age, length of hospital stay, duration of IMV, mMRC score of 4 (too breathless to leave the house or breathless when dressing or undressing), and SpO₂ at rest in room air during the first outpatient visit were associated with traction bronchiectasis on follow-up CT. Stepwise multivariate binary logistic regression was performed; the length of hospital stay was found to be a significant independent risk factor associated with traction bronchiectasis, the irreversible persistent fibrotic change on CT scan (OR: 1.119; 95% CI: 1.045, 1.2; p=0.001) (Table 2). Thus, it was possible to establish a provision that predicts the probability of pulmonary fibrosis in this population, represented by traction bronchiectasis, expressed by the formula: $e^{(-3.97+2.45*mMRC4+0.11*Length\ of\ hospital\ stay)} / 1 + e^{(-3.97+2.45*mMRC4+0.11*Length\ of\ hospital\ stay)}$. The likelihood ratio for the mMRC 4 was 10.5. The post-test probability was 74%. Fifteen days or more had higher sensitivity (100%) and specificity (75%) (AUC: 0.904; 95% CI: 0.829–0.979; p<0.001) with the likelihood ratio of 3.0 and post-test probability of 47%.

Table 2. Stepwise Multivariate binary logistic regression: traction bronchiectasis outcome.

Features	Adjusted OR (CI 95%) for presence of traction bronchiectasis*	p value [#]
Univariate Analysis		

Age	1.044 (0.964 - 1.131)	0.288
Length of hospital stay	1.114 (1.034 – 1.201)	0.005
Duration of invasive mechanical ventilation	1.011 (0.876 - 1.166)	0.884
mMRC4 (reference 0,1,2,3)	6.3 (0.506 - 78.484)	0.153
SpO2 at rest in room air	0.907 (0.71 – 1.158)	0.432
n [§]	56	
AUC (CI 95%) [‡]	0.898 (0.796 – 1)	<0.001
Multivariate Analysis		
Length of hospital stay	1.119 (1.045-1.2)	0.001
mMRC 4 (reference 0,1,2,3)	11.61 (1.34 – 100.311)	0.026
n [§]	56	
AUC (CI 95%) [‡]	0.920 (0.850 – 0.989)	<0.001

Abbreviations: mMRC: modified British Medical Research Council; SpO2: pulse oxygen saturation

*Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) of the stepwise (backward) multivariate binary logistic regression model for presence traction bronchiectasis on the follow-up CT scan.

Wald test p-value.

§ number of cases included in the model

‡ The goodness of fit of the multivariate models, given by their explanatory potential, was expressed by the area under the ROC curve (AUC) of the model's predicted probability for the outcome.

The univariate analysis demonstrated that the length of hospital stay and follow-up lymphocyte count were associated with parenchymal bands on the CT scan (Table 3). Backward stepwise multivariate binary logistic regression was performed, and the length of hospital stay was the only risk factor associated with parenchymal bands (OR: 1.22; 95% CI: 1.041–1.21; p=0.003).

Table 3. Backward Stepwise Multivariate binary logistic regression: parenchymal bands outcome.

Features	Adjusted OR (CI 95%) Presence of parenchymal bands*	p value [#]
Univariate Analysis		
Length of hospital stay	1.115 (1.035 – 1.202)	0.004
Lymphocyte Count	1.001 (1- 1.002)	0.127
Days from illness onset to CT scan	1.002 (0.992 – 1.011)	0.733
n [§]	57	
AUC (CI 95%) [‡]	0.801 (0.687 – 0.916)	<0.001
Multivariate Analysis		
Length of hospital stay	1.122 (1.041-1.21)	0.003
n [§]	57	
AUC (CI 95%) [‡]	0.741 (0.613 – 0.869)	<0.001

* Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) of the stepwise (backward) multivariate binary logistic regression model for presence parenchymal bands on the follow-up CT scan.

Wald test p-value.

§ number of cases included in the model

‡ The goodness of fit of the multivariate models, given by their explanatory potential, was expressed by the area under the ROC curve (AUC) of the model's predicted probability for the outcome.

