



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**ALBERTO MANOEL SARKIS DE OLIVEIRA**

**PERFIL FUNCIONAL PÓS ALTA HOSPITALAR EM SOBREVIVENTES DE  
COVID-19: RELAÇÃO COM MARCADORES DE GRAVIDADE**

**TESE DE DOUTORADO**

**SALVADOR**

**2023**

**ALBERTO MANOEL SARKIS DE OLIVEIRA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia

Co-orientadora: Profa. Dra. Djeyne Silveira Wagmacker

Salvador

2023

**ALBERTO MANOEL SARKIS DE OLIVEIRA**

**“PERFIL FUNCIONAL PÓS ALTA HOSPITALAR EM RECUPERADOS DE COVID-19: RELAÇÃO COM MARCADORES DE GRAVIDADE”**

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 6 de dezembro de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dra. Ana Lucia Nascimento  
Doutora em Fisiologia  
Professora titular - UNEF

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Cristiane Maria Carvalho Costa Dias  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Elen Beatriz Carneiro Pinto  
Doutora em Ciências da Saúde  
Universidade Federal da Bahia, UFBA

---

Dra. Helen Meira Cavalcanti  
Doutora em Ciências da Saúde  
Faculdade Adventista da Bahia, FADBA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maristela Rodrigues Sestelo  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Dedico este trabalho a Fernanda minha amada esposa e parceira de todas as horas e nosso “docinho de coco” minha pequena Catarina por ser a razão das minhas buscas, conquistas e personificação de todos os meus sonhos. E a todas as vítimas da COVID-19: aos que se foram, aos que permaneceram com sequelas, às suas famílias e aos meus colegas e amigos que trabalharam lado a lado no enfrentamento à pandemia.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus fonte de toda inspiração.

Aos meus pais pelo exemplo e admiração. Amor incondicional e suporte para todos os momentos.

A minha amada esposa e companheira por todo o carinho e compreensão. Minha amiga, parceira, alicerce nos momentos de incerteza. A você todo meu amor e carinho.

A minha pequena Catarina que me vê muito além do que sou. És a razão e ressignificação de todas as minhas buscas e conquistas. Meu presente. Minha dádiva. Todos os dias ao abrir os olhos e te ver realizo meus sonhos e acalento meu espírito com o seu sorriso.

A minha querida orientadora Professora Doutora Ana Marice Teixeira Ladeia seu exemplo me inspira. Uma mulher forte que sabe ouvir, incentivar, ser compreensiva. Meu muito obrigado por tornar real o que era só um sonho distante para mim. Perdão por tirá-la do seu convívio familiar tantas vezes em busca de orientação.

A minha amiga e co-orientadora Professora Doutora Djeyne Wagnacker pela orientação e ajuda na construção do projeto e nas intervenções assertivas durante o trabalho. Muito obrigado

Aos meus amigos Ianai, Vinícius e Renato que foram indispensáveis na coleta dos dados deste trabalho, meu muito obrigado.

Aos meus alunos Will e Breno que me apoiaram e incentivaram. Saibam que serei sempre grato pela parceria e participação de forma ativa durante a produção dos artigos e desta obra.

Aos pacientes, sobreviventes de uma pandemia por aceitar participar desse trabalho. Espero que possamos ajudar a vida de outros que também experimentaram a COVID-19.

A Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por ser minha referência como padrão de excelência na Graduação em Fisioterapia e agora na Pós-graduação a nível de Doutorado continuando os meus estudos.

Enfim a todos que de forma direta ou indireta contribuíram com a construção desse trabalho.

Muito obrigado!

“Existem momentos na vida onde a questão de saber se se pode pensar diferente do que se pensa, e perceber diferentemente do que se vê é indispensável para continuar a olhar ou a refletir”.

Michel Foucault

## RESUMO

**Introdução:** A infecção por COVID-19 pode causar manifestações persistentes como: tosse, dispneia, fadiga, taquicardia, mialgia e dificuldades de concentração. Tais manifestações em pacientes recuperados têm sido denominadas de "Síndrome pós-COVID" ou "COVID Longo". **Objetivo:** Testar a hipótese de que o perfil funcional de pacientes sobreviventes de COVID-19 pós alta hospitalar está relacionado com marcadores de gravidade clínicos e laboratoriais intra hospitalares. **Métodos:** Estudo observacional do tipo coorte ambispectiva, quantitativo e longitudinal. Foram avaliados 80 indivíduos, com diagnóstico de COVID-19, após a alta hospitalar no período de setembro de 2021 a junho de 2022. O estudo foi realizado em 02 centros de COVID-19, um público e outro privado. A coleta ocorreu em dois momentos: inicialmente no internamento, com o registro do percentual de comprometimento pulmonar na tomografia computadorizada (TC), D-dímero, PCR, IMC, idade, tabagismo, tempo de tabagismo, ventilação mecânica, tempo de VM, tempo de internamento, trombose, uso de droga vasoativa, anticoagulantes e corticóides. No segundo momento aplicou-se a PCFS para avaliar o perfil funcional. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: um sem nenhuma limitação funcional (grau 0) e outro com limitação (graus 1, 2, 3 e 4). Para as análises estatísticas foram utilizados os testes de igualdade de médias (teste t) onde a normalidade foi confirmada e o teste de igualdade de medianas (Mann-Whitney), quando a normalidade não foi confirmada e testes de qui-quadrado para as variáveis qualitativas. Foi realizada regressão logística com as variáveis que se demonstraram significativas, para determinar se houve presença de limitação funcional. Todas as tabelas foram produzidas no Excel 2019 e os testes estatísticos foram executados no software IBM SPSS V26. Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Adventista da Bahia com CAEE: 47639921.6.0000.0042. **Resultados:** A pesquisa contou com uma amostra de 80 indivíduos, sendo 46 (57,5%) do sexo feminino com média de idade  $52,3 \pm 14,5$  anos. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: com limitação 64 (80%) e sem nenhuma limitação 16 (20%) de acordo com a escala PCFS. A média do IMC nos indivíduos foi de  $27,5 \pm 4,4$  Kg/m<sup>2</sup>. Na comparação dos grupos pelo fator dependente, perfil funcional, o tempo de tabagismo (12 vs 28 anos,  $p=0,041$ ), IMC (25 vs 28 Kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,036$ ) e idade (43 vs 54 anos  $p=0,008$ ) foram maiores no grupo com limitação, bem

como D-dímero (421 vs 788 mg/L  $p=0,012$ ) e PCR (2 vs 12mg/L,  $p=0,047$ ), foram superiores neste grupo com limitação. As demais variáveis não apresentaram diferenças significativas. Na egressão logística com as variáveis: D-dímero, tempo de tabagismo, PCR, droga vasoativa e IMC, verificou-se que o D-dímero e IMC permanecem como preditoras independentes de pior perfil funcional. **Conclusão:** D-dímero e o IMC alterados no período de internamento hospitalar podem impactar em alterações no perfil funcional pós-COVID longo. Desta forma é possível identificar indivíduos que necessitam ser inseridos em programas de reabilitação multiprofissional, para reduzir o impacto funcional provocado pelo COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19. Marcadores de gravidade. PCFS. Biomarcadores. Perfil funcional.



## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 infection can cause persistent manifestations such as cough, dyspnea, fatigue, tachycardia, myalgia, and difficulties in concentration. These manifestations in recovered patients have been referred to as "Post-COVID Syndrome" or "Long COVID." **Purpose:** To test the hypothesis that the functional profile of COVID-19 survivors after hospital discharge is related to clinical and laboratory severity markers during hospitalization. **Methods:** This was a quantitative, longitudinal, ambispective cohort observational study. Eighty individuals diagnosed with COVID-19 after hospital discharge between September 2021 and June 2022 were evaluated. The study was conducted at two COVID-19 centers, one public and one private. Data were collected at two time points: during hospitalization, recording the percentage of lung involvement on computed tomography (CT), D-dimer levels, PCR, BMI, age, smoking status, smoking history, mechanical ventilation, duration of mechanical ventilation, length of hospital stay, thrombosis, use of vasoactive drugs, anticoagulants, and corticosteroids. The second assessment involved using the PCFS to evaluate the functional profile. Individuals were divided into two groups: one without any functional limitations (grade 0) and another with limitations (grades 1, 2, 3, and 4). Statistical analyses used the t-test for equal means when normality was confirmed, the Mann-Whitney U test for equal medians when normality was not confirmed, and chi-square tests for categorical variables. Logistic regression was performed with significant variables to determine the presence of functional limitation. All tables were produced in Excel 2019, and statistical tests were executed using IBM SPSS V26 software. All participants provided signed informed consent. This study was submitted and approved by the Ethics and Research Committee of the Adventist College of Bahia (CAAE: 47639921.6.0000.0042). **Results:** The study included a sample of 80 individuals, with 46 (57.5%) being female, and the mean age was  $52.3 \pm 14.5$  years. Patients were divided into two groups based on the PCFS scale: 64 (80%) with limitations and 16 (20%) without any limitations. The mean BMI among individuals was  $27.5 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup>. When comparing the two groups with the dependent variable being the functional profile, the limitation group showed higher values in smoking history (12 vs. 28 years,  $p=0.041$ ), BMI (25 vs. 28 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.036$ ), age (43 vs. 54 years,  $p=0.008$ ), D-dimer (421 vs. 788 mg/L,  $p=0.012$ ), and PCR (2 vs. 12 mg/L,  $p=0.047$ ). The other variables did not show significant differences. In logistic regression with the variables

D-dimer, smoking history, PCR, vasoactive drugs, and BMI, D-dimer and BMI remained as independent predictors of a worse functional profile. **Conclusion:** Altered D-dimer and BMI during hospitalization may impact functional alterations in post-Long COVID. Therefore, it is possible to identify individuals who need to be included in multiprofessional rehabilitation programs to reduce the functional impact caused by COVID-19.

Keywords: COVID-19. Severity markers. PCFS. Biomarkers. Functional profile.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

FIGURA 1 – Diagrama Esquemático do Coronavírus

FIGURA 2 – Disfunção de órgãos produzida pela COVID-19

FIGURA 3 – Resumo das opções terapêuticas propostas pela OMS para o tratamento da COVID-19

FIGURA 4 – Porcentagem da População totalmente vacinada

FIGURA 5 – Fases da Síndrome Pós-COVID-19

FIGURA 6 – Classificação da Covid Longa.

FIGURA 7 – Mecanismos relacionados a manutenção dos sintomas no covid longo

FIGURA 8 – Fluxograma representativo das etapas utilizadas para as avaliações

GRÁFICO 1 – Evolução dos desfechos das internações hospitalares de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19

QUADRO 1 – Apresentações Clínicas da Covid-19 / Perfil de Gravidade

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Apresentações Clínicas da Covid-19 / Perfil de Gravidade

Tabela 2 – Variáveis demográficas e características clínicas

Tabela 3 – Associação dos marcadores de gravidade com o perfil funcional

Tabela 4 - Estimativas dos parâmetros do modelo logístico

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIVD	Atividades Instrumentais de Vida Diária
AMIB	Associação de Medicina Intensiva do Brasil
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividades de Vida Diária
CoV	Coronavírus
COVID-19	Coronavirus Disease-2019
DVA	Droga Vasoativa
ECA-2	Enzima conversora da angiotensina 2
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
IgG	Imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IMC	Índice de Massa Corporal
IRCA	Insuficiência Renal Crônica ou Aguda
LCR	Líquido Céfalorraquidiano
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MERS	Middle-East Respiratory Syndrome
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCFS	Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19
PCR	Proteína C Reativa
PNI	Lesão nervosa periférica
PVFS	Post-VTE functional status PVFS
RT-PCR	Reação da Transcriptase Reversa seguida pela reação em Cadeia da Polimerase
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV	Coronavírus SARS
SARS-CoV-2	Novo Coronavírus SARS
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada

TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEPT	Transtorno do Estresse Pós-traumático
TMPRSS2	Serina protease transmembrana tipo 2
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	20
<b>2.1 Objetivos Primários</b> .....	20
<b>2.2 Objetivos Secundários</b> .....	20
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	21
<b>3.1 COVID-19</b> .....	21
3.1.1 Histórico e Definições.. .....	21
3.1.2 Aspectos Epidemiológicos Brasil e Mundo .....	22
3.1.3 Virologia e Fisiopatologia da Doença .....	23
3.1.4 Manifestações Clínicas Gerais .....	31
3.1.5 Diagnóstico .....	32
3.1.6 Tratamentos .....	34
3.1.6.1 <i>Recomendações Atuais</i> .....	34
3.1.6.2 <i>Estratégias de Imunização/Vacinas</i> .....	43
3.1.7 Impactos sociais da Covid-19 no Brasil .....	44
3.1.7.1 <i>O contraste entre os sistemas de saúde Público e Privado no Brasil.....</i>	46
3.1.7.2 <i>Governabilidade e enfrentamento a Covid-19 no Brasil.....</i>	47
<b>3.2 Síndrome do “Covid Longo” ou Covid a longo Prazo”</b> .....	48
3.2.1 Histórico e Definições .....	48
3.2.2 Fisiopatologia do Covid Longo.....	50
3.2.3 Persistência dos sintomas clínicos.....	51
3.2.4 Tratamento do Paciente com Covid Longo .....	53
<b>3.3. Escala PCFS (Post Covid Functional Scale)</b> .....	54
3.3.1 Características Gerais .....	54
3.3.2 Momentos da aplicação da escala .....	55
3.3.3 Como avaliar a escala .....	55
3.3.3.1 <i>Descrição geral dos graus da escala.....</i>	55
3.3.3.2 <i>Entrevista Estruturada para a aplicação Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19.....</i>	56
3.3.4 Validação da escala .....	57

<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	57
<b>4.1 Desenho do Estudo</b> .....	57
<b>4.2 Local da Pesquisa</b> .....	58
<b>4.3 Seleção dos Participantes</b> .....	58
4.3.1 Critérios de Inclusão .....	58
4.3.2 Critérios de Exclusão .....	58
<b>4.4 Aspectos Éticos da Pesquisa</b> .....	58
<b>4.5 Data de Recrutamento</b> .....	59
<b>4.6 Cálculo do Tamanho Amostral</b> .....	59
<b>4.7 Coleta de Dados</b> .....	59
4.7.1 Composição da Amostra .....	59
4.7.2 Assinatura do TCLE .....	60
4.7.3 Coleta dos Biomarcadores de Gravidade Intra Hospitalar (primeira fase da coleta).....	60
4.7.4 Avaliação da Funcionalidade pela Escala PCFS na fase pós alta (segunda fase da coleta).....	60
4.7.5 Variáveis Preditoras.....	61
4.7.6 Variáveis Desfecho.....	61
<b>5 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	63
<b>5.1 Análise estatística</b> .....	63
<b>6. RESULTADOS</b> .....	64
<b>6.1 Demografia de base e características clínicas</b> .....	64
<b>7. DISCUSSÕES</b> .....	68
<b>8. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO</b> .....	73
<b>9. CONCLUSÃO</b> .....	74
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	75
<b>APÊNDICES</b> .....	93
<b>ANEXOS</b> .....	96



## 1 INTRODUÇÃO

Os primeiros casos do novo coronavírus (COVID-19) foram relatados em Wuhan, China, em dezembro de 2019<sup>1</sup>. A infecção causada pelo novo coronavírus 2 ou (SARS-CoV-2) associada a síndrome respiratória grave foi declarada como pandemia pela OMS em 11 de março de 2020. Após o primeiro ano, o COVID-19 já havia afetado mais de 119 milhões de pessoas em todo o mundo produzindo mais de 2 milhões de mortes<sup>2</sup>.

No Brasil os casos já ultrapassam 36 milhões de infectados com mais de 690 mil mortes<sup>3</sup>. O vírus se espalha por transmissão de gotículas e por meio do contato direto com as pessoas já infectadas tanto na fase pré-sintomática quanto na sintomática. As vias potenciais de contaminação são: via fecal, urina, aerossol e fômites que de forma geral são relatadas como meios de contágio da doença<sup>4</sup>.

A infecção por SARS-CoV2 pode afetar todos os órgãos do corpo humano estruturalmente e funcionalmente. Os sintomas desta doença aparecem em diferentes graus que começam nos primeiros sete dias com sintomas leves, como febre, tosse, falta de ar e fadiga<sup>5</sup>. Posteriormente, os sintomas críticos podem se desenvolver em alguns pacientes envolvendo dispneia e pneumonia que requer tratamento do paciente em unidades de terapia intensiva para evitar graves complicações respiratórias que podem levar à morte<sup>6</sup>.

Ainda não há sintomas específicos para diagnosticar a infecção por coronavírus, e o teste preciso depende da detecção do vírus genoma usando a análise da reação em cadeia da polimerase da transcrição reversa (RT-PCR)<sup>7</sup>. No entanto, não há dados suficientes que caracterizam as alterações nos parâmetros hematológicos e imunológicos em pacientes com COVID-19.

Por ser uma doença recente, pouco se sabe sobre consequências da infecção pós-COVID-19 a longo prazo. Incluir cuidados nos indivíduos recuperados de COVID-19 pós alta hospitalar pode ter um efeito principal no estado físico, mental, cognitivo e de saúde pública<sup>8</sup>.

Estudos recentes ilustraram que em pacientes que convalesceram de COVID-19, cerca de 50-87% experimentaram persistência de pelo menos um dos sintomas experimentados na fase aguda, predominantemente letargia e falta de ar que pode exigir alguma forma de cuidado constante para recuperar suas consequências

duradouras<sup>9,10</sup>. Fatores de risco como: idade acima de 65 anos, sexo masculino, hipertensão, tabagismo, obesidade, Diabetes Mellitus e problemas mentais com agravo as condições de saúde são fatores de risco propostos para persistência dos sintomas na síndrome do COVID Longo.<sup>14</sup>

Esses sintomas predominantes estão associados a danos em órgãos ou sistemas durante o curso da infecção ou por processos inflamatórios persistentes com fenômenos autoimunes. A síndrome do COVID longo pode afetar sobreviventes da doença em todos os graus de gravidade, desde casos leves a moderados, sejam indivíduos jovens ou adultos. Alguns dos sintomas observados no COVID longo podem estar associados ao efeito colateral de tratamentos<sup>11</sup>.

Durante período de internamento por COVID-19, alguns biomarcadores mostram-se elevados. A Proteína C Reativa (PCR) elevada pode aumentar em quatro vezes o risco de resultados desfavoráveis. Já o D-dímero elevado, aumenta em três vezes o risco de resultados ruins, como tromboembolia pulmonar em pacientes hospitalizados com COVID-19<sup>12</sup>.

Em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) certos fatores como: idade > 65 anos, sexo masculino, PCR elevado, D-dímero elevado e obesidade estão associados ao aumento da mortalidade<sup>13</sup>. Além destes fatores, há uma associação entre tabagismo e a gravidade na COVID-19<sup>14</sup>. Para os pacientes recuperados da doença, a persistência de sintomas experimentados na fase aguda, pode determinar alterações funcionais e a necessidade de avaliação.

Com este objetivo, foi desenvolvida a Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS)<sup>15</sup>. Trata-se de uma variação da escala post-VTE funcional status (PVFS)<sup>16</sup>, que avalia limitações funcionais pós tromboembolismo venoso. A proposta da PCFS é ser realizada na alta hospitalar; 4-8 semanas pós alta (para avaliar a recuperação direta); e após 6 meses (para análise das sequelas funcionais). Ela é composta por 5 graus: grau 0 (sem limitações funcionais); grau 1 (limitações funcionais desprezíveis); grau 2 (ligeiras limitações funcionais); grau 3 (limitações funcionais moderadas) e grau 4 (limitações funcionais graves); por fim, o grau 5 refere-se a morte<sup>17</sup>.

Devido às características e peculiaridades na manifestação da COVID longa e sua relação com a persistência de sinais clínicos, mesmo após a recuperação dos indivíduos, o presente trabalho se propôs a verificar se o perfil funcional de pacientes recuperados de COVID-19 pós alta hospitalar está relacionado com marcadores de gravidade clínicos e laboratoriais intra-hospitalares.

A partir desse conhecimento, torna-se possível detectar precocemente através dos marcadores gravidade, os indivíduos que necessitam ser inseridos no pós alta hospitalar em programas de reabilitação multiprofissional, para reduzir o impacto funcional provocado pela COVID-19.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Primário**

Testar a hipótese de que o perfil funcional de pacientes com Covid longo pós alta hospitalar está relacionado com marcadores de gravidade clínicos e laboratoriais intra-hospitalares.

### **2.2 Objetivo Secundário**

Avaliar o perfil funcional de pacientes que foram diagnosticados com COVID-19 e encontram-se em recuperação pós alta hospitalar.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 COVID-19

#### 3.1.1 Histórico e Definições

Os coronavírus (CoV) são uma grande família de vírus que geralmente causa doenças leves e moderadas do trato respiratório superior, como o resfriado comum. Entretanto, desde o início do século XXI, três novos coronavírus surgiram a partir de reservatórios animais e provocaram epidemias caracterizadas por uma proporção aumentada de casos graves e morte<sup>18</sup>.

As centenas de coronavírus existentes são normalmente encontrados em morcegos em todo o mundo, mas também podem ser endêmicos em muitas outras espécies, incluindo pássaros, gatos, cães, porcos, camundongos, cavalos, baleias e humanos. Podem causar doenças respiratórias, entéricas, hepáticas ou neurológicas, com gravidade variável em várias espécies animais<sup>19</sup>. Ocasionalmente, esses vírus atingem seres humanos, o que é chamado de “evento de transbordamento”, causando doença. Quatro desses vírus provocam doenças leves ou moderadas, mas três deles ocasionam doença grave e até mesmo a morte.

O coronavírus SARS (SARS-CoV), surgiu na província de Guangdong, na China, em 2002, disseminou-se em cinco continentes por meio de rotas aéreas, infectou 8.098 pessoas, causou 774 mortes (taxa de letalidade próxima a 10%) e desapareceu em 2004<sup>20,21</sup>. Esse foi o primeiro dos coronavírus a infectar humanos com potencial risco de morte.

O segundo, denominado MERS-CoV <sup>22</sup>, causa a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS, do inglês, *Middle-East Respiratory Syndrome*), e apareceu em 2012 na Península Arábica, onde ainda é um grande problema de saúde pública. Daí foi exportado para 27 países, ocasionou infecção em 42.494 indivíduos e causou óbito em 858 indivíduos (taxa de letalidade próxima a 3%).

O terceiro, um coronavírus anteriormente desconhecido, foi descoberto em dezembro de 2019 com paciente (marco zero) hospitalizado em 12 de dezembro de 2019. Uma doença respiratória grave foi relatada em Wuhan, província de Hubei, China. Em 25 de janeiro de 2020, pelo menos 1.975 casos foram relatados com os

mesmos sintomas, desde que o primeiro paciente foi hospitalizado, tendo sido identificado em janeiro de 2020.<sup>23-25</sup>

A investigação epidemiológica inicial identificou que a maioria dos casos suspeitos estava associada à exposição em um mercado local de frutos do mar de Wuhan<sup>25</sup>. O paciente que trabalhava no mercado, foi internado no Hospital Central de Wuhan em 26 de dezembro de 2019, apresentando uma síndrome respiratória grave que incluía febre, tontura e tosse. Nele existiam também muitos animais selvagens vivos que eram comercializados durante todo o ano, até o seu fechamento em 1º de janeiro de 2020.

O SARS-CoV-2 foi isolado inicialmente em amostras colhidas em animais nesse mercado, implicando-o como a origem do surto. O sequenciamento de RNA metagenômico<sup>26</sup> de uma amostra de fluido de lavagem broncoalveolar do paciente identificou uma nova cepa de vírus de RNA da família *Coronaviridae* que foi inicialmente designado como coronavírus (WH-Human 1) e também referido como “2019-nCoV”. A análise filogenética do genoma viral completo (29.903 nucleotídeos) revelou que o vírus estava mais intimamente relacionado (89,1% de semelhança de nucleotídeos) a um grupo de coronavírus do tipo SARS (gênero Betacoronavirus, subgênero Sarbecovirus) que já havia sido anteriormente encontrado em morcegos na China<sup>27</sup>.

Este surto destaca a capacidade contínua do transbordamento viral de animais para causar doenças graves em humanos. Investigações subsequentes verificaram que pelo menos duas cepas diferentes de SARS-CoV-2 haviam ocorrido alguns meses antes de a doença ser oficialmente relatada.<sup>28</sup>

Desta forma o vírus da COVID-19 se disseminou em todo mundo assumindo o status de pandemia em março de 2020.

### 3.1.2 Aspectos Epidemiológicos no Brasil e no Mundo

A COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease-2019*) desde seu surgimento, foi reconhecida em 30 de janeiro de 2020 pela OMS como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) – o mais alto nível de alerta da OMS, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. A ESPII é “um evento extraordinário que pode constituir um risco de saúde pública para outros países devido

a disseminação internacional de doenças; e potencialmente requer uma resposta internacional coordenada e imediata”<sup>29</sup>.

É a sexta vez na história que uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional é declarada. As outras foram:

- 25 de abril de 2009: pandemia de H1N1
- 5 de maio de 2014: disseminação internacional de poliovírus
- 8 agosto de 2014: surto de Ebola na África Ocidental
- 1 de fevereiro de 2016: vírus zika e aumento de casos de microcefalia e outras malformações congênitas
- 18 maio de 2018: surto de ebola na República Democrática do Congo

Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia. O termo “pandemia” se refere à distribuição geográfica de uma doença e não à sua gravidade. A designação reconhece que, no momento da decisão, existem surtos de COVID-19 em vários países e regiões do mundo<sup>29</sup>.

A decisão tomada pela OMS buscou aprimorar a coordenação, a cooperação e a solidariedade global para interromper a propagação do vírus que já produziu até o momento da escrita deste trabalho (janeiro de 2023), 752.517.552 de casos já confirmados globalmente, incluindo 6.804.491 mortes, relatadas à OMS. A América do Sul embora atingida mais tardiamente, até o momento, contabiliza 187.636.927 de casos registrados com 2.900.643 óbitos acumulados<sup>30</sup>.

Até 06 de janeiro de 2023 um total de 13.107.022.929 doses de vacinas foram administradas. Para o Brasil foram 36.628.099 infectados e destes 695.343 óbitos até a presente data<sup>30</sup>.

### 3.1.3 Virologia e Fisiopatologia da Doença

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Tratava-se de uma nova cepa (tipo) de coronavírus que não havia sido identificada antes em seres humanos. Uma semana depois, em 7 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram que haviam identificado um novo tipo de coronavírus<sup>29</sup>.

Os coronavírus estão por toda parte. Eles são a segunda principal causa de resfriado comum (após rinovírus) e, até as últimas décadas, raramente causavam doenças mais graves em humanos do que o resfriado comum<sup>29</sup>.

Desde a década de 60, uma recombinação do coronavírus em animais resultou em surtos de infecção em humanos<sup>31</sup>. Atualmente são conhecidas sete cepas diferentes em seres humanos (HCoVs), são elas:

- HCoV-229E (do gênero alphacoronavírus) foi descoberta em 1966;
- HCoV-OC43 (do gênero betacoronavírus – linhagem A), em 1967;
- o coronavírus de síndrome respiratória aguda grave –SARS-CoV (betacoronavírus, linhagem B), em que resultou em surto na China em 2002/2003;
- o HCoV-NL63 (alphacoronavírus) que foi descoberto em 2004;
- o HCoV-HKU1 (betacoronavírus – linhagem A) foi detectado em janeiro de 2005;
- a cepa do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio, MERS-CoV (betacoronavírus, linhagem C) que causou um surto endêmico na Península Arábica, no ano de 2012, e que também se alastrou e causou um surto no ano de 2015 na Coreia do Sul e em mais de 20 de países devido à circulação de pessoas entre eles.
- o, mais recente, novo coronavírus (que no início foi temporariamente nomeado 2019-nCoV e, em 11 de fevereiro de 2020, recebeu o nome de SARS-CoV-2). Esse novo coronavírus é responsável por causar a doença COVID-19. O SARS-CoV-2 (do gênero betacoronavírus), descoberto em 31 de dezembro de 2019, por meio de amostras de lavagem bronco alveolar, na cidade de Wuhan, China (FENG et al., 2020)

Segundo Lee et al<sup>32</sup> o SARS-CoV2, MERS-CoV e o SARS-CoV são os tipos de coronavírus que causam doença respiratória mais severa e fatal em seres humanos. O SARS-CoV2 apresenta uma velocidade de disseminação mais alta conhecida, sugerindo uma transmissibilidade muito maior do que o SARS-CoV e o MERS-CoV.

Ainda segundo os autores as 3 cepas (SARS-Cov, MERS-CoV e SARS-Cov-2) que causam infecção respiratória aguda podem ter manifestações assintomáticas ou sintomas múltiplos que vão desde simples febre e tosse, até desenvolver



sintomas gastrointestinais e insuficiência renal (mais pronunciado para MERS-CoV) e até pneumonia e insuficiência respiratória (características mais proeminentes para SARS-CoV e SARS-CoV 2<sup>32</sup>).

Para Forni et al<sup>33</sup> todos os coronavírus humanos são de origem animal: acredita-se que SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 e HCoV-229E tenham se originado em morcegos; HCoV-OC43 e HKU1 definitivamente vieram de roedores. A recombinação pode ter ocorrido em morcegos antes da introdução do SARS-CoV na província de Guangdong por meio de *civetas*<sup>1</sup> infectadas ou outros mamíferos infectados do sudoeste da China da província de Yunnan<sup>34</sup>.

Após vários transbordamentos independentes para humanos, algumas cepas sofreram mutações e se tornaram prevalentes durante o surto de SARS de 2002-2003<sup>34</sup>. Como mencionado o surgimento do vírus da COVID-19 ainda é incerta, acredita-se estar relacionadas ao RaTG13, que foi identificado a partir de um morcego *Rhinolophus affinis* amostrado na província de Yunnan em 2013. Esse vírus compartilhou 96,1% de identidade de nucleotídeos e 92,9% de identidade no gene S, sugerindo novamente que os morcegos desempenham um papel fundamental como reservatórios de coronavírus<sup>23</sup>.

Em razão da grande variabilidade genética dos vírus (CoVs) circulando em diferentes espécies animais devido à sua alta frequência de recombinação, os fatores de virulência para infecções por coronavírus humano também diferem. A patogenicidade e a virulência do SARS-CoV-2 estão associadas à alta afinidade pelo receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), assim como o SARS-CoV<sup>32</sup>.

Apesar dessa semelhança, o SARS-CoV-2 identificado até agora tem uma taxa de letalidade menor (aproximadamente 3%) em comparação com SARS (9%) e MERS (36%), apesar de um coeficiente de transmissão muito alto do SARS-CoV-2, conforme descrito anteriormente. Esses 3 (três) coronavírus humanos podem ter mortalidade aumentada devido à virulência máxima em certas populações, como hospedeiros idosos ou hospedeiros que exibem certas comorbidades a exemplo da

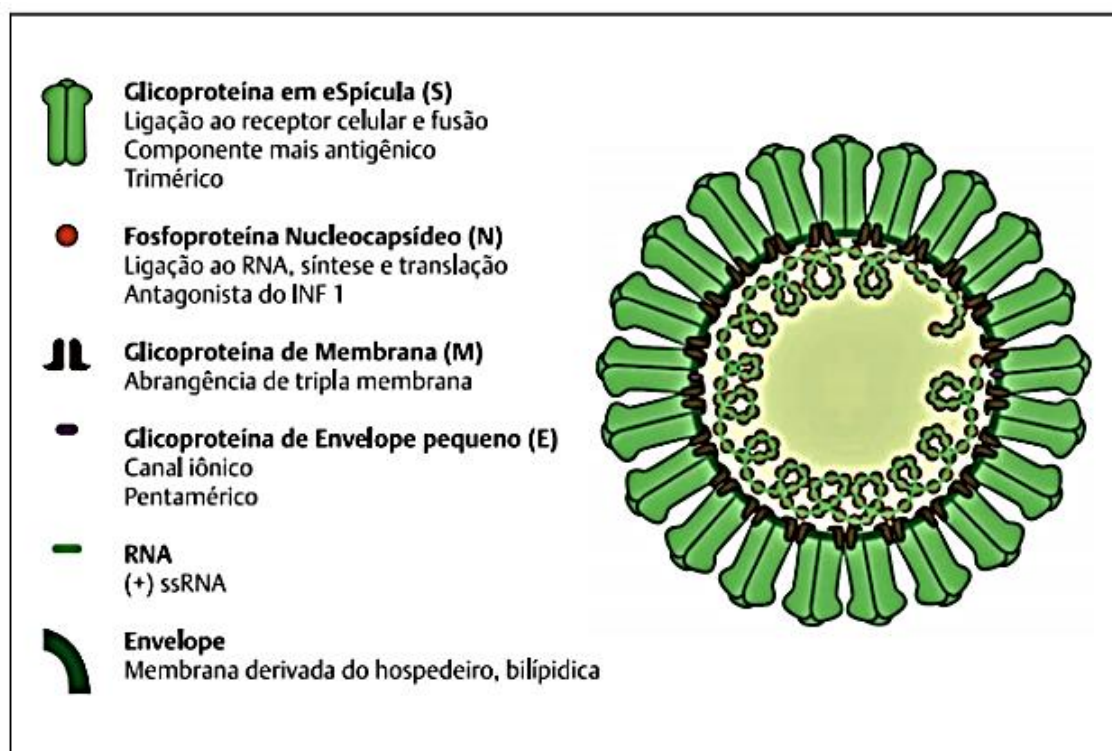
---

<sup>1</sup> Mamífero carnívoro, da África e Ásia, da fam. dos viverrídeos (*Civettictis civetta*), com até 90 cm de comprimento, pelagem negra com manchas brancas e glândulas anais que produzem uma secreção acre e oleosa, conhecida como almíscar, us. na confecção de perfumes; algália, gato-almiscarado, gato-de-algália.

hipertensão, asma, diabetes, obesidade e problemas cardiorrespiratórios devido à vulnerabilidade que apresentam<sup>31,35</sup>.

O SARS-CoV-2 é um vírus com diâmetro de 60 nm a 140 nm que contém proeminências em sua superfície que são proteínas estruturais denominadas proteína *spike* (proteína S) variando de 9 nm a 12 nm, dando aos vírus a aparência de uma coroa solar<sup>36,37</sup> (Figura 1).

Figura 1 – Diagrama Esquemático do Coronavírus



Fonte: Adaptado de Kanan S et al (2015)<sup>40</sup>

Durante a infecção inicial, o SARS-CoV-2 tem como alvo células epiteliais nasais e brônquicas e células pulmonares, onde se liga via proteína S aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presentes nessas células. Uma serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) presente nas células hospedeiras medeia a entrada do coronavírus nas células hospedeiras clivando ECA2 e ativando a proteína SARS-CoV-2 S<sup>37-39</sup>.

A ECA2 é uma enzima conversora de angiotensina (ECA) homóloga que desempenha um papel fundamental no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), envolvido na regulação da pressão arterial e na homeostase eletrolítica. Fisiologicamente, esse processo ocorre pela formação do angiotensinogênio

produzido pelos rins, que é clivado pela renina, resultando na formação da angiotensina I (angio I). Posteriormente, a ECA é uma enzima que catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II (angio II). Os principais efeitos do Angio II incluem vasoconstrição, reabsorção renal de sódio e excreção de potássio, síntese de aldosterona, aumento da pressão arterial e indução de vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas<sup>40</sup>.

A ECA2 cliva a angiotensina II em angiotensina 1-7, promovendo assim a vasodilatação, bem como efeitos antiinflamatórios e antifibróticos. Assim, o ECA2 neutraliza funcionalmente os efeitos fisiológicos da ECA e, portanto, o equilíbrio ECA/ECA2 determina a disponibilidade de diferentes peptídeos de angiotensina e, assim, o equilíbrio entre vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas, e anti-inflamatórias e anti-fibróticas<sup>40</sup>.

Desta forma fica explícito o mecanismo que tem sido sugerido como principal mecanismo de fisiopatologia na COVID-19, onde o SARS-CoV 2 compete com a angio II pela ECA2 para entrar nas células, desregulando assim o SRAA, aumentando a biodisponibilidade de angio II e conseqüentemente favorecendo eventos pró inflamatórios e pró fibróticos.

Outros estudos apontam na direção que a ligação do SARSV-CoV-2 com a ECA2 parece aumentar a atividade catalítica da enzima<sup>41</sup>. Estudos moleculares mais robustos precisam ser desenvolvidos pois, até então, ainda não foi completamente estabelecido o mecanismo de interação entre o vírus e a ECA2. ECA2 e TMPRSS2 são expressos em células-alvo, particularmente em células epiteliais alveolares tipo II<sup>42,43</sup>.

Semelhante a outras doenças respiratórias virais, como a gripe, foi levantada a hipótese de que, quando o SARS-CoV-2 infecta e mata os linfócitos T, os pacientes com COVID-19 podem apresentar linfopenia grave e podem estar associados a piores resultados. Durante os estágios tardios da infecção, quando a replicação viral se acelera, a integridade da barreira epitelial fica comprometida. Além das células epiteliais, o SARS-CoV-2 também infecta células endoteliais nos capilares pulmonares, exacerbando a resposta inflamatória e desencadeando um influxo de monócitos e neutrófilos<sup>44,45</sup>.

Estudos cadavéricos revelaram espessamento difuso da parede alveolar e infiltração de monócitos e macrófagos nos espaços aéreos, como também endotelite. A destruição das células epiteliais e endoteliais e o influxo de células

inflamatórias para os alvéolos resultam em altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (IL-10, IL-1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ ). Em pacientes graves com COVID-19, essa resposta imune é exagerada e, portanto, descrita como uma tempestade sistêmica de citocinas, que acelera o início da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)<sup>46,47</sup>. Um infiltrado inflamatório intersticial mononuclear e edema se desenvolveram e se manifestaram como opacidades em vidro fosco nas imagens de TC. Segue-se edema pulmonar, com formação de membrana hialina nos espaços alveolares, compatível com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) precoce<sup>46</sup>.

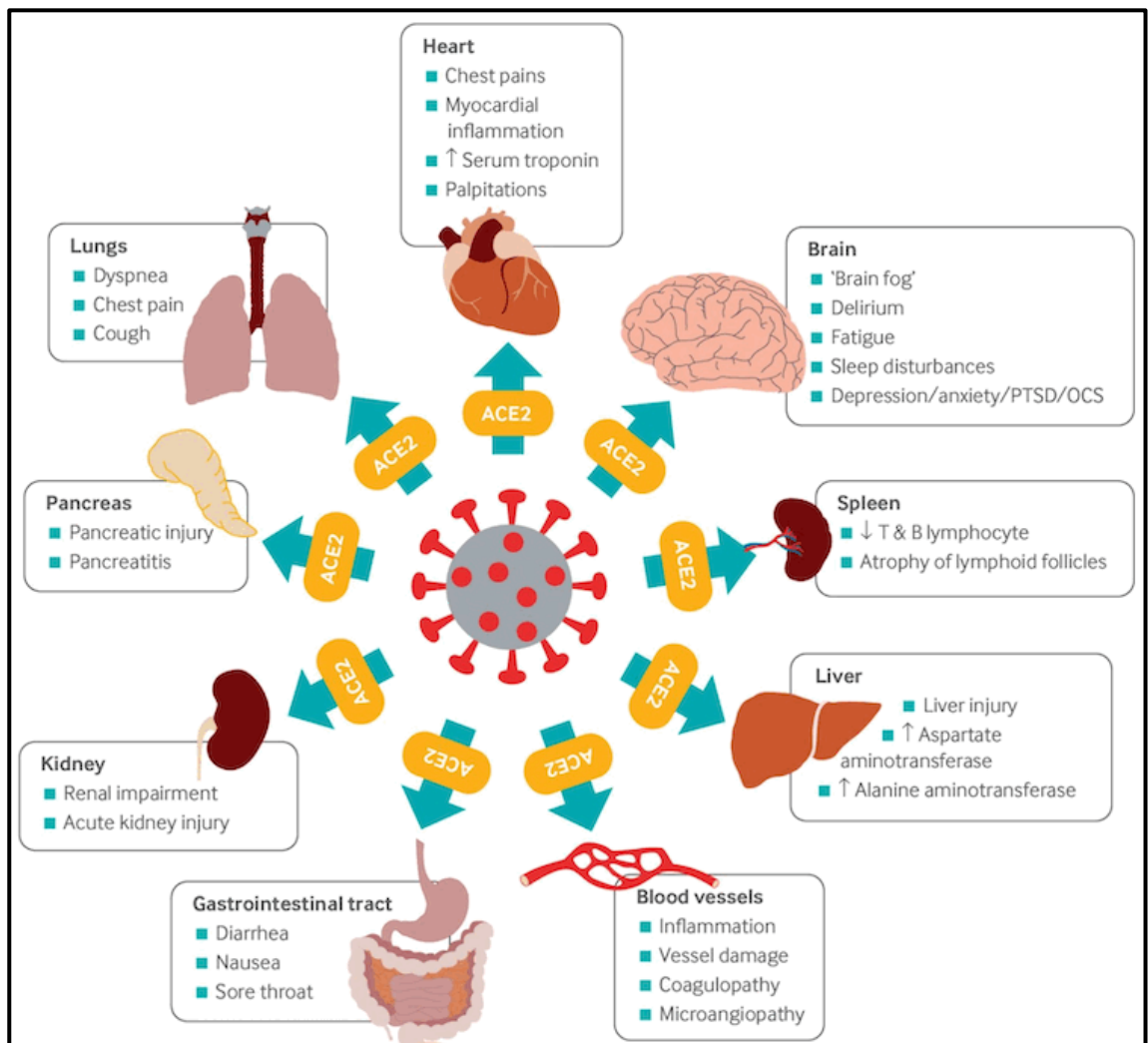
A COVID-19 pode apresentar manifestações e comprometimento em diversos órgãos, além das pulmonares. Ainda não foi elucidado a respeito da distribuição do SARS-CoV-2 no ser humano, no entanto, sabe-se que a ECA2 está presente no epitélio/mucosa oral e nasal, alvéolos pulmonares, células epiteliais do intestino delgado, células endoteliais vasculares, células musculares lisas, miócitos cardíacos, túbulos renais e epiderme<sup>40</sup> o que culmina com os sintomas frequentemente apresentada pelas pessoas infectadas.

Além da presença de ECA2 em diversos órgãos, outro fator que pode contribuir para respostas sistêmicas à infecção por SARS-CoV-2 é a resposta imune sistêmica. Nos casos que evoluem para COVID-19 grave, pode ocorrer ativação e consumo de fatores de coagulação. Assim, uma grande quantidade de pacientes reúne critérios para diagnóstico de coagulação vascular sistêmica, o que está fortemente associado ao risco aumentado de mortalidade.<sup>47-49</sup>

O tecido pulmonar inflamado e o endotélio pulmonar podem levar à formação de microtrombos e contribuir para complicações trombóticas, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e complicações trombóticas arteriais (por exemplo, isquemia de membro, acidente vascular cerebral isquêmico, infarto do miocárdio) no paciente<sup>50</sup>.

O desenvolvimento de sepse viral, definida como disfunção de órgãos com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, pode levar ainda à falência de múltiplos órgãos (Figura 2).

Figura 2- Disfunção de órgãos produzida pela COVID-19



Fonte: Doença do Coronavírus. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201/aet>

Sabe-se que pessoas infectadas com o vírus podem ter manifestações clínicas em graus de intensidade e gravidade variados conforme (Quadro 1), sendo que cerca de 20% podem evoluir com cursos clínicos mais graves, como pneumonia grave (15%), insuficiência respiratória (5%) e morte<sup>51,53</sup>.

Quadro 1 – Apresentações Clínicas da Covid-19 / Perfil de Gravidade

Gravidade da doença	Apresentações clínicas
Assintomático	- Sem sintomas clínicos - Teste de swab nasal positivo - Raio-X de tórax normal
Doença leve	- Febre, dor de garganta, tosse seca, mal-estar e dores no corpo - Náusea, vômito, fezes pastosas - Dores de cabeça, fotossensibilidade, dor ocular
Doença Moderada	- Sintomas de pneumonia (febre e tosse persistentes), sem hipoxemia - Lesões significativas na TC de tórax
Doença grave	- Pneumonia sem hipoxemia (SpO2 < 92%)
Doença crítica	- Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), podendo estar acompanhada de choque, alterações de coagulação, encefalopatia, insuficiência cardíaca e lesão renal aguda

Fonte: Adaptado de Parash (2020)

### 3.1.4 Manifestações Clínicas Gerais

Os indivíduos infectados podem ter apresentações clínicas em graus de intensidade e gravidade variados como já foi apresentado no (Quadro 1), podendo apresentar-se com um quadro clínico assintomático ou com sintomas leves de infecção do trato respiratório superior (80%), àqueles em que a doença pode evoluir com complicações, podendo resultar em pneumonia grave (15%), insuficiência respiratória (5%) e morte<sup>52</sup>

Algumas condições têm sido associadas à mortalidade ou a um maior risco de evolução para quadros graves de COVID-19, incluindo idade >60 anos e comorbidades, como hipertensão, diabetes, câncer, obesidade, doenças cardiovasculares crônicas, doenças pulmonares crônicas, tabagismo, imunodeficiência, doenças renais e hepáticas, entre outras<sup>53</sup>.

Pessoas com COVID-19 tiveram uma ampla gama de sintomas relatados variando de sintomas leves a doenças graves. Os sintomas podem aparecer de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus. Os mais prevalentes são: febre, astenia, tosse seca, inapetência, dores musculares, expectoração e, menos frequentemente, cefaleia, dor de garganta, anosmia, disgeusia, rinorreia, conjuntivite e sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia<sup>54</sup>.

Nos casos graves, a forma mais comum de apresentação é a pneumonia viral, que se manifesta com febre, tosse, dispneia e alterações radiográficas. A evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) pode se dar rapidamente em pacientes com dispneia. Além disso, pode haver lesão miocárdica e choque circulatório, bem como fenômenos tromboembólicos, principalmente o tromboembolismo pulmonar, e, ocasionalmente, acidentes vasculares encefálicos.