Honeycombing was only found in one CT scan. This participant was a 73-year-old male with no history of interstitial lung disease, was a former smoker, and had diabetes, hypertension, and hypothyroidism. The length of his hospital stay was 16 days, and he did not require mechanical ventilation during the acute phase. The follow-up Chest CT was performed 241 days after discharge.

DISCUSSION

The main study findings showed that traction bronchiectasis was present in 22.2% of the participants on follow-up CT, while parenchymal bands was present participants 60.3%. Traction bronchiectasis on CT scans was associated with severe dyspnea, expressed by the mMRC score of 4, reported in the first outpatient visit, with a likelihood ratio of 74%. The main predictor of post-COVID-19 traction bronchiectasis was found to be the length of hospital stay, after controlling for each day of hospital stay, which increased the odds of traction bronchiectasis by 11.9%.

Unlike González et al. (2021) [14], this factor in our analysis was independent of the need or duration of the IMV during the acute phase. Considering the low percentage of patients who required IMV in our sample and the significant proportion who underwent NIV (74.6%), P-SILI (Patient Self Inflicted Lung Injury) may have contributed to pulmonary complications, which may have resulted in interstitial lung disease and increased the length of hospital stay [20].

Older male patients had more complications during the acute phase, with higher morbidity and mortality, which could influence the length of hospital stay, inflammatory and molecular pathways of cell repair, and findings in the follow-up CT [11–14,21]. Age was evaluated and adjusted in the multiple logistic regression model, and sex was not associated with the outcome.

Univariate analyses linked parenchymal bands with lymphocyte levels after discharge and the length of hospital stay. Lymphocyte levels in the acute phase were a biomarker that indicated worse morbimortality and significant involvement in hospitalization chest CT [22]. The study population included survivors, which could explain this outcome. When stepwise multivariate binary logistic regression was performed, only the length of hospital stay was associated with parenchymal bands.

The improvement in radiologic features with time accords with data from SARS-CoV [18]. GGO and parenchymal bands decreased over time after discharge [23]. This is a significant finding that challenges the assumption that bands reflect established fibrosis. Traction bronchiectasis, an irreversible radiologic and histopathologic finding associated with pulmonary fibrosis, was a more specific outcome to determinate COVID-related fibrosis [23,24]. Honeycombing is an irreversible unequivocal sign of pulmonary fibrosis [25] that was found in only one follow-up CT scan.

It is essential to understand the long-term pulmonary alterations of COVID-19 to establish more assertive therapies because there are currently no treatment guidelines for patients with pulmonary sequelae, especially for those with alterations compatible with pulmonary fibrosis [11]. Furthermore, the effect of post-viral pulmonary fibrosis on exacerbation and progression remains to be seen. Additionally, functional and tomographic follow-up guidelines and histopathological evaluations are yet to be established [10,11]. Follow-up imaging should be considered in symptomatic patients who were hospitalized in the acute phase [23]. We identified the number of hospital length days and de grade of dyspnea in the outpatient visit that advised a chest CT.

The simple equation, which requires data that can be easily determined by the attending physician at the first outpatient visit (mMRC dyspnea scale score of 4 and length of hospitalization of the individual), developed in our study to predict traction bronchiectasis during the convalescence of COVID-19 is estimated to be useful in identifying individuals who need to undergo a chest CT and require multidisciplinary care after infection, which can contribute in public monitoring policies for prevention and treatment.

This study has certain limitations. The first limitation was the sample size of 63 participants. However, considering the scarcity of data and challenges of following a cohort of survivors from public health system hospitals where mortality rates reached 60% among those who required invasive mechanical ventilation [26], a significant association was found with a prospective design that strengthens the credibility of the results. Second, we did not have access to hospitalization chest CT. To minimize bias, a detailed interview was performed during the first outpatient visit to identify prior COVID lung diseases. Third, the study did not include a control group. However, the strength of our study is that the specific outcomes can be used to determine interstitial lung abnormalities in this population and which patient is advised to have a chest CT scan in follow-up.