A taxa de mortalidade geral agrupada por SDRA em pacientes com COVID-19 é de 39%; no entanto, isso varia significativamente entre os países (por exemplo, China 69%, Irã 28%, França 19%, Alemanha 13%)<sup>55</sup>. Não há evidências que sugiram resultados piores (ou seja, dias sem ventilação mecânica, tempo de internação em unidade de terapia intensiva ou hospital ou mortalidade) para pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 em comparação com a população geral de SDRA<sup>56</sup>.

De acordo com Chen et al<sup>6</sup>, nos pacientes que morrem, as complicações mais frequentes são insuficiência respiratória e SDRA, sepse, lesão e insuficiência cardíacas, lesão renal aguda e encefalopatia hipóxica.

A estimativa da Organização Mundial da Saúde para a taxa de letalidade dos casos global é de 1% (dados de 27 de novembro de 2022). A taxa de letalidade dos casos varia consideravelmente entre países. A taxa de letalidade dos casos agrupada na população em geral em uma revisão sistemática e metanálise foi de 1%<sup>57,58</sup>.

Esse número é menor que a taxa de letalidade dos casos relatada para o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS), que foi de 10%, e para o vírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), que foi de 37%<sup>59</sup>.

### 3.1.5 Diagnóstico

Após ser contaminado pelo SARS-Cov2 o período médio de incubação, em diversas séries de casos, variou em torno de 5 dias<sup>60,61,62</sup>. A duração média de dias desde o início dos sintomas até a internação hospitalar é de cerca de 9 dias (IC 95%, 8,6 a 9,7)<sup>62</sup>.

Com relação às primeiras investigações a serem realizadas no paciente com suspeita de COVID-19 para a formulação do diagnóstico, é tipicamente realizado através do teste *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Espera-se que os ensaios comumente usados sejam capazes de detectar as variantes do SARS-CoV-2<sup>63,64</sup>. As estratégias de testagem podem variar muito entre os países<sup>65,66,67</sup>. Pode ser realizado um sequenciamento do genoma para diferenciar entre as variantes a partir de *swab* nasal, no entanto, em casos de diagnóstico molecular inconclusivo, achados clínicos, laboratoriais e de imagem podem ser utilizados para fazer um possível diagnóstico<sup>39</sup>.

A amostra ideal para a testagem depende do quadro clínico e do tempo desde o início dos sintomas. A Organização Mundial da Saúde recomenda amostras do trato respiratório superior (*swab* nasofaríngeos e/ou orofaríngeos) para infecções em estágio inicial, especialmente os casos assintomáticos ou leves, e amostras do trato respiratório inferior (escarro e/ou aspirado endotraqueal ou lavado broncoalveolar nos pacientes com doença respiratória mais grave) para infecções em estágio avançado ou pacientes nos quais haja forte suspeita de infecção e o teste de amostra do trato respiratório superior foi negativo. Outras amostras (por exemplo, *swab* do corneto médio nasal, *swab* das narinas anteriores, lavado/aspirado nasal/nasofaríngeo, saliva, fezes) podem ser recomendadas em algumas circunstâncias; consulte as orientações locais<sup>63,68,69</sup>.



Um resultado de RT-PCR positivo confirma a infecção por SARS-CoV-2 (no contexto das limitações associadas ao teste da RT-PCR). Se o resultado for negativo e ainda houver uma suspeita clínica de infecção (por exemplo, uma ligação epidemiológica, achados típicos na radiografia, ausência de outra etiologia), colete uma nova amostra do paciente e repita o teste. Um resultado positivo confirma a infecção. Se um segundo teste for negativo, considere a testagem sorológica<sup>63</sup>.

Os testes sorológicos apresentam maiores limitações e maior risco de falsos negativos. Nos testes sorológicos, a presença dos anticorpos imunoglobulina M (IgM) pode ser detectada com cerca de 5 dias de infecção e a presença de imunoglobulina G (IgG), com cerca de 14 dias após o início dos sintomas<sup>39</sup>. O resultado deve ser interpretado por um médico com auxílio dos dados clínicos e outros exames laboratoriais, podendo ocorrer nova testagem do paciente no 14º dia do surgimento dos sintomas, essa é a prática adotada no Brasil<sup>70</sup>.

A imagem do tórax demonstra importância para o diagnóstico e manejo de pacientes com infecção por COVID-19, refletindo-se como mais uma alternativa na detecção do COVID-19. Porém, é fácil se perder o diagnóstico de opacidade em vidro fosco precoce com radiografia simples de tórax. Assim, a tomografia computadorizada (TC), especialmente a TC de alta resolução (TCAR), é usada para o diagnóstico precoce da infecção da doença COVID-19<sup>71-74</sup>.

Embora largamente utilizada, em um estudo, a TC de tórax apresentou sensibilidade de 94%, especificidade de 37%, valor preditivo positivo de 1,5-30,7% e valor preditivo negativo de 95,4-99,8%<sup>75</sup>.

A TC de alta resolução permite uma avaliação objetiva do pulmão e lesões, permitindo compreender melhor a patogênese da doença. Com exames de tomografia computadorizada em série, a ocorrência, o desenvolvimento e o prognóstico da doença podem ser melhor entendidos. Devido à alta infectividade da doença, o exame histopatológico tem sido bastante limitado. A vantagem da TC sobre o exame histológico é que a TC pode avaliar todo o pulmão, ao passo que a histologia está sujeita a erro de amostragem, uma vez que olha para apenas regiões localizadas dos pulmões.

Além das suas aplicações para diagnóstico e acompanhamento da progressão da doença, a TC também pode ser usada para avaliação de complicações, como tromboembolismo pulmonar, infecção bacteriana superposta, abscesso pulmonar,

empiema pleural, síndrome da angústia respiratória aguda, miocardite e edema agudo de pulmão<sup>76</sup>.

Em uma revisão sistemática ficou demonstrada a presença do vírus na córnea, conjuntiva, saco lagrimal e lágrimas. O predomínio de conjuntivite ocular exibe alta em relação à complicação do curso de COVID-19<sup>77</sup>.

Assim outro aspecto que foi aventado pela alta taxa de pessoas que desenvolvem tais sintomas oculares, seria realizar amostras oculares, porém não se mostraram uma ferramenta adequada e confiável de diagnóstico<sup>78</sup>.

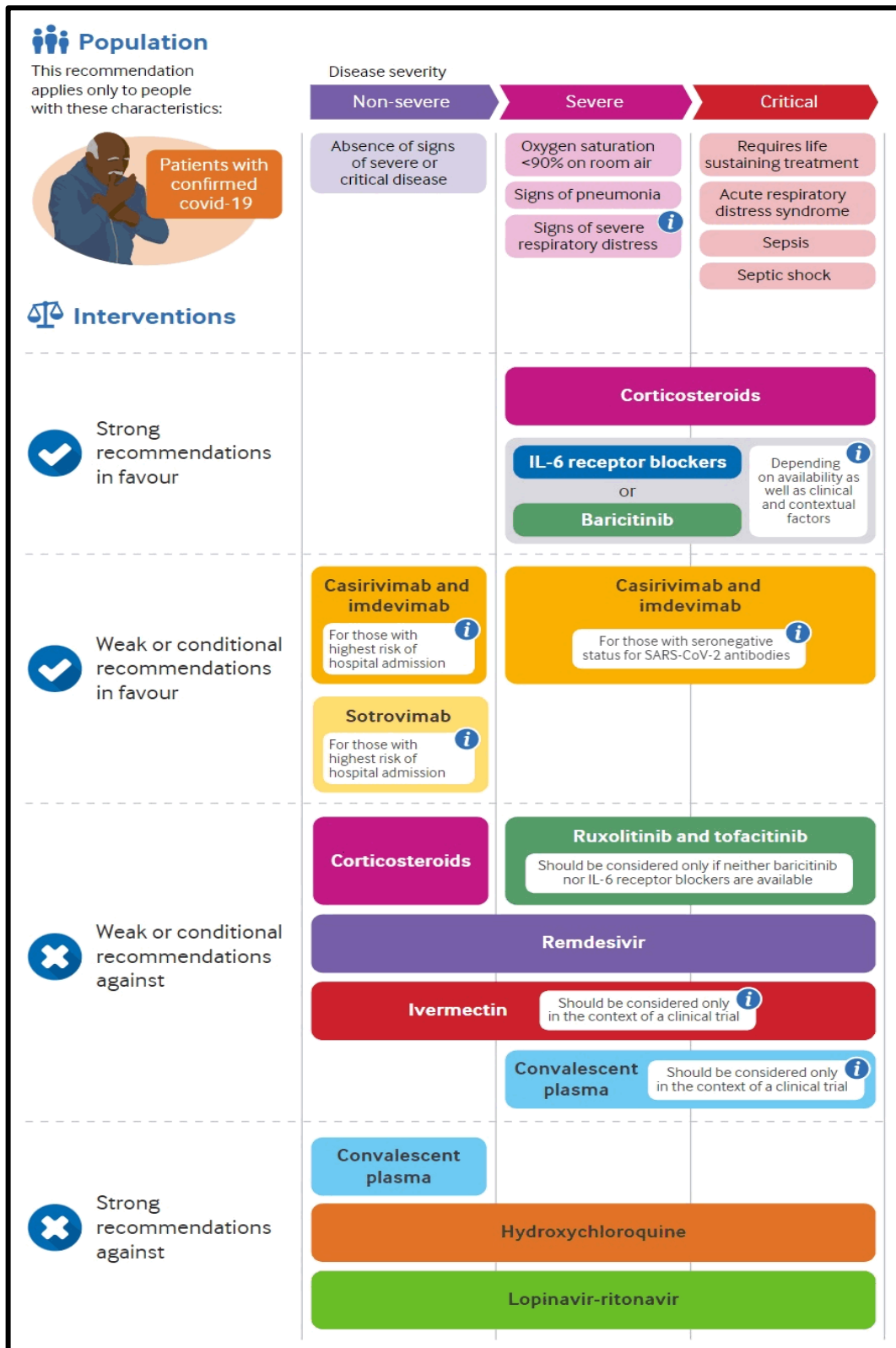
### 3.1.6 Tratamentos

#### *3.1.6.1 Recomendações Atuais*

A maioria dos pacientes com COVID-19 tem doença leve ou moderada, no entanto, até 5 a 10% apresentam curso de doença grave e até mesmo com risco de vida. As taxas de mortalidade são de aproximadamente 2%. Nesse contexto ainda há uma necessidade urgente de tratamento antiviral eficaz e específico. Atualmente, medidas de cuidados de suporte, como ventilação, oxigenação e gerenciamento de fluidos, continuam sendo o padrão de atendimento<sup>79</sup>.

As opções de tratamento dependem de fatores como gravidade da doença, disponibilidade e diretrizes locais. A Organização Mundial da Saúde recomenda fortemente corticosteroides, inibidores da interleucina-6 ou inibidores da Janus quinase (baricitinibe) para os pacientes com doença grave ou crítica, e nirmatrelvir/ritonavir para os pacientes com doença não grave. Ela faz recomendações fracas ou condicionais a favor de molnupiravir ou remdesivir para a doença não grave, e do remdesivir para pacientes com doença grave (Figura 03)<sup>80-82</sup>.

Figura 3 – Resumo das opções terapêuticas propostas pela OMS para o tratamento da COVID-19



Fonte: BMJ. 2022 Jan 13;376:o80. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201/management-recommendations>

Para Gavriatopoulou M et al<sup>79</sup> os antivirais podem ser comprovados como seguros e eficazes, se assim for, apenas no contexto de ensaios clínicos randomizados. Atualmente vários agentes como cloroquina, hidroxicloroquina, favipiravir, anticorpos monoclonais, RNA antisense, corticosteróides, plasma convalescente e vacinas estão sendo avaliados. O grande número de intervenções terapêuticas visa definir o regime mais eficaz no combate a doença.

Um dos aspectos do tratamento que vem sendo propostos é a utilização do plasma de doentes curados da infecção por COVID-19, (plasma convalescente), que se constitui em um tratamento já aplicado no passado em outras doenças infecciosas, mas ainda exploratório no contexto do SARS-CoV-2. Trata-se de uma fonte facilmente acessível de anticorpos antivirais.

No primeiro estudo revisado por pares de plasma convalescente, 19 de 25 pacientes (76%) com COVID-19 grave que receberam plasma convalescente observaram pelo menos 1 ponto de melhora clínica com base na escala ordinal da OMS que mede a gravidade da doença<sup>83</sup>.

Uma análise recente de 5.000 pacientes com COVID-19 grave ou com risco de vida que receberam plasma convalescente de acordo com o “Programa de Acesso Expandido da FDA dos EUA para plasma convalescente COVID-19” relatou uma taxa de mortalidade de 7 dias de 14,9%<sup>84</sup>.

A administração do plasma convalescente na COVID-19, que deve ser o mais precoce possível, para maximizar a eficácia, mas ao mesmo tempo orientado para os casos graves. Marcadores de risco, integrando aspectos clínicos (gênero, idade, comorbidades), bioquímicos em uma estratificação de risco abrangente, pode fornecer uma ferramenta valiosa sobre a tomada de decisão, rastreando prontamente aqueles pacientes com mau prognóstico futuro, que precisariam mais a intervenção precoce com plasma convalescente. Biomarcadores de gravidade clínica com tal potencial são linfocitopenia, procalcitonina elevada, ferritina, D-dímero e proteína C-reativa<sup>85</sup>.

A administração de plasma convalescente parece ser um procedimento seguro, livre de efeitos adversos graves. A seleção cuidadosa de doadores pode minimizar o risco de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI). Outro fenômeno potencialmente preocupante refere-se ao aumento dependente de anticorpos (ADE) da entrada do coronavírus; isso foi relatado em doenças virais e se refere a um aumento da doença na presença de certos anticorpos<sup>86</sup>.

A utilização de retrovirais também tem se mostrado uma alternativa no tratamento da COVID-19. Ao selecionar estudos avaliando a eficácia e segurança de um medicamento versus tratamento padrão, que incluam pelo menos 2 estudos e que tenham baixa a alta certeza de evidência, os resultados indicam que corticosteroides, remdesivir, favipiravir, imunoglobulinas, colchicina e mesenquimal do cordão umbilical a infusão de células-tronco pode reduzir o risco de mortalidade. Em termos de segurança, não foram observadas diferenças entre plasma convalescente e remdesivir em comparação com o tratamento padrão<sup>87</sup>.

O remdesivir é um inibidor da polimerase dependente de RNA testado quanto à eficácia no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 e demonstrou os resultados terapêuticos antivirais mais promissores. Trata-se de um pró-farmaco de amplo espectro contra muitos vírus, como Filoviridae, Paramyxoviridae, Pneumoviridae e Orthocoronavirinae (SARS-CoV e o MERS-CoV)<sup>88,89</sup>.

Recentemente, foram relatados os resultados de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de remdesivir intravenoso em adultos hospitalizados com doença de Covid-19 e evidências de envolvimento do trato respiratório inferior (estudo ACCT-1). Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber remdesivir (dose de ataque de 200 mg no dia 1, seguido de 100 mg por dia por até 9 dias adicionais) ou placebo por até 10 dias. O desfecho primário foi o tempo de recuperação, definido como alta do hospital ou hospitalização apenas para controle de infecção. 1.063 pacientes foram randomizados<sup>90</sup>.

O grupo remdesivir teve um tempo médio de recuperação de 11 dias (IC 95% 9 a 12), em comparação com 15 dias (IC 95% 13 a 19) naqueles que receberam placebo (taxa de recuperação, 1,32; IC 95% 1,12 para 1,55;  $p < 0,001$ ). A estimativa de mortalidade com Kaplan-Meier em 14 dias foi de 7,1% com remdesivir e 11,9% com placebo (razão de risco para morte, 0,70; IC 95% 0,47 a 1,04)<sup>90</sup>.

Em outro estudo publicado sobre o uso do remdesivir descreveu melhora clínica em 36 dos 53 pacientes hospitalizados (68%) com COVID-19 grave. No início do estudo, 30 pacientes (57%) estavam recebendo ventilação e 4 (8%) oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)<sup>91</sup>. Dados adicionais para o uso compassivo de remdesivir foram divulgados em 10 de julho de 2020 e demonstraram que o tratamento com remdesivir foi associado a uma recuperação clínica significativamente melhorada e a uma redução de 62% no risco de mortalidade em comparação com o tratamento padrão.

Os resultados da análise comparativa mostraram que 74,4% dos pacientes tratados com remdesivir se recuperaram no dia 14, contra 59% dos pacientes que receberam o tratamento padrão. A taxa de mortalidade em pacientes tratados com remdesivir na análise foi de 7,6% no dia 14 em comparação com 12,5% entre os pacientes que não tomaram remdesivir (OR ajustado 0,38; IC 95% 0,22–0,68,  $p = 0,001$ )<sup>91</sup>.

Outro fármaco utilizado no tratamento da Covid-19 que dividiu discussões sobre sua utilização no âmbito científico e até mesmo político foi a Hidroxicloroquina e Cloroquina. Um medicamento antigo bem conhecido usado por várias décadas para o tratamento de artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e profilaxia da malária<sup>92,93</sup>. Estudos *in vitro* mostraram que a hidroxicloroquina foi 3 vezes mais potente que a cloroquina contra o SARS-CoV-2 com um mecanismo de ação multifatorial<sup>94</sup>. Porém pela ausência de evidências científicas robustas que atestem a sua efetividade e aplicabilidade para o tratamento da COVID-19, deixou de ser escolha para o tratamento, sendo abandonada para este fim.

A azitromicina foi outro fármaco que teve a sua ação estudada e discutida em relação ao emprego na COVID-19. A aplicação clínica da azitromicina foi estudada tanto isoladamente como em associação com a hidroxicloroquina. Em um estudo francês que inscreveu 20 pacientes com doença grave de COVID-19. Todos os 20 pacientes foram tratados com hidroxicloroquina, com ou sem azitromicina. Este estudo relatou que a hidroxicloroquina reduziu a carga de SARS-CoV-2 e o efeito foi aprimorado pela adição de azitromicina<sup>79</sup>.

Em 28 de março de 2020, o FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA aprovou a cloroquina ou hidroxicloroquina para uso emergencial no tratamento do COVID-19. Em 24 de abril de 2020 emitiram uma declaração de advertência contra o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para pacientes com COVID-19 fora do ambiente hospitalar ou de um ensaio clínico devido ao risco de arritmias induzidas. Em 15 de junho de 2020, devido ao acúmulo de dados negativos, o FDA revogou a autorização de emergência (EUA) para uso de cloroquina ou hidroxicloroquina como potencial tratamento para COVID-19<sup>94,95</sup>.

Outros retrovirais também foram testados como o Lopinavir-ritonavir inibidor da protease do HIV e é indicado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças acima de 2 anos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Em 2004, um estudo

aberto sugeriu que a adição de lopinavir-ritonavir à ribavirina reduziu o risco de resultados clínicos adversos (definidos como síndrome do desconforto respiratório agudo [SDRA] ou morte), bem como a carga viral entre pacientes com SARS<sup>95,96</sup>. Não há dados de ensaios clínicos ou evidências que apoiem o uso de outros inibidores da protease do HIV para tratar o COVID-19.

Em um estudo foi testado o Favilavir/Avifavir ou Avigan que é um medicamento antiviral oral aprovado no Japão para influenza, também usado para infecção pelo vírus Ebola. Em um estudo aberto randomizado realizado na China, 240 pacientes foram randomizados para receber Favipiravir (116 avaliados) ou Arbidol (120 avaliados)<sup>96</sup>. O desfecho primário, definido como a taxa de recuperação clínica no Dia 7, não foi significativamente diferente entre o grupo Favipiravir (71/116) e o grupo Arbidol (62/120) ( $p = 0,1396$ )<sup>96</sup>.

Arbidol é um medicamento anti-influenza direcionado à hemaglutinina viral (HA) e pode efetivamente bloquear a fusão do vírus influenza com sua célula hospedeira. Ele inibiu eficientemente a infecção por SARS-CoV-2 in vitro e, portanto, foi usado no contexto de um ensaio clínico contra o COVID-19. O estudo foi randomizado e envolveu 86 pacientes com doença leve/moderada, 34 foram designados aleatoriamente para receber LPV/r, 35 para arbidol e 17 não receberam medicação antiviral (grupo controle). O desfecho primário foi a taxa de conversão de positiva para negativa de SARS-CoV-2 com RT-PCR. Não houve diferenças entre os dois grupos nos desfechos primários e secundários, nas taxas de antipirese, alívio da tosse ou melhora da TC de tórax nos dias 7 ou 14<sup>97</sup>.

Os mesmos autores concordam que em vez de administrar um único medicamento, a combinação de antivirais com diferentes mecanismos de ação pode ser mais eficaz. O perfil de eventos adversos desses medicamentos não deve ser, no entanto, subestimado<sup>97</sup>.

O tromboembolismo venoso (TEV) e particularmente a embolia pulmonar (EP) surgiram como um risco significativo associado à infecção grave por SARS-CoV-2, que é várias vezes maior em comparação com outras pneumonias virais/síndromes de desconforto respiratório agudo. A incidência relatada atinge 25-27%<sup>52,98</sup>. No estudo foi utilizado a heparina de baixo peso molecular.

Anticoagulantes orais e antagonistas da vitamina K devem ser evitados, pois pode haver interações medicamentosas desconhecidas com terapias de antivirais administrados. Em uma série de casos, a administração de alteplase seguida de

heparina intravenosa em 3 pacientes gravemente enfermos com SDRA levou a uma melhora da relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F), que, no entanto, foi apenas transitória<sup>99</sup>. Outros fibrinolíticos, incluindo defibrotida, estão atualmente sendo avaliados, mas questões de segurança, incluindo sangramento, continuam sendo uma preocupação<sup>99</sup>.

A COVID-19 trouxe ao paciente contaminado algumas particularidades em relação as lesões produzidas em órgãos e sistemas. Em especial para o pulmão a fibrose pulmonar idiopática, aumenta o risco de doença pulmonar grave. Supõe-se que a pandemia aumentará a doença pulmonar fibrótica. Portanto, os antifibróticos disponíveis (nintedanib e pirfenidona) podem ter um papel na terapêutica do SARS-Cov-2<sup>82</sup>.

Outra terapêutica também preconizada para a COVID-19 é a utilização de antagonistas do receptor de interleucina-6 (IL-6). A justificativa por trás do uso de antagonistas do receptor de IL-6 no tratamento da doença associada a SARS-CoV-2 reside na evidência que apóia o papel da síndrome de liberação de citocinas nas manifestações mais graves de COVID-19 e na parte central da IL-6 como uma citocina pró-inflamatória nesta síndrome<sup>100-102</sup>. Alguns protocolos incluem recomendações para o uso de tocilizumabe, outro anticorpo monoclonal IL-6. Dois estudos retrospectivos de 21 e 51 pacientes, respectivamente, em pacientes com SARS-Co-V e SDRA demonstraram algum benefício clínico como adjuvante ao tratamento padrão<sup>100-103</sup>.

Outro estudo de centro único de 154 pacientes com COVID-19 que necessitam de ventilação mecânica avaliaram a eficácia e a segurança do tocilizumabe e o medicamento foi associado a menor mortalidade, apesar da alta ocorrência de infecções<sup>104</sup>. Vários ensaios clínicos randomizados e multicêntricos estão atualmente em andamento para avaliar seu uso como agente único ou em tratamentos combinados.

Atualmente, o uso de antagonistas de IL-6 não está incluído nas diretrizes de tratamento para infecção por SARS-Co-V, pois há falta de dados clínicos robustos a favor ou contra seu uso.

Outra perspectiva é a utilização de anticorpos monoclonais neutralizantes do SARS-CoV-. Esses anticorpos têm como alvo regiões específicas do pico viral, são principalmente do subtipo IgG1 e são caracterizados por meia-vida longa. Isso indica que poderia ser administrado em uma única infusão. No entanto, a biodisponibilidade em tecidos e órgãos afetados pelo COVID-19 permanece desconhecida<sup>105,106</sup>.



O uso dos antiinflamatórios em pacientes com COVID-19 surgiram em março de 2020 com um estudo mostrando que a atividade da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) pode ser aumentada pelo ibuprofeno<sup>107</sup>. No mesmo estudo foi levantada a hipótese de que o aumento da expressão do receptor ECA-2 ligado ao uso de ibuprofeno pode facilitar a infecção por SARS-CoV-2 e que drogas estimulantes de ECA-2, como os AINEs, podem aumentar o risco de sofrer de COVID-19 mais grave.

O uso de AINEs também tem sido implicado no retardo da resolução da inflamação pela inibição das ciclo-oxigenases e está associado à nefrotoxicidade, sangramentos e complicações gastrointestinais<sup>107</sup>.

Corticóides sistêmicos também vem sendo utilizados para o tratamento da COVID-19 com eficácia para a lesão de órgãos inflamatórios em pneumonias virais ainda bem controversa<sup>108</sup>.

Recentemente, um estudo controlado randomizado não cego de pacientes não COVID-19 com SDRA sob ventilação mecânica protetora pulmonar relatou um benefício do tratamento com dexametasona em altas doses (n = 139) em comparação com os cuidados intensivos de rotina (n = 138). Aos 60 dias, 21% dos pacientes do grupo dexametasona e 36% dos pacientes do grupo controle morreram (diferença entre os grupos - 15,3% [- 25,9 a - 4,9];  $p = 0,0047$ ) sem diferenças significativas nos eventos adversos entre os dois grupos<sup>109</sup>.

Uma análise de coorte retrospectiva de pacientes com COVID-19 que desenvolveram SDRA (41,8% dos pacientes) mostrou que o tratamento com metilprednisolona foi associado a um risco reduzido de morte (HR 0,38; IC 95% 0,20–0,72).

O estudo Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY), publicado recentemente, um estudo controlado randomizado de rótulo aberto que comparou dexametasona (6 mg por dia por 10 dias) versus tratamento padrão, encerrou a inscrição precocemente devido a um benefício de mortalidade com dexametasona<sup>110</sup>.

A dexametasona é o primeiro medicamento esteróide conhecido que pode salvar a vida de pacientes gravemente enfermos, e é demonstrado em um ensaio clínico randomizado do Reino Unido que reduziu a taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19. Uma revisão atual recapitula as evidências existentes de possíveis

medicamentos terapêuticos, peptídeos, anticorpos humanizados, plasma convulsivo e vacinação que revelaram potencial no combate às infecções por COVID-19.

Os broncodilatadores certamente devem ser administrados sempre que indicados, mas não devem ser prescritos como tratamento padrão. A sibilância não foi indicada como um sintoma comum da COVID-19<sup>111,112</sup>. Os nebulizadores estão associados à aerossolização, aumentando o risco de transmissão de SARS-CoV-2 e devem ser evitados, especialmente em casos sem benefício baseado em evidências<sup>113</sup>. Diversos fármacos foram testados como conduta terapêutica no contexto da pandemia (ivermectina, nitazoxanida, fluvoxamina, metformina, sabizabulina, vilobelimabe, entre outros) todos eles continuam sob o olhar atento da ciência na busca pelas evidências.

As recomendações de manejo neste tópico são baseadas em diretrizes da Organização Mundial da Saúde, bem como em orientações importantes do National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido, dos National Institutes of Health dos EUA e da Infectious Diseases Society of America e servem de diretriz de conduta para todo mundo.

Em relação a utilização da ventilação mecânica nos pacientes COVID-19 normalmente o procedimento está restrito há um pequeno grupo que desenvolvem a forma mais grave da doença com evolução para SDRA.

O valor da ventilação não invasiva ainda não foi totalmente esclarecido, mas a maioria dos centros COVID-19 usa (pelo menos como um teste) cânula nasal de alto fluxo (CNAF)/ventilação não invasiva com pressão positiva (NIPPV) em SDRA leve a moderada e intubação endotraqueal de reserva e ventilação mecânica obrigatória para pacientes com SDRA mais grave. Embora haja um risco teórico de contaminação para profissionais da saúde e dos pacientes pelo uso de CNAF/NIPPV, há benefícios substanciais principalmente demonstrados em meta-análises anteriores. Há evidências de que o CNAF reduz a taxa de intubação em comparação com a oxigenoterapia convencional, mas também em comparação com a NIPPV na insuficiência respiratória hipoxêmica aguda<sup>114-116</sup>.

Os pacientes com COVID-19 podem apresentar uma dissociação particular entre o grau de hipoxemia e perda de volume pulmonar (complacência) e resposta à pressão expiratória final positiva (PEEP)<sup>116</sup> possivelmente devido ao padrão distinto de “endotelite”, lesão vascular e microangiopatia<sup>117</sup>. No entanto, a COVID-19 também pode induzir hipoxemia refratária e/ou hipercapnia, apesar da estratégia de manejo

ideal (incluindo relaxamento muscular, posição prona e vasodilatadores pulmonares) com subsequente aumento da mortalidade intra-hospitalar.

Para esses pacientes a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) tem sido considerada um importante papel como terapia de resgate na estratégia de tratamento para aumentar a sobrevida.

### *3.1.6.2 Estratégias de Imunização/Vacinas*

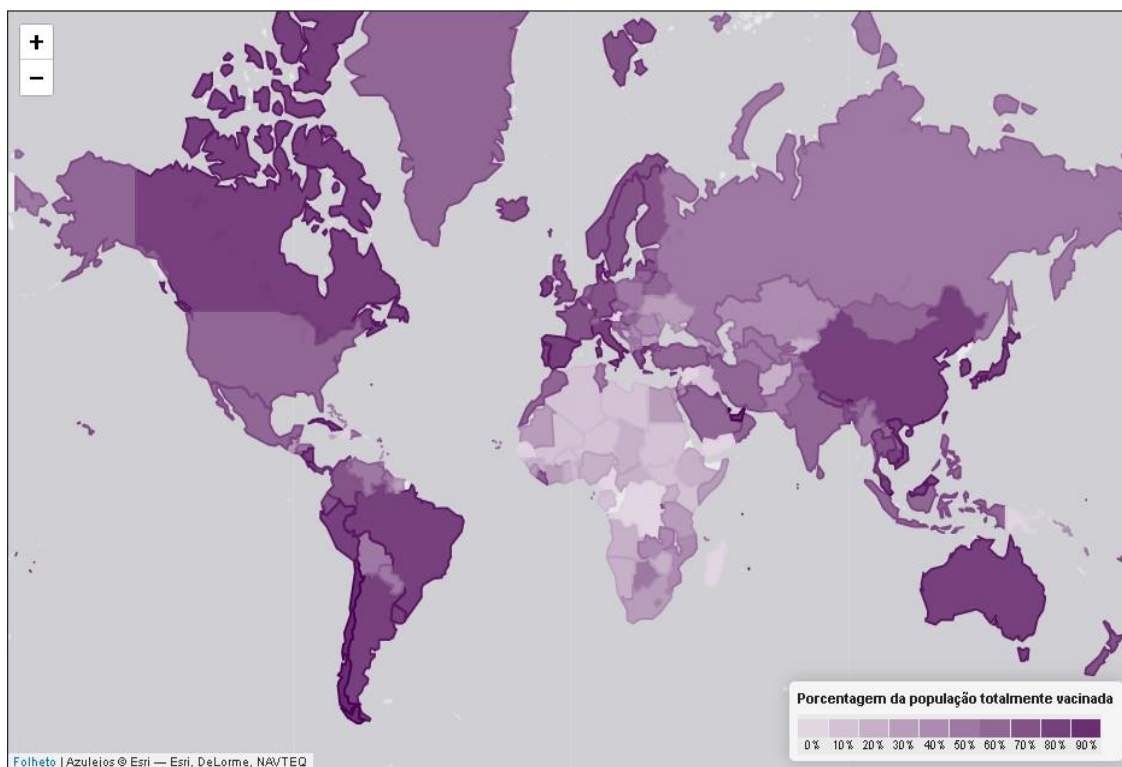
Várias vacinas agora estão disponíveis para proteger as pessoas contra a COVID-19, e mais estão sendo desenvolvidas. Programas de vacinação estão em andamento em muitos países. Cientistas em vários países desenvolveram vacinas para ajudar na proteção contra o vírus. Todas essas vacinas oferecem proteção contra o vírus que causa a COVID-19. Mas isso não significa que sempre funcionarão para todas as pessoas. Mas as vacinas contra a COVID-19 funcionam para a maioria das pessoas<sup>118</sup>.

O ciclo de desenvolvimento de uma produção de vacina contra o SARS-CoV-2 se move de forma rápida, devido ao grande volume de contaminados pelo mundo. Segundo OMS Mais de 200 imunizantes estão sendo pesquisados no planeta 14 já foram aprovados. O que em geral levaria uma década ou mais foi realizado em alguns meses, com a aprovação para uso emergencial em alguns países ainda em 2020<sup>119</sup>.

Hoje, há 50 imunizantes contra a Covid-19 aprovados no planeta. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), existem 91 em fase clínica, ou seja, já estão sendo testados em seres humanos. No estágio anterior, com a pesquisa ainda em laboratório ou usando animais, o número é de 184<sup>119</sup>.

A acelerada campanha de vacinação pelo mundo proporcionou uma intensa busca pela imunização o que tem achatado as curvas epidemiológicas em todo mundo (Figura 04).

Figura 4 – Porcentagem da População totalmente vacinada



Fonte: COVID-19 VACCINE TRACKER. Vaccination rates, approvals e trials by country. Acesso em: 03.02.2023. Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/trials-vaccines-by-country/>

Os países demonstrados na figura são aqueles para os quais WHO relata as taxas de vacinação. Indivíduos que completaram o protocolo inicial de uma vacina aprovada localmente são considerados totalmente vacinados. Os países coloridos de branco são aqueles para os quais as taxas de vacinação não estão disponíveis ou não foram informadas. Essa situação pode ocorrer se um país não tiver iniciado a administração de vacinas ou se os dados sobre a administração de vacinas não estiverem disponíveis ao público.

As vacinas foram gradualmente chegando e se incorporando as rotinas vacinais de todos os países mudando drasticamente o panorama da covid-19 no planeta.

### 3.1.7 Impactos sociais da Covid-19 no Brasil e o enfrentamento a pandemia

Muitos países implementaram uma série de intervenções para reduzir a transmissão do vírus e frear a rápida evolução da pandemia. Na China por exemplo medidas agressivas de “distanciamento social” implementadas em todo o país

incluíram o cancelamento de eventos esportivos e o fechamento de teatros, escolas e empresas. Quem saísse de casa tinha que usar máscara.<sup>120</sup>

Tais medidas incluem o isolamento de casos; o incentivo à higienização das mãos, à adoção de etiqueta respiratória e ao uso de máscaras faciais caseiras; e medidas progressivas de distanciamento social, com o fechamento de escolas e universidades, a proibição de eventos de massa e de aglomerações, a restrição de viagens e transportes públicos, a conscientização da população para que permaneça em casa, até a completa proibição da circulação nas ruas, exceto para a compra de alimentos e medicamentos ou a busca de assistência à saúde<sup>121</sup>.

Essas medidas têm sido implementadas de modo gradual e distinto nos diferentes países, com maior ou menor intensidade, e seus resultados, provavelmente, dependem de aspectos socioeconômicos, culturais, de características dos sistemas políticos e de saúde, bem como dos procedimentos operacionais na sua implementação<sup>122</sup>.

A sustentabilidade e a efetividade destas medidas dependem do estabelecimento de políticas de proteção social e de apoio a populações em situação de vulnerabilidade, que garantam a sobrevivência dos indivíduos e das famílias enquanto perdurem as restrições para o desenvolvimento de atividades econômicas. No Brasil, as imensas desigualdades sociais e regionais, as 66 milhões de pessoas pobres e extremamente pobres, e os apenas 40% da população ocupada formalmente exigiram medidas econômicas urgentes para a garantia de renda mínima aos mais vulneráveis e de proteção ao trabalho dos assalariados, de modo a garantir a adesão de uma relevante parcela da população às medidas de distanciamento social<sup>123</sup>.

O primeiro caso no Brasil foi identificado em 26 de fevereiro de 2020, quando já haviam sido relatados milhares de casos em toda a Europa<sup>123</sup>. Na primeira onda da COVID-19, as unidades de saúde no Brasil começaram a entrar em colapso um mês após a declaração da pandemia, e, até então, as restrições de circulação ainda não eram obrigatórias<sup>124,125</sup>. Isso significa que, a partir do momento em que a COVID-19 foi comunicada à OMS, o Brasil teve um mês e meio para implementar medidas de contenção e pelo menos dois meses para se preparar para o pior cenário.

### 3.1.7.1 O contraste entre os sistemas de saúde Público e Privado no Brasil

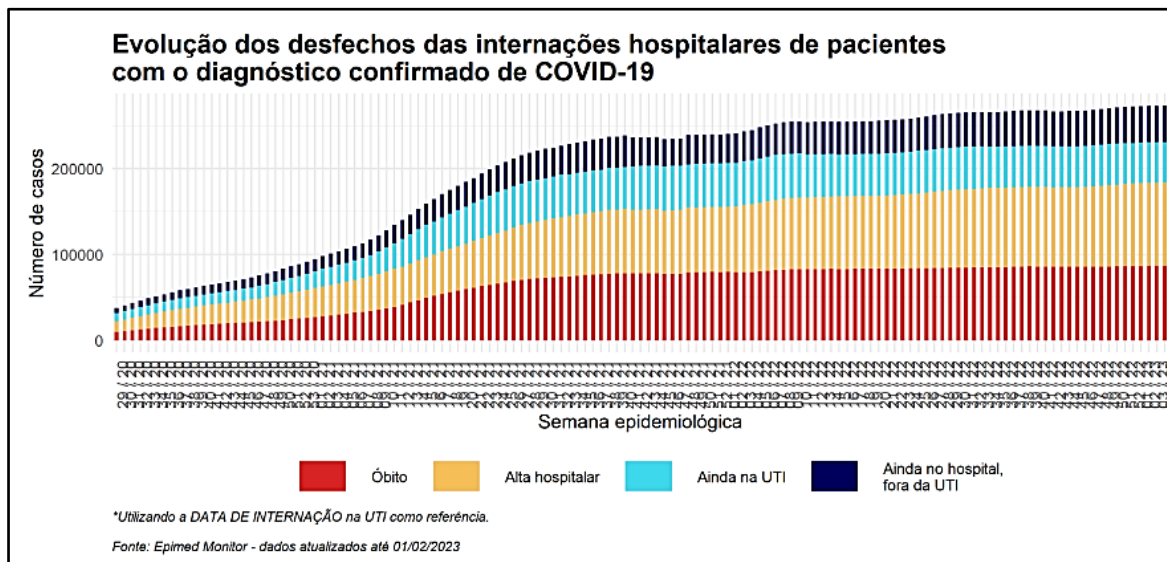
Existem dois tipos de serviços de saúde no Brasil, sendo o principal deles o serviço público, administrado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que cobre todo o território brasileiro e tem acesso a todo e qualquer cidadão brasileiro, sem custos diretos. A outra modalidade é o serviço privado de assistência à saúde, pago individual ou coletivamente e que atua de forma suplementar, sendo regulamentado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). É obrigação legal das operadoras privadas de saúde reembolsar o SUS quando algum de seus usuários for atendido pelo serviço público de saúde para um procedimento coberto pela operadora<sup>126</sup>.

O serviço privado de saúde no Brasil é marcado por restrições e disparidades, tanto no seu funcionamento quanto no seu acesso pela população. Atualmente, 14 empresas detêm 40% do mercado e apenas 2.025% da população tem acesso à assistência privada à saúde. Dessa parcela da população, 70% residem na região Sudeste. Tais disparidades refletem na capacidade de leitos de UTI. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Medicina Intensiva, existem 45.848 leitos de UTI no país, dos quais 22.844 estão disponíveis para pacientes do SUS, correspondendo a uma média de 2,2 leitos totais por 10.000 habitantes, e apenas 1,4 leitos do SUS por 10.000 habitantes. No entanto, esse número é menor em algumas regiões, principalmente nas regiões Norte e Nordeste<sup>127</sup>.

Segundo Associação de Medicina Intensiva do Brasil (AMIB) no período de 1º de março de 2020 a 02 de fevereiro de 2023, foram internados 1.542.264 pacientes com COVID-19, 1.082.115 (70,4%) dos quais no sistema de saúde privado e 460.149 (29,6%) no sistema público de saúde. Os indivíduos do sistema privado de saúde necessitaram de mais suporte ventilatório não invasivo do que os do sistema público de saúde (34,70% vs. 26,80%)<sup>128</sup>.

Isso pode ser explicado pela maior proporção de pacientes com COVID-19 que necessitaram de ventilação mecânica no sistema público de saúde. Os indivíduos do sistema público de saúde também necessitaram de ventilação mecânica por menos tempo quando comparados aos indivíduos do sistema privado (13 dias vs. 15,4 dias), o que possivelmente se deve a uma maior taxa de mortalidade, tanto na UTI (47,9% vs. 26,8%) e intra-hospitalar (50,8% vs. 28,8%)<sup>128</sup>, dados de fevereiro de 2023. (Gráfico 1)

Gráfico 1 – Evolução dos desfechos das internações hospitalares de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19



Fonte: Epimed Monitor – dados atualizados até 01.02.2023. Disponível em: [Gráficos – COVID-19 - COVID-19 - UTIs Brasileiras](#)

Fica claro que o sistema de saúde privado tem uma infraestrutura melhor para o gerenciamento da COVID-19 do que o sistema público de saúde.

### 3.1.7.2 Governabilidade e enfrentamento a Covid-19 no Brasil

No Brasil, os problemas econômicos e sociais agravados pelo surto de COVID-19 não podem ser entendidos separadamente da situação política do país. As políticas públicas de saúde, incluindo isolamento e *lockdown*, só começaram a ser implementadas quando o Governo Federal decidiu que os governos estaduais tinham autonomia para tomar decisões em relação à pandemia. Essa desordem no nível federal é um problema mortal durante uma emergência de saúde pública<sup>129</sup>.

A falta de respostas rápidas para lidar com a pandemia criou um desequilíbrio entre a necessidade de conter o vírus e os interesses políticos, e o discurso de minimizar a gravidade da doença e defender o uso de medicamentos para tratamento precoce sem a devida comprovação científica, evidenciaram o início de uma crise política<sup>130-132</sup>.

Para atender às demandas da população e à pressão da oposição legislativa, o Governo Brasileiro e o Ministério da Economia aprovaram a lei nº 13.982 em abril de 2020, concedendo auxílio emergencial à população de baixa renda<sup>133</sup>. O auxílio – inicialmente de R\$ 600 a R\$ 1.200 por mês (cerca de US\$ 110-220) e depois reduzido para de R\$ 150 a R\$ 375 – impulsionou a economia, mas é insignificante se considerarmos o custo médio de vida no país<sup>134,135</sup>.

Como consequência do desconhecimento da ciência, o país teve seus problemas de saúde pública, econômicos e políticos agravados. A expressão “sem oxigênio, sem vacina, sem governo” aparecia constantemente nas redes sociais e nos noticiários do país. A postura do então presidente foi caracterizada como um discurso anticientífico que negligencia tudo o que contraria sua ideologia e interesses políticos. Essas ações colocaram em risco a vida de milhões de pessoas, bem como as parcerias de cooperação internacional e a democracia do país<sup>135</sup>.

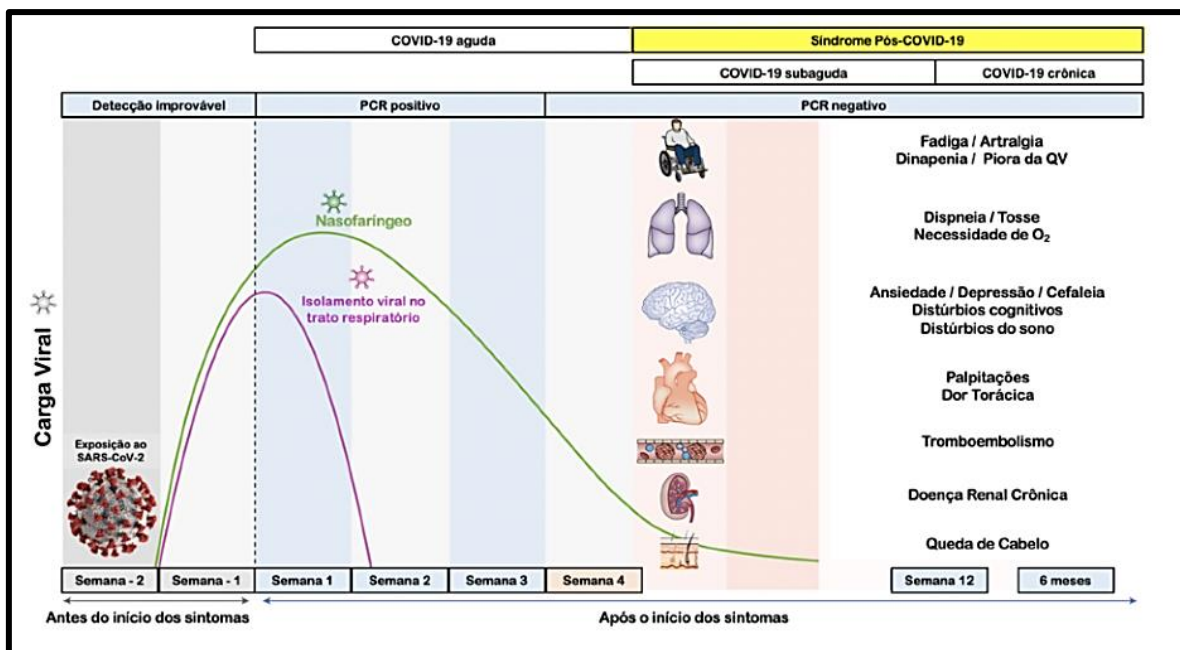
### **3.2 Síndrome do “COVID Longo” ou COVID a longo Prazo”**

#### **3.2.1 Histórico e Definições**

Existem diferentes termos para mencionar os efeitos a longo prazo da COVID-19, sendo estes: “COVID longo”, “Pós-COVID-19”, “Sintomas persistentes da COVID-19”, “Manifestações pós-COVID-19”, “COVID-19 pós-aguda” e “Síndrome pós-COVID-19”. A Síndrome Pós-COVID-19 é definida como a “presença de sintomas persistentes e/ou complicações de longo prazo (>4 semanas) da infecção pelo SARS-CoV-2” O termo COVID longo foi usado pela primeira vez por Perego nas mídias sociais para denotar persistência de sintomas por semanas ou meses após a infecção inicial por SARS-CoV-2 e o termo *long haulers* foi usado por Watson e por Yong<sup>136-139</sup>. (Figura 5)



Figura 5 – Fases da Síndrome Pós-COVID-19

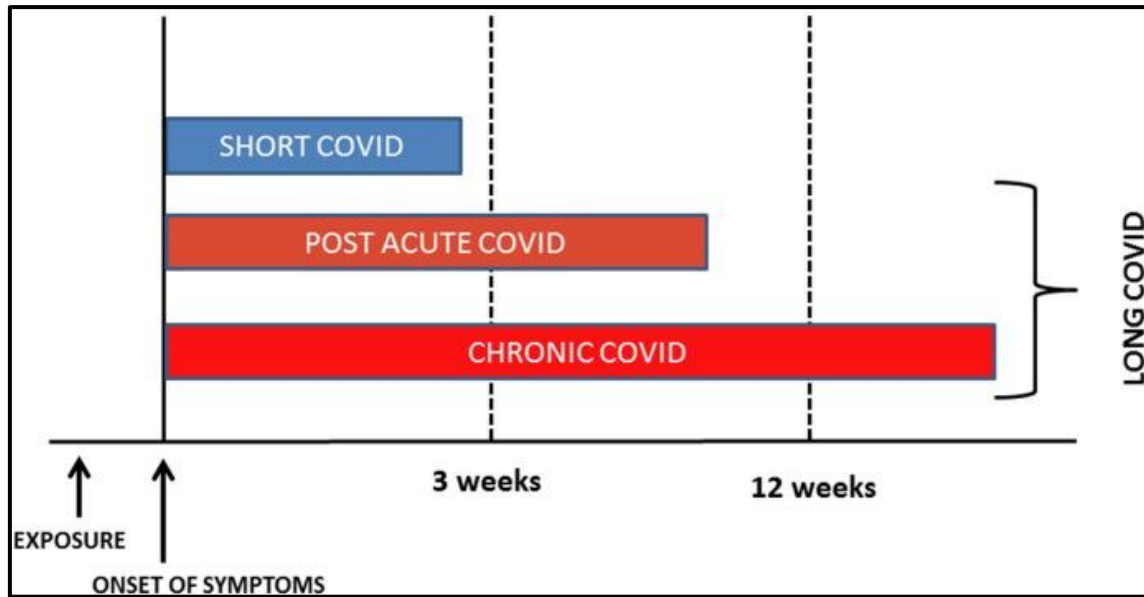


Fonte: Adaptado de NALBANDIÁN, A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

“COVID longo” ou “Síndrome pós-COVID” é um termo usado para descrever a presença de vários sintomas, mesmo semanas ou meses após a aquisição da infecção por SARS-CoV-2, independentemente do status viral<sup>140</sup>. A maioria das pessoas com síndrome pós-COVID tem PCR negativo indicando recuperação microbiológica, ou seja, a síndrome pós-COVID é o intervalo de tempo entre a recuperação microbiológica e a recuperação clínica<sup>141</sup>.