CONCLUSION

The duration of hospitalization was found to be significantly associated with an increased likelihood of developing traction bronchiectasis and parenchymal bands on the follow-up chest CT scan. Moreover, we successfully developed a predictive model that estimates the probability of traction bronchiectasis in this population. This model incorporates the length of hospital stay and the dyspnea score obtained during the initial outpatient visit, providing a reliable provision for predicting the likelihood of developing traction bronchiectasis.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Dr. Diogo Drevenowski, for support provided to patients. We would also like to thank Dr. Maria Leonor Gomes de Sá Vianna, Andrea Pires Muller, Paula Muller Maingue and the physiotherapy team at the Hospital Universitário Cajuru for psychological and rehabilitation support.

REFERENCES

1. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *The BMJ*. 2020;370.

2. National Institute for Health and Care Excellence, RC of G Practitioners, Scotland HI. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guidel [Internet]. 2020;1–35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>.
3. World Health Organization. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. WHO [Internet]. 2020 Oct. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
4. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022 Sep;10(9):863–76.
5. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32.
6. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2021;398(10302):747–58.
7. Ramos JGR, Laporte LR, de Souza FR, de Andrade LF. Functional Outcomes of Severe COVID-19 Patients After a Post-Acute Care Hospitalization. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(11):2265–6.
8. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020 Dec 1;8(1).

9. Xie L, Liu Y, Xiao Y, Tian Q, Fan B, Zhao H, et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest*. 2005;127(6):2119–24.
10. Baldi BG, Fabro AT, Franco AC, Machado MHC, Prudente RA, Franco ET, et al. Clinical, radiological, and transbronchial biopsy findings in patients with long COVID-19: a case series. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2022;48(3).
11. Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, Ferreira EVM, Verrastro CGY, Sawamura MVY, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(6):791–803.
12. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*. 2020; 2020.
13. Nagashima S, Dutra AA, Arantes MP, Zeni RC, Klein CK, de Oliveira FC, et al. COVID-19 and Lung Mast Cells: The Kallikrein–Kinin Activation Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 1;23(3).
14. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest*. 2021 Jul 1;160(1):187–98.
15. Kayhan S, Kocakoç E. Pulmonary fibrosis due to COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020;21(11):1273–5.

16. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21(6):746–55.
17. McDonald LT. Healing after COVID-19: Are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257–65.
18. Gentile F, Aimo A, Forfori F, Catapano G, Clemente A, Cademartiri F, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(13):1442–6.
19. Bender R. Cancer Epidemiology [Internet]. Verma M, editor. Totowa, NJ: Humana Press; 2009. 179–195 p. (Methods in Molecular Biology; vol. 471).
20. Gattinoni L, Marini JJ, Busana M, Chiumello D, Camporota L. Spontaneous breathing, transpulmonary pressure and mathematical trickery. *Ann Intensive Care.* 2020;10
21. Prestes G da S, Simon CS, Walz R, Ritter C, Dal-Pizzol F. Respiratory Outcomes After 6 Months of Hospital Discharge in Patients Affected by COVID-19: A Prospective Cohort. *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 7;9.
22. Canan MGM, Sokoloski CS, Dias VL, Andrade JMC de, Basso ACN, Chomiski C, et al. Chest CT as a Prognostic Tool in COVID-19. *Arch Bronconeumol.* 2022 Apr;58:69–72.
23. Martini K, Larici AR, Revel MP, Ghaye B, Sverzellati N, Parkar AP, et al. COVID-19 pneumonia imaging follow-up: when and how? A proposition from ESTI and ESR. *Eur Radiol.* 2022 Apr 1;32(4):2639–49.

24. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, Philip KEJ, Orton CM, Desai SR, et al. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology*. 2022 May 1;303(2):444–54.
25. Doğan S, Güldiken GS, Alpaslan B, Barış SA, Doğan NÖ. Impact of COVID-19 pneumonia on interstitial lung disease: semi-quantitative evaluation with computed tomography. *Eur Radiol*. 2023
26. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. 2021 Jun 1;107:300–10.