A maioria das pessoas com COVID longo apresenta recuperação bioquímica e radiológica. Dependendo da duração dos sintomas, o pós-COVID ou Longo COVID pode ser dividido em dois estágios - pós-COVID agudo, em que os sintomas se estendem por mais de 3 semanas, mas menos de 12 semanas, e COVID crônico, em que os sintomas se estendem por mais de 12 semanas<sup>142</sup>. (Figura 6)

Figura 6 – Classificação da Covid Longa.



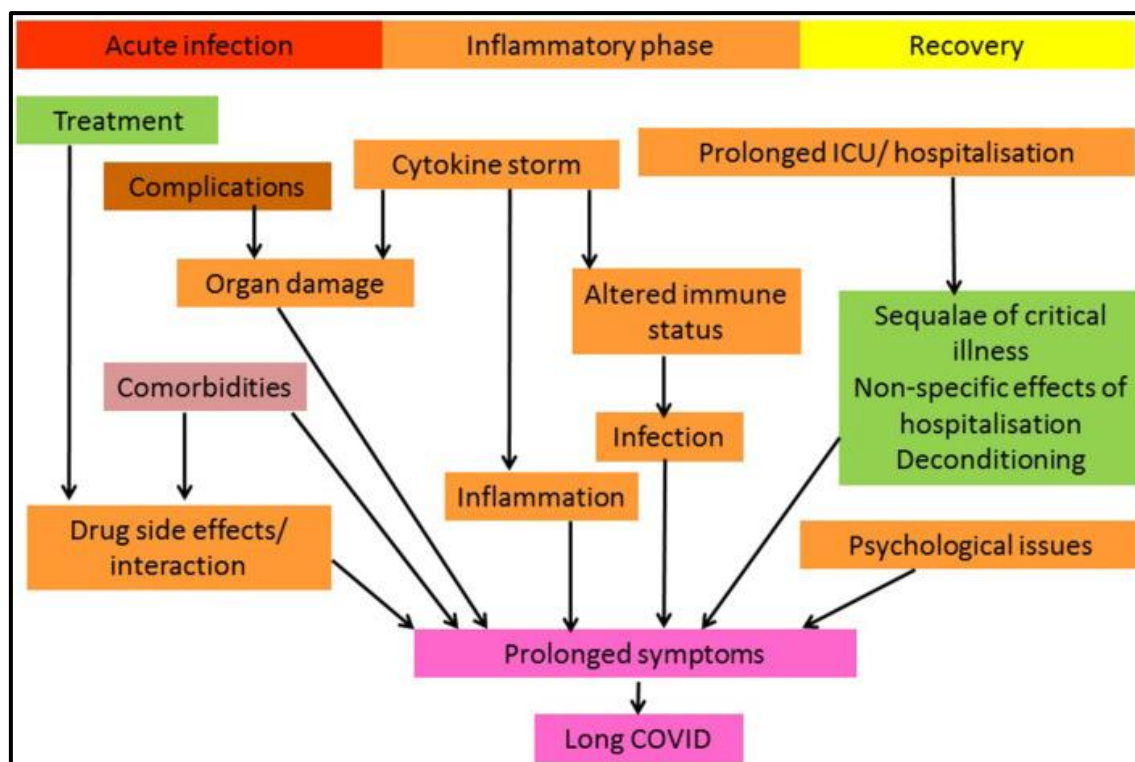
Fonte: Raveendran A.V et al. Long COVID: An overview. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>. Acesso em: 03 de fevereiro 2023.

Assim, entre pessoas infectadas com SARS-CoV-2, é definida a presença de um ou mais sintomas (contínuos ou recidivantes e remitentes; novos ou mesmos sintomas de COVID aguda) mesmo após o período esperado de recuperação clínica, independentemente do mecanismo subjacente como: “síndrome pós COVID” ou “COVID longo”.

### 3.2.2 Fisiopatologia do COVID Longo

O mecanismo da persistência dos sintomas deve ser foco da investigação clínica. A persistência dos sintomas pode estar relacionada a sequela de lesão de órgão, extensão variável da lesão (dano de órgão) e tempo variável necessário para a recuperação de cada sistema de órgão, persistência de inflamação crônica (fase de convalescença) ou resposta imune/geração de anticorpos. A persistência do vírus no organismo, o efeito inespecífico da hospitalização, sequelas de doença crítica, síndrome pós-terapia intensiva, complicações relacionadas à infecção ou complicações relacionadas a comorbidades ou efeitos adversos de medicamentos utilizados<sup>143,144</sup>. (Figura 7)

Figura 7 – Mecanismos relacionados a manutenção dos sintomas no Covid longo



Fonte: Diabetes Metab Syndr. 2021 May-June; 15(3): 869–875.  
doi: [10.1016/j.dsx.2021.04.007](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007)

O impacto social e financeiro no indivíduo recuperado do COVID-19 também contribui para problemas pós-COVID, incluindo problemas psicológico como estresse pós-traumático. A falta de condicionamento físico é outro fator determinante para persistência dos sintomas<sup>145-147</sup>.

Identificar marcadores inflamatórios persistentemente elevados apontam para a persistência crônica da inflamação. Neste contexto vale lembrar que, em qualquer paciente, vários mecanismos podem contribuir para sintomas prolongados de COVID.

### 3.2.3 Persistência dos sintomas clínicos

Os sintomas persistentes comuns em pessoas com “COVID longo” são: fadiga, falta de ar, tosse, dor no peito, palpitações, dor de cabeça, dor nas articulações, mialgia e fraqueza, insônia, formigamento, diarreia, erupção cutânea ou perda de cabelo, equilíbrio e marcha prejudicados, distúrbios neurocognitivos problemas,

incluindo problemas de memória e concentração e piora da qualidade de vida. Em recuperados da COVID-19 é possível encontrar um ou mais destes sintomas<sup>147</sup>.

O relatório do *Survivor Corps* mostra que 26,5% das pessoas com COVID longo apresentaram sintomas dolorosos<sup>148</sup>. Alguns dos sintomas são relatados pela primeira vez 3 a 4 semanas após o início dos sintomas agudos.

Fadiga profunda é um problema comum e um estudo mostrou que em 10 semanas de acompanhamento após a infecção por SARS-CoV-2; mais de 50% das pessoas sofriam de fadiga<sup>149</sup>.

A infecção com SARS-CoV-2 pode levar a várias complicações pulmonares, como tosse crônica, doença pulmonar fibrótica (fibrose pós-COVID ou fibrose pós-SDRA), bronquiectasia e doença vascular pulmonar<sup>150</sup>. A falta de ar crônica pode ser o resultado do envolvimento pulmonar residual, que é conhecido por desaparecer lentamente com o tempo. Infelizmente, muitos pacientes assintomáticos com COVID-19 apresentam envolvimento pulmonar significativo, conforme mostrado nas tomografias computadorizadas. A COVID-19 pode levar à fibrose pulmonar, que pode resultar na persistência da dispneia e na necessidade de oxigênio suplementar.

O sistema cardiovascular também pode ser comprometido em pacientes recuperados de COVID-19. É comum encontrar frequência cardíaca instável e respostas da pressão arterial à atividade, miocardite e pericardite, reserva de fluxo miocárdico prejudicada por lesão microvascular, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias com risco de vida e morte cardíaca súbita. Também podem ocorrer aneurisma da artéria coronária, aneurisma da aorta, aterosclerose acelerada, doença tromboembólica venosa e arterial, incluindo embolia pulmonar com risco de vida<sup>151</sup>.

A presença de SARS-CoV-2 no LCR mostra suas características neuroinvasivas e há possível interrupção da integridade microestrutural e funcional do cérebro em pacientes recuperados de COVID-19. Nesses pacientes é comum: cefaleia, tremores, problemas de atenção e concentração; embotamento cognitivo (névoa cerebral), disfunção nos nervos periféricos; AVC, e problemas de saúde mental como ansiedade, depressão e TEPT são comuns em pessoas com COVID longo. Lesão nervosa periférica (LNP) focal ou multifocal adquirida foi observada naqueles que receberam ventilação prona para SDRA relacionada a COVID. Doença crítica e ventilação mecânica prolongada devido a qualquer causa podem resultar em fraqueza adquirida na UTI, miopatias, neuropatias e delirium<sup>152-156</sup>.

A inflamação pós-COVID pode resultar em vários sintomas. A artralgia inflamatória deve ser diferenciada de outras condições semelhantes, como artrite reumatoide e LES<sup>157</sup>. A infecção grave com SARS-CoV-2 pode resultar em coagulopatia levando a formação de trombose arterial e venosa<sup>158</sup>.

### 3.2.4 Tratamento Paciente com COVID longo

O tratamento de pessoas com COVID longo requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo avaliação, tratamento sintomático, tratamento de problemas subjacentes, fisioterapia, terapia ocupacional e apoio psicológico. Os sintomas persistentes e de menor gravidade como tosse, dor e mialgia podem ser tratados sintomaticamente com paracetamol, antitussígenos e antibióticos orais (se houver suspeita de infecção bacteriana secundária). A etiologia por trás dos sintomas mais graves, como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, deve ser tratada com o rigor que tais condições exige<sup>142</sup>.

A fisioterapia respiratória e a neuro reabilitação são importantes em pacientes com sequelas pulmonares e neuromusculares. Por se tratar de uma doença nova, o conhecimento sobre efeitos a longo prazo e opções de tratamento ainda está evoluindo. O agravamento de comorbidades subjacentes, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares, pode ocorrer em pessoas após a infecção por SARS-CoV-2, exigindo otimização do tratamento.

A frequência e a duração ideais do acompanhamento também não estão claramente definidas. Em pessoas com pneumonia intersticial por COVID-19, nos primeiros 12 meses, são recomendadas 7 interações com profissionais de saúde. Aqueles com sintomas graves e piora progressiva precisam de revisão presencial frequente. Aqueles que desenvolvem piora aguda dos sintomas ou início agudo de novos sintomas devem ser aconselhados a buscar emergência imediatamente. A frequência de acompanhamento deve ser individualizada de acordo com o perfil clínico do paciente<sup>159</sup>.

A persistência crônica de sintomas em pessoas com infecção por SARS-CoV-2 tem impacto social e econômico significativo. À medida que a doença continua a se espalhar, mais pessoas podem precisar de assistência médica em um futuro próximo, o que pode sobrecarregar o sistema de saúde. Diretrizes claras sobre o gerenciamento de COVID-19 prolongado ajudarão a esclarecer a confusão entre os

profissionais de saúde. O acompanhamento de longo prazo de pacientes recuperados de COVID produzirá novas perspectivas para o manejo do “COVID longo” e seu gerenciamento<sup>15</sup>.

### **3.3. Escala PCFS (*Post Covid Functional Scale*)**

#### 3.3.1 Características Gerais

Desde o surto da pandemia do COVID-19, o foco da atenção se concentrou em conter a transmissão e o aumento de pacientes gravemente enfermos em ambientes de cuidados intensivos pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). A partir de abril de 2021, já com 119 milhões de casos confirmados globalmente e 3 milhões de mortes a ênfase envolverá gradualmente também o cuidado pós-agudo de sobreviventes de COVID-19.

O cuidado aos pacientes em fase pós-aguda da doença coronavírus 2019 (COVID-19) será particularmente relevante após ter sido abordado o surgimento de infecções em ambientes de cuidado aos pacientes críticos. É sabido que a infecção com Síndrome Respiratória Aguda Grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pode causar impacto maior no estado físico, cognitivo, mental e social a longo prazo, mesmo em pacientes com apresentação leve da doença<sup>17</sup>.

Considerando a heterogeneidade da COVID-19 em termos clínicos e radiológicos, é fundamental possuir uma ferramenta simples para monitorar a evolução dos sintomas e seu impacto no estado funcional dos pacientes. Um instrumento fácil e reproduzível para identificar quais pacientes sofrem de recuperação lenta ou incompleta auxiliaria a orientar o uso adequado de recursos terapêuticos e a padronizar pesquisas científicas.

A Escala do estado funcional Pós-COVID-19 (*Post-COVID-19 Functional Status Scale - PCFS*), foi recentemente traduzida para o português do Brasil e tem sido excelente estratégia para avaliar limitações após infecção por SARS-COV-2 (ANEXO 1). A escala PCFS abrange toda a extensão dos desfechos funcionais, por estar focada nas limitações de tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho/escola, assim como mudanças no estilo de vida. Esse questionário pode ser auto aplicado (ANEXO 2) ou há possibilidade de utilizar um fluxograma para a sua aplicação<sup>160</sup>. (ANEXO 3).

Concentra-se em aspectos relevantes da vida diária durante o seguimento após a infecção. A escala destina-se a auxiliar usuários a tornarem-se conscientes das limitações funcionais atuais em pacientes com COVID-19, independentemente de ser resultado da infecção específica, e a determinar objetivamente os graus de limitações funcionais. Assim sendo, a escala não pretende substituir outros instrumentos relevantes para mensurar qualidade de vida, fadiga ou dispneia, mas desenvolver um instrumento adicional para avaliar as consequências finais da COVID-19 no estado funcional. Isso ajudará a demarcar as terapias eficientes ou não eficientes para COVID-19 quanto aos desfechos funcionais em contexto experimental, bem como abrir caminho para a assistência em saúde baseada em evidências<sup>160</sup>.

A escala é ordinal, contendo seis níveis que variam de zero (sem sintomas) a cinco (M-Morte), e compreende toda a gama de desfechos funcionais, com foco nas limitações de tarefas e atividades de vida diária, tanto domiciliares quanto laborais/de estudo, bem como as mudanças de estilo de vida. A graduação da escala é intuitiva e pode ser facilmente compreendida por profissionais e pacientes<sup>160</sup>.

### 3.3.2 Momentos da Aplicação da Escala PCFS

O perfil funcional pós-COVID-19 pode ser avaliado: 1) no momento da alta hospitalar, 2) nas primeiras semanas após a alta para monitorar a recuperação, por exemplo, na 4<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas após a alta, e 3) seis meses após o diagnóstico de COVID-19 para avaliar o grau de persistência das limitações funcionais. Assim, fornecer um valor de referência (pré COVID-19) é opcional e permite medir a mudança desse estado. Para mensurar o estado funcional pré-COVID-19, a avaliação deve ser referente a um mês imediatamente anterior à infecção. Enquanto se entrevista o paciente sobre o estado funcional pré-COVID-19, é recomendado realizar diversas perguntas acerca das mudanças nos desfechos funcionais. A avaliação do estado funcional pré-COVID-19 deve preceder a primeira avaliação de estado funcional atual<sup>160</sup>.

### 3.3.3 Como avaliar a escala PCFS

#### 3.3.3.1 *Descrição geral dos graus da escala*

Grau 0 (zero) reflete a ausência de qualquer limitação funcional. Graus 1 e 2 correspondem a quais tarefas/atividades diárias poderiam ser executadas, e essas são definidas como quaisquer atividades que o paciente realiza mensalmente ou mais frequentemente, seja em casa ou no trabalho/estudo. Importante ressaltar que atividades esportivas e sociais estão incluídas<sup>160</sup>.

Especificamente, o Grau 1 é reservado para pacientes que apresentam alguns sintomas, os quais, entretanto, não impedem ou limitam a realização de qualquer atividade diária. Grau 2 é reservado para pacientes que são capazes de executar todas as atividades diárias de forma independente, mas em intensidade menor, às vezes, associada a leves limitações de participação nos papéis sociais. Grau 3 refere-se a limitações funcionais moderadas, que obrigam os pacientes a modificarem estruturalmente as atividades diárias, refletindo na incapacidade em realizar certas atividades, necessitando, portanto, que elas sejam assumidas por outras pessoas<sup>160</sup>.

Esses pacientes podem necessitar de assistência para as Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD), p. ex., a execução de tarefas domésticas básicas, a mobilidade comunitária, a compra de mantimentos ou utensílios essenciais, ou a restrição da participação em papéis sociais usuais.

Grau 4 descreve aqueles pacientes com limitações funcionais graves que necessitam de assistência para as Atividades de Vida Diária (AVD), não necessariamente auxiliadas por profissional certificado. Deve ser indicada a necessidade de assistência em algumas AVD, p.ex., uso do banheiro, realização da rotina de higiene diária e mobilidade funcional. A participação em papéis sociais usuais provavelmente estará restrita. A morte do paciente pode ser registrada como nível M, e é principalmente relevante no contexto de pesquisas clínicas e de controle de qualidade<sup>160</sup>.

### *3.3.3.2 Entrevista Estruturada para a aplicação Escala de Estado Funcional Pós-COVID19*

A entrevista estruturada facilita na classificação objetiva dos pacientes na graduação da escala. As informações serão colhidas diretamente com o paciente e/ou com um amigo próximo ou cuidador (proxy), que esteja familiarizado com a rotina diária do paciente. Se não houver compreensão do paciente para responder a algumas perguntas ou se as respostas forem inconsistentes, pode ser oportuno



entrevistar um cuidador ou parente de forma independente. As perguntas padronizadas abrangem 5 seções correspondentes aos diferentes graus de limitação funcional (Tabela 1)<sup>17</sup>

No entanto, é recomendável fazer perguntas além daquelas estabelecidas, para assegurar que o paciente tenha compreendido o significado da pergunta, e para melhor esclarecer suas respostas. Também recomenda-se adaptar a estratégia de entrevista de acordo com o estado do paciente e suas respostas. Perguntas abertas podem ser uma ótima maneira de iniciar a entrevista, durante a qual podem ser obtidas informações importantes que serão úteis para classificar os pacientes. Posteriormente, perguntas mais direcionadas ou até mesmo perguntas objetivas podem ajudar a fazer uma clara distinção entre os graus adjacentes.

### 3.3.4 Validação da escala PCFS

A PCFS (Post-COVID-19 Functional Status Scale)<sup>17</sup>. Ela é uma variação da escala Post-VTE Functional Status (PVFS)<sup>15</sup>, que avalia limitações funcionais pós tromboembolismo venoso. A PCFS trata-se de uma escala validade interna pelo trabalho de Machado et al intitulado "Construção da validação da Escala de Status Funcional Pós-Covid-19 em indivíduos adultos com Covid-19" publicado em 2021<sup>17</sup>. E adaptação transcultural e propriedades de medição da versão em português do Brasil pelo trabalho de de Facio et al, 2023.<sup>161</sup>

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Este é um estudo observacional do tipo coorte ambispectiva, quantitativo e longitudinal. Foram avaliados 80 indivíduos, com diagnóstico clínico de COVID-19 (CID – B34.2), que passaram por internamento hospitalar em UTI e receberam alta como recuperados no período de setembro de 2021 a junho de 2022.

## **4.2 Local da Pesquisa**

O estudo foi realizado em dois centros de tratamento para pacientes recuperados de COVID-19, um com perfil público e outro privado.

## **4.3 Seleção dos Participantes**

A população do estudo foi composta por indivíduos com diagnóstico clínico de COVID-19 (CID – B34.2) que passaram por internamento hospitalar e receberam alta como recuperados no período de setembro de 2021 a junho de 2022 e que preencherem os critérios de inclusão no estudo. No total foram avaliados 80 indivíduos.

### **4.3.1 Critérios de Inclusão**

Os critérios de inclusão foram: idade  $\geq$  18 anos no momento do internamento hospitalar com Reação da Transcriptase Reversa seguida pela reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) positivo, Tomografia Computadorizada (TC), D-dímero e PCR realizada na admissão. Todos os inclusos no estudo concordaram com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **4.3.2 Critérios de Exclusão**

Como critério de exclusão adotamos: transtornos psiquiátricos, neurológicos ou cognitivos diagnosticados; problemas ortopédicos graves com grande impacto nas atividades diárias e no perfil funcional (fraturas, amputações, próteses) prévio ao diagnóstico de COVID-19.

## **4.4. Aspectos Éticos da Pesquisa**

Este trabalho foi executado de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Inicialmente, o projeto foi encaminhado para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade Adventista da Bahia e teve o parecer de

Aprovado com CAAE: 47639921.6.0000.0042. (ANEXO 4). Para participação na pesquisa foi necessária assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo voluntário (APÊNDICE 1). Todos os voluntários receberam as informações sobre a pesquisa, momento no qual foram explícitos os riscos e os benefícios que o trabalho poderia gerar segundo a resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/12.

#### **4.5 Data de Recrutamento**

Os participantes deste trabalho foram recrutados e avaliados no período entre setembro de 2021 a junho de 2022.

#### **4.6 Cálculo do Tamanho Amostral**

Com base no poder estatístico de 80% e um alfa de 5%, para avaliar os biomarcadores de gravidade que impactam na capacidade funcional no Covid longo, utilizamos a variável D-dímero, admitindo um desvio padrão de 510mg/L<sup>162</sup>. O tamanho amostral foi estimado em um total de 68 indivíduos, desta forma para evitar um erro do tipo  $\alpha$  a amostra foi extrapolada para 80 participantes.

#### **4.7 Coleta de Dados**

##### **4.7.1 Composição da Amostra**

O convite para participar do estudo foi feito por dois membros auxiliares da equipe de pesquisa, que foram instruídos acerca dos biomarcadores de gravidade que deveriam ser coletados e registrados (fase intra-hospitalar) e para a aplicação da escala PCFS dos recuperados da COVID-19. A amostra foi composta por participantes em dois centros de tratamento de recuperados com perfis diferentes que aguardavam atendimento multidisciplinar nas referidas instituições. Neste primeiro momento, verbalmente, esclarecia-se que se tratava de uma pesquisa, com participação voluntária, e necessidade de responder um questionário/escala.

#### 4.7.2 Assinatura do TCLE.

Os indivíduos que demonstraram interesse em participar da pesquisa foram abordados individualmente para maiores esclarecimentos sobre o motivo da pesquisa e os procedimentos que seriam realizados. O TCLE foi primeiramente explicado e entregue para leitura. Os voluntários que aceitaram participar do trabalho forneceram seus dados de identificação e assinaram o TCLE, em duas vias, sendo que uma via ficava com o participante e a outra foi arquivada pelo pesquisador.

#### 4.7.3 Coleta dos Biomarcadores de Gravidade Intra Hospitalar (primeira fase da coleta)

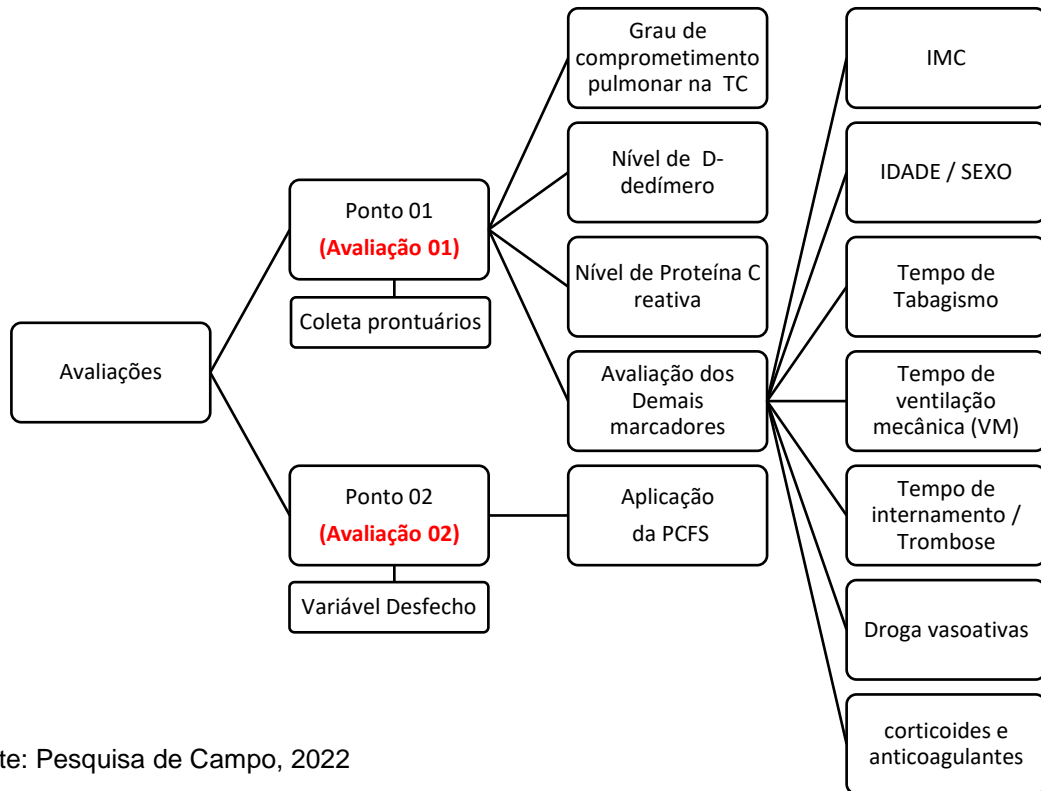
As coletas foram realizadas em dois momentos distintos da avaliação. O primeiro momento se deu na fase de internamento hospitalar com avaliação das variáveis preditoras: RT-PCR positivo, TC, D-dímero e PCR realizada na admissão e registrada nos exames dos participantes. Também foram incluídas as variáveis IMC, idade, tabagismo, tempo de tabagismo, ventilação mecânica (VM), tempo de VM, tempo de internamento, trombose, uso de droga vasoativa, de anticoagulantes e de corticoides. Coletados a partir de dados secundários extraídos dos prontuários clínicos dos pacientes.

#### 4.7.4 Avaliação da Funcionalidade pela Escala PCFS na fase pós alta (segunda fase da coleta)

O segundo momento da avaliação ocorreu em um período de até 06 meses após a alta hospitalar, para avaliação do perfil funcional, através da escala PCFS.

A avaliação das variáveis preditoras ocorreu mediante coleta de dados primários em prontuários clínicos com registro dos exames admissionais do período de internamento hospitalar, coletados nos centros de tratamento. A coleta de dados clínicos e aplicação das avaliações nos indivíduos participantes da pesquisa foram realizadas por dois profissionais treinados previamente, sem participação direta do pesquisador principal. Todos os momentos da avaliação estão sumarizados abaixo (Figura 8).

Figura 8 – Fluxograma representativo das etapas utilizadas para as avaliações



Fonte: Pesquisa de Campo, 2022

#### 4.7.5 Variáveis Predictoras

Os níveis de D-dímero e de PCR são provas séricas laboratoriais coletadas através de punção venosa, que foram realizadas no momento da admissão do paciente no hospital como parte da avaliação clínica. Os resultados constantes e protocolados em prontuário foram utilizados como parte integrante desse trabalho de pesquisa no momento da admissão hospitalar. D-dímero elevado está associado ao aumento da mortalidade e ao COVID-19 grave, cujo ponto de corte é  $> 500$  mg/L. A PCR está associada a pior desfecho composto e risco aumentado de COVID-19, tendo sido utilizado o ponto de corte  $\geq 10$  mg/L<sup>163</sup>.

Para a avaliação do comprometimento pulmonar foi realizado uma investigação a partir do percentual de área acometida por imagens compatíveis com COVID, na tomografia computadorizada de toráx, de acordo com o laudo emitido pelo radiologista.

#### 4.7.6 Variável Desfecho

Para a avaliação da variável desfecho perfil funcional, foi utilizada a escala PCFS, uma escala ordinal, contendo seis níveis que variam de zero (sem sintomas) a cinco (M-Morte), e compreende toda a gama de desfechos funcionais, com foco nas limitações de tarefas e atividades de vida diária, tanto domiciliares quanto laborais/de estudo, bem como as mudanças de estilo de vida. A graduação da escala é intuitiva e pode ser facilmente compreendida por profissionais e pacientes (Tabela 1). Para o estudo não foi incluído o quinto nível (morte), já que a pesquisa foi realizada com os próprios pacientes.

Desta forma, os participantes foram alocados em dois grupos, baseado na graduação da escala PCFS. O primeiro grupo foi composto por indivíduos que não apresentaram nenhuma limitação funcional (grau 0 na PCFS) e o segundo grupo com limitação (os graus 1, 2, 3 e 4). Qualquer paciente que apresentar graus > 0, neste estudo, estão classificados no grupo com limitação.

Tabela 1: A escala de estado funcional pós-covid-19 (PCFS).

<b>Graus da escala PCFS + Descrição estruturada</b>		<b>Seção da entrevista</b>
<b>0</b>	<b>Nenhuma limitação Funcional</b> Sem sintomas, dor, depressão	Checklist de Sintomas
<b>1</b>	<b>Limitações Funcionais Muito Leves</b> Todas as tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho podem ser realizadas com a mesma intensidade, apesar de alguns sintomas, dor, depressão ou ansiedade.	Checklist de Sintomas
<b>2</b>	<b>Limitações Funcionais Leves</b> Tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho podem ser realizadas em menor intensidade ou são ocasionalmente evitadas devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.	Participação em papéis sociais usuais (todas as tarefas/atividades diárias são executadas de forma independente, mesmo que ocasionalmente seja necessário adaptar o tempo ou frequência de execução)

<b>3</b>	<b>Limitações Funcionais Moderadas</b> Tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho foram modificados estruturalmente (reduzidas) devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.	AVD instrumentais; participação em papéis sociais usuais (incapacidade de executar certas tarefas/atividades, que são assumidas por outras pessoas)
<b>4</b>	<b>Limitações Funcionais Graves</b> Necessário assistência para as Atividades de Vida Diária (AVD), devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade: requer atenção de cuidadores.	Assistência constante; AVD Básicas; AVD Instrumentais; Participação em papéis sociais usuais
<b>M</b>	<b>Morte</b>	-

Fonte: <https://osf.io/tgwe3/>

## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características de linha de base são relatadas como taxas com porcentagens para variáveis categóricas e médias  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) [IQR] para variáveis contínuas. Usamos testes de igualdade de médias (teste t) onde a normalidade foi confirmada, teste de igualdade de medianas (Mann-Whitney) quando a normalidade não foi confirmada e testes de qui-quadrado para as variáveis qualitativas. A simetria dos dados foi analisada por meio do teste de Shapiro-Wilk.

### 5.1 Análise Estatística

Para as análises das hipóteses, temos H<sub>0</sub>, quando não há diferença entre as variáveis no grupo sem nenhuma limitação e com limitação, já para H<sub>a</sub>, existe diferença entre os dois grupos. Para o teste de Qui-quadrado, em H<sub>0</sub> - não existe associação entre as duas variáveis, ou seja, são independentes e H<sub>a</sub> - existe associação entre as duas variáveis, ou seja, são dependentes.

Na estatística inferencial, avaliamos através dos testes paramétricos de igualdade de médias, ou não paramétricos de igualdade de medianas nas variáveis quantitativas, comparando os grupos pelo fator dependente, perfil funcional (PCFS).

Ainda utilizando o perfil funcional como resposta, foi realizada uma regressão logística com as variáveis que se demonstraram significativas na análise inferencial: D-dímero, tempo de tabagismo, PCR, droga vasoativa (DVA) e IMC, para determinar se a presença de limitação funcional pode ser prevista quando avaliadas em conjunto e individualmente. O modelo proposto utilizado segue a baixo:

**Modelo 1:**

$$\ln\left(\frac{\pi_i}{1-\pi_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 DDimero_i + \beta_2 ttabacco_i + \beta_3 PCR_i + \beta_4 DVA_i + \beta_5 IMC_i$$

Foram considerados significantes todos os resultados com nível descritivo menor que 5% (valor de  $p < 0,05$ ), tendo como intervalo de confiança de 95% (CIs). Todas as tabelas foram produzidas na excel 2019 e os testes estatísticos foram executados no software IBM SPSS V26.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Demografia de base e características clínicas

A demografia de base e as características clínicas são mostradas na Tabela 2. Um total de 80 pacientes, sendo 46 (57,5%) do sexo feminino, a média de idade de  $52,3 \pm 14,5$  anos. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: com limitação 64 (80%) e sem nenhuma limitação 16 (20%) de acordo com a escala PCFS. A média do IMC nos indivíduos foi de  $27,5 \pm 4,4$  Kg/m<sup>2</sup>. (Tabela 2).



Tabela 2: Variáveis demográficas e características clínicas de indivíduos pós-COVID

<b>VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>	
<b>Idade (anos)</b>	52,3 ± 14,5
<b>Sexo</b>	
Feminino	57,5 %
<b>IMC</b>	27,5 ± 4,4
<b>Tabagismo</b>	
Sim	20,0 %
Não	80,0 %
<b>Tempo de Internamento (dias)</b>	12,0 (7,0 - 18,0)
<b>Momento da coleta pós-alta (meses)</b>	3,88 ± 1,57
<b>D-dímero (mg/L)</b>	606,0 (342,0 - 1210,0)
<b>Proteína C - Reativa (PCR) (mg/L)</b>	9,0 (1,5 - 66,8)
<b>Comprometimento pulmonar (TC) (%)</b>	50,0 (40,0 - 67,5)
<b>Tempo de tabagismo (em anos)</b>	26,8 ± 11,2
<b>Trombose</b>	
Sim	12,5 %
Não	87,5 %
<b>Necessitou de ventilação mecânica (VM)</b>	
Sim	48,8 %
Não	51,2 %
<b>Tempo de ventilação (dias)</b>	10,0 (6,0 - 16,0)
<b>Uso de droga vasoativa (DVA)</b>	
Sim	12,5 %
Não	87,5 %
<b>Uso de anticoagulante</b>	
Sim	61,2 %
Não	38,8 %
<b>Uso de corticoides</b>	
Sim	85,0 %

Não	15,0 %
<b>Perfil funcional</b>	
Sem limitação (grau 0)	16 (20,0 %)
Com limitação (graus 1, 2, 3 e 4)	64 (80,0 %)

Fonte: Pesquisa de campo 2021-2022.

Na estatística inferencial, em relação ao perfil funcional, o Tempo de tabagismo (12 vs 28 anos,  $p=0,041$ ), IMC (25 vs 28 Kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,036$ ) e idade (43 vs 54 anos  $p=0,008$ ) foram maiores no grupo com limitação. Também as variáveis D-dímero (421 vs 788 mg/L  $p=0,012$ ) e PCR (2 vs 12mg/L,  $p=0,047$ ), apresentam medianas significativamente superiores no grupo com limitação. As demais variáveis não apresentaram diferenças significativas. (Tabela 3)

Tabela 3: Relação dos marcadores intra-hospitalares de gravidade com o perfil funcional em indivíduos pós-COVID-19.

<b>Relação dos marcadores de gravidade com o perfil funcional</b>			
<b>Marcador de gravidade</b>	<b>Grupo sem limitação (16)</b>	<b>Grupo com limitação (64)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Tempo de Internamento (dias)</b>	11,0 (6,3 - 16,5)	12,0 (8,0 - 21,0)	0,233 <sup>#</sup>
<b>Grau de comprometimento pulmonar (TC) (%)</b>	45,0 (36,3 - 50,0)	50,0 (40,0 - 70,0)	0,165 <sup>#</sup>
<b>Tempo de Tabagismo (anos)</b>	12,0 ± 0,0	28,9 ± 10,3	<b>0,041<sup>*</sup></b>
<b>Índice de massa corporal(Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,6 ± 4,5	28,2 ± 4,3	<b>0,036<sup>*</sup></b>
<b>Idade (anos)</b>	43,8 ± 15,7	54,4 ± 13,5	<b>0,008<sup>*</sup></b>
<b>Desenvolvimento de trombose</b>			
<b>(sim)</b>	0 (0%)	10 (15,6%)	0,091 <sup>+</sup>

<b>D-dímero (mg/L)</b>	421 (213 – 642)	788 (361 – 1760)	<b>0,012<sup>#</sup></b>
<b>PCR (mg/L)</b>	2,0 (5,0 -23,0)	12,0 (1,7 – 67,0)	<b>0,047<sup>#</sup></b>
<b>Necessidade de ventilação manual</b>			
<b>(sim)</b>	6 (37,5%)	33 (51,6%)	0,314 <sup>+</sup>
<b>IRCA</b>			
<b>(sim)</b>	1 (6,3%)	6 (9,4%)	0,692 <sup>+</sup>
<b>DVA</b>			
<b>(sim)</b>	0 (0%)	10 (15,6%)	0,09 <sup>+</sup>
<b>Uso de anticoagulante</b>			
<b>(sim)</b>	9 (56,3%)	40 (62,5%)	0,646 <sup>+</sup>
<b>Uso de corticoides</b>			
<b>(sim)</b>	14 (87,5%)	54 (84,4%)	0,754 <sup>+</sup>

---

# Mann Whitney, \* Teste t student, +Qui-quadrado.

Na regressão logística seguindo o modelo global apresentado na seção anterior para as variáveis D-dímero, tempo de tabagismo, PCR, Droga vaso-ativa (DVA) e IMC, são apresentadas as estimativas dos parâmetros encontrados na (Tabela 4).

Tabela 4: Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>OR (95 C.I)</b>	
<b>D-dímero</b>	0,002	0,047	1,002	1,000	1,004
<b>Proteína C Reativa</b>	-0,003	0,658	0,997	0,986	1,009
<b>Tempo de Tabagismo (anos)</b>	0,016	0,720	1,017	0,929	1,112
<b>Droga Vasoativa</b>	21,681	0,998	2604761108	0,000	-
<b>IMC</b>	0,162	0,041	1,176	1,007	1,373

Pelo teste de Omnibus este modelo global mostrou-se significativo ( $p = <0,026$ ) concordando com a hipótese alternativa. Ao analisarmos as variáveis individualmente, notamos que as variáveis D-dímero e IMC permanecem como preditoras de pior perfil funcional

Assim, podemos afirmar que para cada aumento de uma unidade na variável independente D-Dímero (esta variável pode ir de 155 até 5.294) a chance de ter alguma limitação aumenta 0,2%, sendo que se o D-Dímero crescer de 100 unidades, a chance de ter alguma limitação crescerá em 20%. Já para o IMC, podemos afirmar que para cada aumento de uma unidade na variável independente, a chance de ter alguma limitação aumenta num fator de 1,176 ou em outras palavras, cresce de 17,6%.

## 7 DISCUSSÃO

Neste estudo de coorte ambispectiva, avaliamos pacientes diagnosticados e internados em UTI por COVID-19, em um período de até 6 meses pós internamento, avaliados através da escala PCFS. Na comparação mediante análise inferencial entre a PCFS e os marcadores de gravidade, encontramos cinco marcadores que podem influenciar no perfil funcional, sendo eles: idade, tempo de tabagismo, PCR, D-dímero e IMC.

Porém, quando realizada regressão logística, avaliando de forma independente, apenas as variáveis D-dímero e IMC permanecem como preditoras à limitação funcional. Sabe-se que a obesidade é importante fator de risco para desenvolver Covid-19, com 46% mais chances quando comparados a indivíduos não obesos<sup>162,163</sup>. Além disto, ser obeso aumenta a prevalência de Covid-19 grave em hospitalização, tendo cerca de 74% mais chances de serem internados em UTI e 66% de usarem VM<sup>163</sup>.

O aumento da mortalidade e complicações respiratórias em período de internamento por Covid-19 também está relacionado à obesidade<sup>164</sup>, com aumento de 48% nas mortes<sup>162</sup>. Neste estudo não só foi encontrada uma associação entre o grupo com limitação funcional e obesidade, como também se estabeleceu a magnitude dessa associação com um acréscimo de 17,6% de chances de limitação funcional para cada aumento de 1kg/m<sup>2</sup> no IMC.

Além disso, obesidade influencia também no tempo de internamento. Em um estudo<sup>164</sup> que acompanhou pacientes com COVID-19 por 01, 04 e 12 semanas após o início da doença demonstrou que pacientes com a doença crítica durante o período hospitalar tinham IMC significativamente maior, quando comparados aos casos leves ou moderados. Também os participantes com doença grave/crítica em período de internamento tinham IMC mais alto (obesos) e se recuperaram 38% mais lentamente do que os de peso normal. Esses dados em conjunto, corroboram a suposição de influência deste fator em impactos funcionais também a longo prazo.

No cenário dos biomarcadores, vale ainda ressaltar o papel do D-dímero que no presente estudo está correlacionado com a PCFS, chamando atenção que cada aumento de uma unidade nesta variável independente, a chance de ter alguma limitação aumenta 0,2%, ou seja, se o D-Dímero crescer de 100 unidades, a chance de ter alguma limitação crescerá em 20%.

Outros estudos também avaliaram “como os biomarcadores clínicos de gravidade podem influenciar nas limitações funcionais”. Uma metanálise<sup>165</sup> através de 13 estudos, analisou a associação dos biomarcadores na gravidade da COVID-19, demonstrando que a PCR elevada estava associada a um maior risco de COVID-19 grave e necessidade de cuidados intensivos. Outro estudo<sup>167</sup> que acompanhou pacientes que receberam alta de COVID-19 nos meses 1º, 2º, 6º e 12º após internamento, sendo demonstrado que os níveis de D-dímero e PCR eram maiores no acompanhamento da síndrome pós COVID-19, entretanto com diminuição no 12º mês

Esse dado é reforçado por Mandal S. et al<sup>168</sup> que também acompanhou o período pós internamento, quatro a seis semanas pós alta, observou-se que apesar das anormalidades significativas na alta, os níveis tanto de PCR quanto de D-dímero estavam diminuindo ao longo do tempo. Contrariamente a estes estudos, não encontramos no nosso estudo significância estatística no impacto da PCR em limitações funcionais na síndrome pós-covid-19.

Como sequelas pós-COVID-19, uma metanálise<sup>169</sup> demonstrou que 58% dos 4828 pacientes incluídos na pesquisa relataram uma piora na qualidade de vida quando avaliados pelo questionário EQ-5D-5L. Onde 36% tinham problemas na mobilidade e 28% em suas atividades habituais. Também, uma revisão escopo<sup>170</sup> encontrou a mobilidade e as atividades habituais reduzidas em 15% e 54%, respectivamente. Em outro estudo realizado no Brasil<sup>171</sup> com 439 pacientes, encontrou que a mobilidade estava reduzida em 32% e as atividades habituais foram afetadas em 38%. Sendo que 50,1% (178/357) dos indivíduos com COVID Longo relataram uma condição pior de saúde, quando relacionado ao período anterior à doença aguda. Estes estados piores na condição de saúde, pós doença aguda nos remete a diminuição de qualidade de vida. No nosso estudo não foi analisada especificamente esse marcador, embora as alterações no perfil funcional podem contribuir com a piora da qualidade de vida destes indivíduos<sup>172</sup>.

A alteração na qualidade de vida pode impactar em mudanças funcionais nos pacientes com COVID longo. Para avaliar as limitações funcionais decorrentes da covid-19, foi criada a escala PCFS, que vem sendo usada em diversos países em muitos trabalhos<sup>156,173-178</sup>. Ela reflete limitações nas atividades e o nível de atividade física diária<sup>173</sup>, e é adequada para avaliar os impactos físicos da covid-19 em uma população<sup>174</sup>. Um estudo<sup>177</sup> encontrou que pacientes com PCFS graus 3-4 apresentavam mais fadiga e pior desempenho funcional quando comparados aos do grau 0.

Além do D-dímero e da PCR, o comprometimento pulmonar, analisado pela TC, aumenta com a gravidade aguda da COVID-19 e está relacionado com uma função pulmonar prejudicada no período pós-agudo<sup>179</sup>. Alguns locais têm quantificado o comprometimento parenquimatoso em extensão leve (< 25% de parênquima pulmonar acometido), moderada (entre 25–50% de parênquima acometido) e acentuada (> 50% de parênquima acometido) ou de acordo com o grau de aeração pulmonar<sup>178-182</sup>. Em nosso estudo não foi encontrada significância estatística para o

comprometimento pulmonar avaliado pela TC na amostra no período pós COVID-19 em relação ao perfil funcional avaliado pela PCFS.

Cho JL et al<sup>182</sup> demonstraram que pacientes que foram internados na UTI em comparação aos que apenas foram hospitalizados tiveram uma capacidade pulmonar total, difusão de monóxido de carbono e volume residual menores. Além destes componentes, a opacidade regional em vidro fosco persiste por meses após a infecção em sobreviventes de doença grave. Foi encontrada uma porcentagem média do pulmão total afetado por aprisionamento aéreo de 34,6% em pacientes UTI. Por outro lado, em relação aos prejuízos funcionais no pós-COVID ou COVID longo analisados a partir da escala PCFS, estudos não encontraram associação significativa que o comprometimento pulmonar influencie nas limitações funcionais, corroborando com os achados da nossa pesquisa<sup>174,183</sup>.

Mesmo não havendo comprometimento pulmonar em pacientes recuperados de COVID-19, indivíduos que sobrevivem ao internamento em UTI podem apresentar declínio na atividade física, especialmente para cuidados habituais e atividades diárias<sup>184</sup>. Complicações como dor, fadiga, fraqueza muscular e lentidão física também estão associadas ao tempo de internamento<sup>170,185</sup>. Do mesmo modo outro estudo com 444 pacientes, utilizando a escala PCFS, afirma que a maioria dos indivíduos participantes da amostra (63,1%) apresentaram uma limitação trivial nas atividades funcionais após a recuperação da COVID-19 e alta hospitalar<sup>186</sup>.

O perfil funcional diminuído medido com a escala PCFS teve maior índice em pacientes internados na UTI, em comparação com pacientes que foram internados, mas não precisaram de tratamentos intensivos (81,3% vs 40,4%,  $P < 0,001$ ). Bem como a limitação funcional em sua vida cotidiana respectivamente (grau 2-4 na PCFS). Sintomas presentes após internação como astenia, foram os mais relatados pelos pacientes<sup>187-188</sup>. Sobre as repercussões do internamento em UTI a longo prazo, não foi encontrada diferença significativa na nossa pesquisa.

Outras variáveis clínicas também foram avaliadas na nossa pesquisa, como: o impacto do uso corticoide e as limitações funcionais em período pós COVID-19, não sendo encontrada associação entre tais variáveis no nosso estudo. Contudo, sabe-se que durante o período de internamento hospitalar o uso de corticoides foi recomendado pela OMS, por meio de dados sugerindo que os corticoides melhoram a sobrevida destes indivíduos diminuindo a taxa de mortalidade<sup>189</sup>. Uma revisão sistemática sugere que existe evidência moderada que o uso de corticosteroides

sistêmicos provavelmente reduz ligeiramente a mortalidade por todas as causas em pessoas hospitalizadas devido ao COVID-19 sintomático<sup>190</sup>.

No nosso estudo não foi avaliado a mortalidade, uma vez que não fazia parte dos objetivos deste trabalho. Mas essa associação também pode ser reforçada por uma meta-análise prospectiva<sup>191</sup> de 7 ensaios clínicos randomizados incluindo 1.703 pacientes críticos por covid-19, a administração de corticoides foi associada a menor mortalidade por todas as causas em 28 dias após a randomização. Além disso, em pacientes com comprometimentos respiratórios, a necessidade de VM foi menor em pacientes tratados com corticoides<sup>193</sup>.

Além do uso de corticoides, foi analisado também como biomarcador de gravidade o uso de anticoagulantes no período de internamento por covid-19 e a relação com alterações funcionais pós alta hospitalar. Segundo uma revisão sistemática<sup>192</sup>, não há indicação de anticoagulação empírica em dose total em pacientes com doença de COVID-19, a menos que tenha sido documentada trombose clínica ou tromboembolismo, ou haja outra indicação clássica para seu uso.

É importante ressaltar que a anticoagulação profilática de dose intermediária versus dose padrão não afetou as limitações funcionais de indivíduos recuperados de covid-19, de acordo com um estudo utilizando a escala PCFS<sup>193</sup>. Contudo, para pacientes hospitalizados, a OMS sugere o uso de baixas doses de anticoagulantes para prevenir a formação de coágulos sanguíneos. É importante ressaltar que as diretrizes são um documento vivo, atualizado regularmente à medida que mais dados se tornam disponíveis<sup>194,195</sup>. De fato, novos tratamentos precisam ser estudados em ensaios controlados randomizados para que sejam elucidados os seus benefícios e riscos. Na nossa pesquisa não houve correlação entre o uso de anticoagulantes e limitação funcional.

Outros fatores devem ser levados em consideração no momento do internamento, como a presença do tabagismo, que representa um importante fator de risco para complicações na Covid-19. Uma revisão sistemática<sup>196</sup> com meta-análise comparou um total de 11.322 pacientes de 16 artigos, revelou que há uma relação significativa entre histórico de tabagismo e COVID-19 na forma mais grave<sup>196,197</sup>. A relação entre tabagismo e o nível funcional de pacientes no COVID Longo pode estar associada a redução na capacidade funcional.

Um estudo<sup>186</sup> com 444 pacientes, utilizando a escala PCFS, encontrou um valor de (P <0,001) como um dos preditores para a limitação na atividade funcional. Em



nosso estudo, contudo, não foi encontrada associação entre tempo de tabagismo e perfil funcional, o que pode ter ocorrido devido ao pequeno tamanho amostral de indivíduos que eram tabagistas (16 pacientes) para uma amostra total de 80 pacientes.

## **8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO**

Esse estudo apresentou algumas limitações tais como: o fato de se avaliar apenas indivíduos que passaram por internamento em UTI. Em pesquisas futuras seria interessante avaliar também as limitações funcionais, utilizando a escala PCFS também em pacientes de enfermaria ou ambulatorios, com graus de complexidade diferentes e correlacioná-los também aos biomarcadores de gravidade coletados na admissão hospitalar e compará-los com o momento da alta hospitalar. Neste caso com uma amostra mais ampliada os resultados poderiam ser diferentes. Tais limitações, no entanto, não invalidam os resultados deste trabalho.

## **9 CONCLUSÃO**

Este estudo demonstrou que alguns biomarcadores de gravidade podem influenciar no perfil funcional de pacientes recuperados da COVID-19. O D-dímero e o IMC alterados em período de internamento hospitalar podem impactar em alterações no perfil funcional a longo prazo no indivíduo com Covid Longo.

Assim é possível detectar precocemente (ainda em fase hospitalar) indivíduos que necessitem de acompanhamento multidisciplinar no período pós-internamento e através de programas de reabilitação, minimizar ou corrigir os impactos funcionais decorrentes do COVID longo.

## REFERÊNCIAS

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):470–3. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30185-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30185-9)
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):533–4. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30120-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30120-1)
3. Brazil: WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard with vaccination data [Internet]. Who.int. [citado 03 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
4. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations: scientific brief, 29 March 2020. World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331616>
5. Lechien JR, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med*. 2020.
6. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020;368:m1091. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>
7. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection. *ACS Nano* [Internet]. 2020;14(4):3822–35. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
8. Simpson R, Robinson L. Rehabilitation after critical illness in people with COVID-19 infection. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2020;99(6):470–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0000000000001443>
9. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020;324(6):603–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
10. Murray A, Gerada C, Morris J. We need a Nightingale model for rehab after covid-19 [Internet]. *Health Service Journal*. 2020 [citado 11 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.hsj.co.uk/commissioning/we-need-a-nightingale-model-for-rehab-after-covid-19-/7027335.article>
11. Thurnher MM, Reith W, Thurnher AP, Rommer P. Long-COVID: Langzeitsymptome und morphologische/radiologische Korrelate. *Radiologe* [Internet]. 2021;61(10):915–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-021-00910-7>

12. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalizations: systematic review and meta-analysis. *BMJ EBM*. 2021;26(3):107-108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
13. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246318. doi: 10.1371/journal.pone.0246318.
14. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16–e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
15. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;56:2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020.
16. Boon GJAM, Barco S, Bertoletti L, Sista AK, Siegerink B, Klok FA. Measuring functional limitations after venous thromboembolism: Optimization of the Post-VTE Functional Status (PVFS) Scale. *Thromb Res*. 2020;190:P45-51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.03.020.
17. Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, Vaes AW, Goërtz YM, Herck MV, et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:40. doi: 10.1186/s12955-021-01691-2.
18. Nóbrega G. Covid-19: O Que Todo Médico Precisa Saber. Thieme Brazil; 2020.
19. Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, CA: Academic Press; 2012.
20. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967-1976.
21. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1953-66.
22. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20.

23. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
24. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
25. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*. 2020 Apr;580(7803):E7. PMID: 32015508; PMCID: PMC7094943.
26. Shi M, et al. Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature*. 2016;540:539–543. doi: 10.1038/nature20167.
27. Hu D, et al. Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bat. *Emerg. Microbes Infect*. 2018;7:1–10. doi: 10.1038/s41426-018-0155-5.
28. Xiong C, Jiang L, Chen Y, Jiang Q. Evolution and variation of 2019-novel coronavirus. *bioRxiv*. 2020.
29. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Histórico da Pandemia de Covid-19. Acesso em: 20 de jan. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
30. World Health Organization. Who Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (2020). Acesso em: 2 jan 2023. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
31. SU, S.; WONG, G.; SHI, W.; LIU, J.; LAI, A. C. K.; ZHOU, J.; LIU, W.; Yuhai BI, Y.; GAO, G. F. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*, v. 24, n. 6, p. 490-502, 2016.
32. LEE, P.; KIM, D. J. Newly Emerging Human Coronaviruses: Animal Models and Vaccine Research for SARS, MERS, and COVID-19. *Immune Network*, v. 20, n. 4, 2020.
33. FORNI, D.; CAGLIANI, R.; CLERICI, M.; SIRONI, M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol*, 2017.
34. YANG, XL; Hu, B; WANG, B; WANG, MN; ZHANG, Q; ZHANG, W; WU, LJ; GE, XY; ZHANG, YZ; DASZAK, P; WANG, LF; SHI, ZL. Isolation and Characterization of a Novel Bat Coronavirus Closely Related to the Direct Progenitor of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol*. 2015.
35. FENG, Z.; ZHANG, Y.; LI, Q.; WU, Z, et al. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China CDC Weekly, 2020.

36. GOLDSMITH, C. S; TATTI, K. M; KSIAZEK, T. G; et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Articles from Emerging Infectious Disease*, 2004;10(2):320-326.
37. WIERSINGA, W. J; RHODES, A; CHENG, A. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793.
38. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Feb;24(4):2006-2011. doi: 10.26355/eurrev\_202002\_20378. PMID: 32141569.
39. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
40. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology*. 2020;251(3):228-248.
41. Lu J, Sun PD. High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 carboxypeptidase activity. *J Biol Chem*. 2020;295(52):18579-18588.
42. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-687.
43. Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-192.
44. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020;8:36.
45. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:33.
46. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422.
47. Bérangère SJ, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1603-1606.
48. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847.

49. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026.
50. Klok FA, Kruijpe M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
51. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:e192–97.
52. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020.
53. Jordan ER, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020;368:m1198.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim clinical guidance for management of patients with confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Georgia; [atualizado em 2 Jun 2020; citado em 8 Jun 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
55. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020 Nov;14(11):1149-63.
56. Dmytriw AA, Chibbar R, Chen PPY, et al. Outcomes of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients compared to the general population: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2021 Apr 21 [Epub ahead of print].
57. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. 2022 [internet publication].
58. Alimohamadi Y, Tola HH, Abbasi-Ghahramanloo A, et al. Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2021 Jun;62(2):E311-20.
59. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
60. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.

61. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
62. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus - infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
63. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance. 2020 [internet publication].
64. US Food and Drug Administration. SARS-CoV-2 viral mutations: impact on COVID-19 tests. 2021 [internet publication].
65. World Health Organization. Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities: interim guidance. 2021 [internet publication].
66. Department of Health and Social Care. Regular asymptomatic testing paused in additional settings. 2022 [internet publication].
67. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). 2021 [internet publication].
68. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting and handling of clinical specimens for COVID-19 testing. 2021 [internet publication].
69. Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: molecular diagnostic testing. 2020 [internet publication].
70. Governo do Estado do Mato Grosso do Sul. Recomendações técnicas sobre a utilização dos testes diagnósticos para SARS-CoV-2 (COVID-19) e para retestagem laboratorial diante de resultados divergentes de COVID-19. Secretaria de Estado de Saúde. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/06/Recomenda%C3%A7%C3%B5es-t%C3%A9cnicas-COE-sobre-a-utiliza%C3%A7%C3%A3o-dos-testes-diagn%C3%B3sticos-para-COVID-19-e-para-retestagem-laboratorial-diante-de-resultados-divergentes-de-COVID-19-4.pdf>. Acesso em: 29 de janeiro 2023.
71. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020;200370. doi:10.1148/radiol.2020200370.
72. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;200432. doi:10.1148/radiol.2020200432.



73. Liu P, Tan XZ. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020;200257. doi:10.1148/radiol.2020200257.
74. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3).
75. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology*. 2020 Apr 17;201343.
76. Meirelles GS Portes. COVID-19: uma breve atualização para radiologistas. *Radiol Bras [Internet]*. 2020 Oct [cited 2021 May 11]; 53(5):320-328. Epub Oct 02, 2020. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.0074>.
77. Aiello F, Afflitto GG, Mancino R, Li JP, Cesareo M, Giannini C, Nucci C. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review. *Nature*. 2020;34:1206-1211.
78. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0241661.
79. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, Psaltopoulou T, Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2021 May;21(2):167-179. doi: 10.1007/s10238-020-00671-y. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33128197; PMCID: PMC7598940.
80. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. 2022 [internet publication].
81. Rochwerg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;370:m3379.
82. Rochwerg B, Siemieniuk RA, Lamontagne R, et al. Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2021 Jul 6;374:n1703.
83. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. Tratamento de pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) com plasma convalescente. *Am J Pathol*. 2020;190(8):1680–1690.
84. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4791–4797.
85. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, et al. Achados hematológicos e complicações da COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847.

86. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Mecanismo molecular para aumento dependente de anticorpos da entrada de coronavírus. *J Virol*. 2020;94(5):e02015–19.
87. Cruciani F, Amato Laura, Crescenzo F. O elogio da incerteza: uma revisão sistemática viva para avaliar a eficácia e segurança de tratamentos farmacológicos para pacientes acometidos pela covid-19. Março de 2021, Vol. 112, N. 3 *Recent Prog Med* 2021;112(3):195-206 doi 10.1701/3565.35458
88. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396):eaa13653.
89. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5):e00399–20.
90. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19: preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383(10):994.
91. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2327–2336.
92. Schrezenmeier E, Dorner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:155–166.
93. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: an old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med*. 2018;85:459–467.
94. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):732–739.
95. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59:252–256.
96. Chen C, Zhang Y, Huang J et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial.
97. De Meyer S, Bojkova D, Cinatl J, et al. Lack of antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2020;97:7–10.
98. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421–1424.
99. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1752–1755.

100. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:10970–10975.
101. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020;18:164.
102. Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105954.
103. Gritti G, Raimondi A, Ripamonti D, et al. Inativação da via de sinalização da IL-6 com siltuximabe em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19: um estudo de coorte observacional. *EClinicalMedicine* 2020; publicado online, 100418.
104. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP et al. Tocilizumab para tratamento de pacientes em ventilação mecânica com COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa954.
105. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *JAMA*. 2020;324:131–132.
106. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8:e21.
107. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19. *BMJ*. 2020;368:m1185.
108. Shang L, Zhao J, Hu Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395:683–684.
109. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:267–276.
110. Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021436.
111. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062.
112. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–481.

113. McGrath JA, O'Sullivan A, Bennett G, et al. Investigation of the quantity of exhaled aerosols released into the environment during nebulisation. *Pharmaceutics*. 2019;11:75.
114. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185–2196.
115. Ni YN, Luo J, Yu H, et al. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36:226–233.
116. Camporota L, Vasques F, Sanderson B, et al. Identificação de padrões fisiopatológicos para triagem e suporte respiratório em COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:752–754.
117. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Endotelial vascular pulmonar, trombose e angiogênese na Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–128.
118. Gouglas D, Le Thanh T, Henderson K, et al. Estimating the cost of vaccine development against epidemic infectious diseases: a cost minimisation study. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e1386–e1396.
119. COVID-19 VACCINE TRACKER. Vaccination rates, approvals e trials by country. Acesso em: 03.02.2023. Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/trials-vaccines-by-country/>
120. Kupferschmidt K, Cohen J. Can China's COVID-19 strategy work elsewhere? *Science*. 2020;367(6482):1061-1062.
121. Aquino EML et al. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de covid-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Ciencia Saúde Coletiva*. 2020;25 Suppl 1. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.10502020>
122. Instituto Brasileiro de Geografia, Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro: IBGE; 2018.
123. Boschiero MN, Palamim CVC, Ortega MM, Mauch RM, Marson FAL. One Year of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Brazil: A Political and Social Overview. *Ann Glob Health*. 2021 May 18;87(1):44. doi: 10.5334/aogh.3182. PMID: 34046307; PMCID: PMC8139306.
124. Hale W, Petherick P, Kira. Oxford COVID-19 Government Response Tracker; 2020. DOI: 10.1038/s41562-021-01079-8
125. Our World in Data. Acessado em: 03 fevereiro de 2023. Disponível em: <https://ourworldindata.org/policy-responses-covid3>.

126. Agência Nacional de Saúde Suplementar. (ANSS). Acesso em 03 de fevereiro de 2023. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-da-operadora/18-planos-de-saude-e-operadoras/espaco-da-operadora/263-ressarcimento-ao-sus>
127. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. AMIB apresenta dados atualizados sobre leitos de UTI no Brasil (AMIB mostra dados atualizados sobre leitos de UTI no Brasil). 2020. Acesso em 03 de fevereiro de 2023. Disponível em: [https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2020/abril/28/dados\\_uti\\_amib.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/28/dados_uti_amib.pdf).
128. Registro Nacional de Terapia Intensiva. UTIs Brasileiras (leitos de UTIs brasileiras). 2021. Acesso em 03 de fevereiro de 2023. Disponível em <http://www.utisbrasileiras.com.br/sari-covid-19/benchmarking-covid-19/>.
129. The Lancet. COVID-19 in Brazil: “so what?”. The Lancet. 2020;395(10235):1461. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31095-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251993/>. Acessado em 03 de fevereiro de 2023.
130. Soares A, de Menezes RF. Coronavirus in Brazil: the march of folly. Saude e Soc. 2021;30(2):1-17. doi: 10.1590/S0104-12902021200653
131. Mendes EV. O Lado Oculto De Uma Pandemia: a Terceira Onda Da COVID-19. COLEÇÃO COVID-19 - Profissionais Saúde e Cuidados Primários | Vol 4. Published online 2021:329-346. Disponível em: <https://www.conass.org.br/biblioteca/volume-4-profissionais-de-saude-e-cuidados-primarios/>. Acessado em 03 de fevereiro de 2023.
132. Bueno F, Souto E, Matta G C, Notas sobre a Trajetória da Covid-19 no Brasil. In Book: Os impactos sociais da COVID-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia. Organizer: Matta GC, Rego S, Souto E, Segata J. Publisher: FioCruz, 2021, Vol 1, Pages: 27-40, eISBN:9786557080320, doi: 10.7476/9786557080320
133. Brasil. Lei n o 13.982, de 2 de abril de 2020. Altera a Lei n o 8.742, de 7 de dezembro de 1993. Site do Diário Oficial da União, publicado em 2020, Edição: 64-A, 1. Acesso em 24 de agosto de 2021.
134. Bueno F, Souto E, Matta GC, Notas sobre a Trajetória da Covid-19 no Brasil. In Book: Os impactos sociais da COVID-19 no Brasil: éramos vulnerabilizadas e respostas à pandemia. Organizador: Matta GC, Rego S, Souto E, Segata J. , Vol 1. Editora: FioCruz, 2021.
135. Henriques CMP, Vasconcelos W. Crises dentro da crise: Respostas, incertezas e desencontros no combate a pandemia da COVID-19 no Brasil. Estud Avancados. 2020;34(99):25-44. doi: 10.1590/S0103-4014.2020.3499.003

136. Perego E. [Google Acadêmico]Twitter. 20 de maio de 2020.  
<https://twitter.com/elisa78/status/1263172084055838721?s=20perego>
137. Nalbandian A et al. Síndrome pós-aguda de COVID-19. *Nature Medicine*. 2021; p. 1-15.
138. Edwards E. NBC News; 2020. COVID-19 “long-haulers” report nearly 100 symptoms for more than 100 days. [cited 2020 Jul 31]. Disponível em:  
<https://www.nbcnews.com/health/health-news/covid-19-long-haulers-report-nearly-100-symptoms-more-100-n1235217>
139. Yong E. COVID-19 can last for several months. 2020.  
<https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/06/covid-19-coronavirus-longterm-symptoms-months/612679/>. The Atlantic, [cited 2020 Jul 31].
140. Geddes L. Why strange and debilitating coronavirus symptoms can last for months. *New Sci*. 2020. <https://www.newscientist.com/article/mg24632881-400-why-strange-and-debilitatingcoronavirus-symptoms-can-last-for-months/>
141. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The "post-COVID" syndrome: how deep is the damage? *J Med Virol*. 2020 Aug. doi: 10.1002/jmv.26465.
142. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370. doi: 10.1136/bmj.m3026.
143. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*. 2020;19. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
144. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
145. Gemelli Against Covid-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(8):1613-1620. doi: 10.1007/s40520-020-01616-x. PMID: 32529595.
146. Forte G, Favieri F, Tambelli R, Casagrande M. COVID-19 pandemic in the Italian population: validation of a post-traumatic stress disorder questionnaire and prevalence of PTSD symptomatology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4151. doi: 10.3390/ijerph17114151. PMID: 32532077.
147. Jiang H-j, Nan J, Lv Z-y, et al. Psychological impacts of the COVID-19 epidemic on Chinese people: exposure, post-traumatic stress symptom, and emotion regulation. *Asian Pac J Trop Med*. 2020;13(6):252-259.
148. Lambert NJ. Survivor Corps. Indiana University School of Medicine; 2020. COVID-19 "long Hauler" Symptoms survey report.

149. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.10.19.20214494.
150. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. PLoS One. 2020;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784.
151. Fraser E. Long term respiratory complications of COVID-19. BMJ. 2020;370:m300. doi: 10.1136/bmj.m300.
152. Becker RC. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. J Thromb Thrombolysis. 2020. doi: 10.1007/s11239-020-02107-6.
153. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020;94:55-58.
154. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu P-Y, Huang C-C, Jia T, Zhao Y, Wang D, Xiao A, Yin B. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - an MRI-based 3-month follow-up study. EClinicalMedicine. 2020;25:100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484.
155. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry. 2020;7(10):875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
156. Malik GR, Wolfe AR, Soriano R, Rydberg L, Wolfe LF, Deshmukh S, et al. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.06.01.20144436.
157. Chandrashekara S, Jaladhar P, Paramshetti S, Ramachandran V, Nizar SF, Kori D. Post COVID inflammation syndrome: different manifestations caused by the virus. J Assoc Physicians India. 2020;68(12):33-34. PMID: 33247640.
158. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Hare SG, et al. Coagulopathy in COVID-19: manifestations and management. Cleve Clin J Med. 2020;87(8):461-468. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024.
159. Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. Lancet Respir Med. 2020;8(9):839-842. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0.
160. Manual da Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19. Acesso em 20 de maio de 2020. Disponível em: 1602682348-

5fc74b64deceab6b45c679772acab0f4.pdf (gp-website-cdn-prod.s3.amazonaws.com)

161. de Facio CA, Guimarães FS, da Cruz AGT, Bomfim RF, Miranda SRAP, Viana DR, et al. Post-COVID-19 functional status scale: Cross-cultural adaptation and measurement properties of the Brazilian Portuguese version. *Braz J Phys Ther.* 2023 May-Jun;27(3):100503. doi: 10.1016/j.bjpt.2023.100503. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37201307; PMCID: PMC10126223.
162. Abellán JG, Fernández M, Padilla S, García JA, Agulló V, Lozano V, et al. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol.* 2022;13:920627. doi: 10.3389/fimmu.2022.920627
163. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.
164. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13128. doi: 10.1111/obr.13128.
165. Ho FK, Celis-Morales CA, Gray SR, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, Hastie C, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for COVID-19, and comparison to risk factors for influenza and pneumonia: results from a UK Biobank prospective cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(11):e040402. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040402.
166. Ullah W, Roomi S, Nadeem N, Saeed R, Tariq S, Ellithi M, et al. Impact of Body Mass Index on COVID-19-Related In-Hospital Outcomes and Mortality. *J Clin Med Res.* 2021;13(4):230-236. doi: 10.14740/jocmr4239.
167. Wynberg E, van Willigen H, Dijkstra M, Boyd A, Kootstra NA, van der Aardweg JG, et al. Evolution of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Symptoms During the First 12 Months After Illness Onset. *Arch Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e482-e490. doi: 10.1093/cid/ciab759.
168. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2020;76(4):396-398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
169. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):253-262. doi: 10.1002/jmv.27309.



170. Shanbehzadeh S, Tavahomi M, Zanjari N, Takamjani IE, Amiri-arimi S. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *J Psychosom Res.* 2021;147:110525. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110525.
171. Oliveira JF, Ávila RE, Oliveira NR, Sampaio NCS, Botelho M, Gonçalves FA, et al. Persistent symptoms, quality of life, and risk factors in long COVID: a cross-sectional study of hospitalized patients in Brazil. *Int J Infect Dis.* 2022;122:1044-1051. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.063.
172. Vejen M, Hansen EF, Al-Jarah BNI, Jensen C, Thaning P, Jeschke KN, et al. Hospital admission for COVID-19 pneumonitis – long-term impairment in quality of life and lung function. *Eur Clin Respir J.* 2022;9(1):2024735. doi: 10.1080/20018525.2021.2024735.
173. Kütükcü EC, Çakmak A, Klnaci E, Uyaroğlu OA, Yağlı NV, Güven GS. Reliability and validity of the Turkish version of Post-COVID-19 Functional Status Scale. *Turk J Med Sci.* 2021;51(5):2304-2310. doi: 10.3906/sag-2105-125.
174. Benkalfate N, Eschapasse E, Georges T, Leblanc C, Tirou S, Melscoet L, et al. Evaluation of the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale in a cohort of patients recovering from hypoxemic SARS-CoV-2 pneumonia. *BMJ Open Respir Res.* 2022;9(1):e001136. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001136.
175. Lorca LA, Castro RT, Ribeiro IV, Benavente P, Pizarro M, Cristobal BS, et al. Linguistic Validation and Cross-Cultural Adaptation of the Post-COVID-19 Functional Status Scale for the Chilean Population. *Am J Phys Med Rehabil.* 2021;100(4):313-320. doi: 10.1097/PHM.0000000000001706.
176. Torres LAM, Alfaro CEV. Validation of the Post-Covid-19 Functional Status Scale into Mexican-Spanish. *JRM-CC.* 2021;4:1000070. doi: 10.2340/20030711-1000070.
177. Leite LC, Carvalho L, Queiroz DM, Farias MSQ, Cavalheri V, Edgar DW. Can the post-COVID-19 functional status scale discriminate between patients with different levels of fatigue, quality of life and functional performance? *Pulmonology.* 2022;28(3):220-223. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.01.001.
178. Corsi G, Nava S, Barco S. Un nuovo strumento per misurare lo stato funzionale globale a lungo termine dei pazienti con malattia da coronavirus 2019: la scala PCFS (Post-COVID-19 Functional Status). *G Ital Cardiol.* 2020;21(10):757. doi: 10.1714/3431.34198.
179. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, Ring RM, Mittermaier M, Glösenkamp CR, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med.* 2022;191:106709. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106709.

180. Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, et al. Well-aerated lung on admitting chest CT to predict adverse outcome in COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2020;17:201433. doi: 10.1148/radiol
181. Choi H, Qi X, Yoon SH, Park SJ, Lee HK, Kim JY, et al. Extension of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on chest CT and implications for chest radiograph interpretation. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2). doi: 10.1148/ryct.2020200107.
182. Cho JL, Villacreses R, Nagpal P, Guo J, Pezzulo AA, Thurman AL, et al. Quantitative Chest CT Assessment of Small Airways Disease in Post-Acute SARS-CoV-2 Infection. *Radiology*. 2022;304(1):185-192. doi: 10.1148/radiol.212170.
183. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, Periselneris J, Norton S, Smith LJ, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res*. 2021;7(1):00655-2020. doi: 10.1183/23120541.00655-2020.
184. Hopkins RO, Suchyta MR, Kamdar BB, Darowski E, Jackson JC, Needham DM. Instrumental Activities of Daily Living after Critical Illness: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(8):1332-1343. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-059SR.
185. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1275-1287. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.
186. Hussein AARM, Saad M, Zayan HE, Abdelsayed M, Moustafa M, Ezzat AR, et al. Post-COVID-19 functional status: Relation to age, smoking, hospitalization, and previous comorbidities. *Ann Thorac Med*. 2021;16(3):260-265. doi: 10.4103/atm.atm\_606\_20.
187. Taboada M, Cariñena A, Moreno E, Rodríguez N, Domínguez MJ, Casal A, et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect Prev*. 2021;82(4):e31-e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.022.
188. Gérard M, Mahmutovic M, Malgras A, Michot N, Scheyer S, Jaussaud R, et al. Long-Term Evolution of Malnutrition and Loss of Muscle Strength after COVID-19: A Major and Neglected Component of Long COVID-19. *Nutrients*. 2021;13(11):3964. doi: 10.3390/nu13113964.
189. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Updated recommendations. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2022.1. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/clinical-management-research/novel-coronavirus/updated-recs-corticosteroids-annex2.pdf>.

190. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Metzendorf M, Fischer A, Stegemann M, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022(8):CD013955. doi: 10.1002/14651858.CD013955.pub2
191. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA. 2020;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
192. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Crit Care Med. 2020;24:696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9.
193. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. Intensive Care Med. 2021;45(1):42-55. doi: 10.1007/s00134-018-5463-1.
194. Sadeghipour P, Talasaz AH, Barco S, Bakhshandeh H, Rashidi F, Rafiee F, et al. Durable functional limitation in patients with coronavirus disease-2019 admitted to intensive care and the effect of intermediate-dose vs standard-dose anticoagulation on functional outcomes. Eur J Intern Med. 2022;103:76-83. doi: 10.1016/j.ejim.2022.06.014.
195. World Health Organization. WHO recommends follow-up care, low-dose anticoagulants for COVID-19 patients. (Acesso em: 23 de julho de 2023). Disponível em: <https://www.who.int/news/item/11-12-2020-who-recommends-follow-up-care-low-dose-anticoagulants-for-covid-19-patients>.
196. Gülsen A, Yigitbas BA, Uslu B, Drömann D, Kilinc O. The Effect of Smoking on COVID-19 Symptom Severity: Systematic Review and Meta-Analysis. Pulm Med. 2020;2020:7590207. doi: 10.1155/2020/7590207.
197. World Health Organization. WHO statement: Tobacco use and COVID-19. (Acesso em: 23 de julho de 2023). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/tobacco-use-and-covid-19>

## APÊNDICES

### ARTIGO PUBLICADO





ISSN 1678-0817 Qualis B2

Revista Científica de Alto Impacto.



## REPERCUSSÕES FUNCIONAIS EM PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Ciências da Saúde, Edição 124 JUL/23 SUMÁRIO / 10/07/2023

REGISTRO DOI: 10.5281/zenodo.8132230

Alberto Manoel Sarkis de Oliveira<sup>1</sup>

Maria Williane de Sousa Ribeiro<sup>2</sup>

Breno Candido Cristovam<sup>3</sup>

Djeyne Silveira Wagmacker<sup>4</sup>

Ana Marice Teixeira Ladeia<sup>5</sup>

### Resumo

Este estudo teve como objetivo avaliar as repercussões funcionais decorrentes do Covid Longo em pacientes internados em UTI, utilizando as escalas mMRC, TC6min e escalas de fadiga. Foi realizada uma revisão integrativa que investigou a aplicabilidade das escalas na Síndrome do Covid longo. A pesquisa utilizou as bases de dados Pubmed e EMBASE, no período de outubro de 2022 a abril de 2023. Foram incluídos estudos de coorte, caso-controle e transversal com indivíduos maiores de 18 anos que foram internados em UTI devido ao COVID. Foram excluídas revisões sistemáticas, editoriais, comentários, ensaios clínicos randomizados, relatos de caso, opiniões de especialistas e doenças neuromusculares. Após a coleta, foram identificados 33.313 artigos, dos quais 21.413 foram excluídos pela filtragem. Dos estudos restantes, 7 atenderam aos critérios de

<https://revistaft.com.br/repercussoes-funcionais-em-pacientes-recuperados-de-covid-19-uma-revisao-integrativa/>

1/19

### ARTIGO SUBMETIDO



Brazilian Journal of Physical Therapy <bjpt@elsevier.com>

Para: fisiosarkis@yahoo.com.br



qua., 16 de ago. às 05:34 ☆

Dear Alberto,

Thank you for your message. I can confirm that we have received your submission BJPT-D-23-00568 (Influence of severity biomarkers on the functional profile of post-COVID-19 patients as assessed by the PCFS scale) and it is currently with the Editorial Office for initial assessment. Following this, your submission will be assigned to Editors and you will be notified.

There are high workloads in the Editorial Office at the moment, I apologise for the delay.

Please do not hesitate to contact me if you have any further queries.

Kind regards,

**Melissa Mustefaga**  
Journal Manager  
ELSEVIER Global Journals Production EMEA/LA  
ELSEVIER

**APRESENTAÇÕES EM CONGRESSOS**

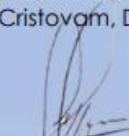



## Certificado Apresentação de Tema Livre

Certificamos que Maria Williane de Sousa Ribeiro participou do **3º Congresso Baiano de Cardiologia do Exercício**, apresentando o trabalho intitulado:

**Influência dos biomarcadores de gravidade no perfil funcional de pacientes pós covid-19, avaliado pela escala PCFS**

**Autores:** Alberto Manoel Sarkis de Oliveira, Maria Williane de Sousa Ribeiro, Breno Candido Cristovam, Djeyne Silveira Wagemacker, Ana Marice Teixeira Ladeia

  
Jefferson Petto  
Presidente do Evento

  
Marvyn de Santana do Sacramento  
Organização do Evento

Use o código de autenticidade 9057061.5995618.193955.7.02906822326876313229 em <https://www.even3.com.br/documentos>

## Certificado

II ENAIC | Encontro Nacional de Inovação  
e Ciência da Educação Adventista

Certificamos que **Alberto Manoel Sarkis de Oliveira, Maria Williane de Souza Ribeiro, Breno Candido Cristovam, Djeyne Ferreira e Ana Marice Ladeia**, participaram do **II Encontro Nacional de Inovação e Ciência da Educação Adventista**, apresentando o trabalho intitulado **Influência dos biomarcadores de gravidade no perfil funcional de pacientes pós covid-19, avaliado pela escala PCFS** na modalidade de apresentação oral e e área(s) temática(s) **Fisioterapia**.

Engenheiro Coelho, 06 de novembro de 2022

  
Dr. Allan Macedo de Neves  
Pró-Reitor de Pesquisa e  
Desenvolvimento Institucional UNASP

  
Etris Magno da Silva  
Coordenador do Núcleo de  
Apoio à Pesquisa FADMINAS

  
Derson da Silva Lopes Junior  
Diretor Acadêmico, Diretor de  
Pós-Graduação, EAD, Pesquisa  
e Extensão FAAMA

  
Thiago César Frediani Sant'ana  
Coordenador de Pesquisa  
e Extensão FAP

  
Thiago da Silva Lopes  
Coordenador do núcleo de apoio  
integrado à pesquisa (Núcleo FADBA)

## TCLE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

- **Título do projeto: Perfil funcional pós alta hospitalar em recuperados de COVID-19: relação com marcadores de gravidade**

- Pesquisador Responsável: Alberto Manoel Sarkis de Oliveira

- Instituição a que pertence o pesquisador e colaboradores da pesquisa: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Faculdades Adventistas da Bahia

- Pesquisadores Colaboradores/Orientadores: Dra. Ana Marice Ladeia e Dra. Djeyne Silveira Wagnacker

Senhor (a) esta pesquisa é sobre o Perfil funcional pós alta hospitalar em recuperados de COVID-19: relação com marcadores de gravidade e está sendo desenvolvida por Alberto Manoel Sarkis de Oliveira; Ana Marice Teixeira Ladeia; Djeyne Silveira Wagnacker para o Curso de Doutorado em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

- **Justificativa e Objetivo:**

O objetivo do estudo é analisar se as funções físicas do corpo de pacientes recuperados de COVID-19 está relacionado com marcadores de gravidade (coletados nos exames de sangue e de imagem na época da hospitalização). Correlacionar marcadores funcionais (capacidade de realizar atividades do dia) e de gravidade durante o período no hospital do recuperado de COVID-19, tomará possível um melhor entendimento do comportamento da doença. Para o estudo serão avaliados exames realizados durante seu internamento: o RT-PCR (exame de sangue para identificar se é portador de COVID-19), D-dímero-D (exame de sangue que verifica a chance de formar coágulos dentro dos vasos do corpo) e Perfil Tomográfico (quanto de área pulmonar foi lesionada pelo Covid-19) e o PCR (proteína no sangue que marca o grau de inflamação). A avaliação de todos esses dados contribuirá com a detecção, assistência e tratamento de pacientes portadores e recuperados COVID-19. Estes foram os elementos que justificaram a realização desse estudo.

- **Passos do estudo:**

Primeiramente se faz necessário afirmar que todas as informações pessoais (nome e dados pessoais) não serão expostas na pesquisa. A sua participação se dará por meio de participação voluntária após assinado este documento

(TCLE). Será respondido uma entrevista, seguida de questionário, com um tempo estimado máximo de 30 minutos para a realização da avaliação.

- Este trabalho tem como benefícios auxiliar os profissionais de saúde a entender de forma mais assertiva como os marcadores de gravidade tomográficos e laboratoriais (descritos acima) estão correlacionados ao nível de funcionalidade em pacientes Pós Covid-19

- Riscos: extravio de dados e informações colhidas durante a entrevista, apresentação durante a entrevista de transtorno psicogênico por "rememorar" os momentos de vividos durante o internamento hospitalar. Para minimizar os riscos presentes na seção acima as entrevistas além de arquivo físico "impressos", far-se-á também a digitalização dos documentos em formato JPEG. Tais documentos ficarão armazenados por período de 05 anos em posse dos pesquisadores. Em relação aos transtornos psicogênicos por rememorar os fatos ocorridos no período do internamento, duas estratégias podem ser utilizadas: 1- fragmentar a entrevista em dois momentos caso o paciente apresente algum desconforto durante a entrevista, 2- identificar já no ato da entrevista se há acompanhamento multiprofissional (psicólogo ou psiquiatra) pelo participante da pesquisa, ou sendo identificado durante a avaliação alguma alteração psicológica o participante da pesquisa será encaminhado ao serviço de assistência psicológica gratuita da Clínica Escola da UNIFTC / FSA para acompanhamento e tratamento psicológico.

Para qualquer outra informação o (a) Sr(a) poderá entrar em contato com o pesquisador responsável através do seguinte contato: Alberto Sarkis no telefone 75 9 9103-5868, e [alberto.sarkis@adventista.edu.br](mailto:alberto.sarkis@adventista.edu.br) ou [alberto.oliveira@bahiana.edu.br](mailto:alberto.oliveira@bahiana.edu.br)

Fica garantido, ao voluntário, o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento do estudo. Cada participante receberá uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada sob nenhuma circunstância, sendo guardada em sigilo.

---

Participante ou responsável legal

---

Pesquisador Responsável

Feira de Santana / BA, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.



## ANEXOS

## ANEXO 1- ESCALA PCFS – VERSÃO COMPLETA

## ESCALA DE AVALIAÇÃO

Nome/identificação do paciente	
Data do diagnóstico da COVID-19	___ / ___ / _____
Data da avaliação da <b>escala PCFS</b>	___ / ___ / _____
Momentos de Aplicação	Na alta <input type="checkbox"/> Consulta ambulatorial em 4 semanas <input type="checkbox"/> Consulta ambulatorial em 8 semanas <input type="checkbox"/> Consulta ambulatorial em 6 meses <input type="checkbox"/> Outro (especificar) <input type="checkbox"/> _____
Entrevistado(s)	Paciente <input type="checkbox"/> Paciente e uma outra pessoa <input type="checkbox"/> Somente outra pessoa <input type="checkbox"/> Especificar _____
Avaliador	Médico <input type="checkbox"/> Profissional de reabilitação <input type="checkbox"/> Pesquisador <input type="checkbox"/>

*Entrevista estruturada – Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19, versão 2, julho de 2020(1/7)*

## ENTREVISTA ESTRUTURADA

1. SOBREVIVÊNCIA	Graduação correspondente da Escala PCFS se a resposta for "SIM"
1.1 O paciente morreu após o diagnóstico de COVID-19?	<b>M</b>

2. CUIDADOS CONSTANTES	Graduação correspondente da Escala PCFS se a resposta for "SIM"
Significa que alguém necessita estar disponível o tempo todo. Os cuidados podem ser prestados por um cuidador treinado ou não. O paciente normalmente estará acamado e pode ter incontinência.	
2.1 Você precisa de cuidados constantes?	<b>4</b>

<b>3. ATIVIDADES BÁSICAS DA VIDA DIÁRIA (AVD)</b>	<b>Graduação correspondente da Escala PCFS se a resposta for "SIM"</b>
Assistência inclui assistência física, instrução verbal ou supervisão de outra pessoa. Pode ser considerado <i>essencial</i> quando houver necessidade de ajuda física (por outra pessoa) em uma atividade ou supervisão, ou o paciente precisa ser lembrado para executar uma tarefa. A necessidade de supervisão por motivos de segurança deve ser devido ao <i>perigo real</i> imposto pela atividade, e não "apenas por precaução".	
3.1 É fundamental ter assistência para comer? (Comer sem assistência: alimentos e utensílios podem ser fornecidos por outros)	<b>4</b>
3.2 É fundamental ter assistência para usar o banheiro? (Usar o banheiro sem assistência: chegar ao banheiro / vaso sanitário; despir-se o necessário; limpar-se; vestir-se e sair do banheiro)	<b>4</b>
3.3 É fundamental ter assistência para a rotina diária de higiene? (A rotina diária de higiene inclui apenas lavar o rosto, ajeitar os cabelos, escovar os dentes / colocar a prótese dentária. Os utensílios podem ser fornecidos por outras pessoas sem considerar isso como assistência)	<b>4</b>
3.4 É fundamental ter assistência para caminhar? (Caminhar sem assistência: ser capaz de andar dentro de casa ou em torno de casa ou enfermaria e, se absolutamente necessário, pode usar qualquer dispositivo de auxílio, desde que não precise de ajuda física ou instrução verbal ou supervisão de outra pessoa)	<b>4</b>

Entrevista estruturada – Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19, versão 2, julho de 2020

(3/7)

<b>4. ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DA VIDA DIÁRIA (AIVD)</b>	<b>Graduação correspondente da Escala PCFS se a resposta for "SIM"</b>
Assistência inclui assistência física, instrução verbal ou supervisão de outra pessoa. Pode ser considerado <i>essencial</i> quando houver necessidade de ajuda física (por outra pessoa) em uma atividade ou supervisão, ou o paciente precisa ser lembrado para executar uma tarefa. A necessidade de supervisão por motivos de segurança deve ser devido ao <i>perigo real</i> imposto pela atividade, e não "apenas por precaução".	
4.1 É fundamental a assistência para realizar tarefas domésticas básicas, importantes para a vida diária? (P. ex., preparar uma refeição simples, lavar a louça, retirar o lixo. Excluir tarefas que não precisam ser feitas todos os dias)	<b>4</b>
4.2 É fundamental a assistência para realizar viagens locais? (Viagens locais sem assistência: o paciente pode dirigir ou usar o transporte público para se locomover. A habilidade de usar um táxi é suficiente, desde que o paciente possa fazer a chamada e instruir o motorista)	<b>4</b>
4.3 É fundamental a assistência para realizar compras locais? (O paciente não pode comprar por si só mantimentos ou itens necessários)	<b>3</b>

Entrevista estruturada – Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19, versão 2, julho de 2020

(4/7)

<b>5. PARTICIPAÇÃO EM PAPEIS SOCIAIS USUAIS</b>	<b>Graduação correspondente da Escala PCFS se a resposta for "SIM"</b>
Essa seção está relacionada ao prejuízo no cumprimento dos principais papéis sociais (não em circunstâncias sociais ou financeiras ocasionais)	
5.1 É fundamental a adaptação para realizar as tarefas/atividades em casa ou no trabalho/estudo por você ser incapaz de realizá-las sozinho (p. ex., resultando em mudança no nível de responsabilidade, mudança do trabalho/estudo de período integral para parcial)? (Trabalho refere-se a trabalho remunerado e trabalho voluntário. Acordos especiais que permitem que alguém retorne ao trabalho devem ser considerados como uma adaptação de trabalho, mesmo que nas condições atuais não seja capaz de trabalhar normalmente)	<b>3</b>
5.2 Você ocasionalmente precisa evitar ou reduzir tarefas/atividades em casa ou no trabalho/estudo ou precisa distribuí-las ao longo do tempo (mesmo você sendo capaz de realizar todas essas atividades)?	<b>2</b>
5.3 Você não consegue mais cuidar bem dos entes queridos como antes? (Cuidar bem inclui cuidar de crianças, cuidar do seu parceiro, pais, netos ou outros dependentes.)	<b>3</b>
5.4 Desde o diagnóstico da COVID-19, houve problemas nos relacionamentos ou você ficou isolado? (Esses problemas incluem problemas de comunicação, dificuldades no relacionamento com as pessoas em casa ou no trabalho/estudo, perda de amizades (aumentada) no isolamento etc.)	<b>3</b>
5.5 Você está restrito a participar de atividades sociais e de lazer? (Incluindo passatempos e interesses, como ir a um restaurante, bar, cinema, passear, jogar, ler livros etc.)	<b>2</b>

Entrevista estruturada – Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19, versão 2, julho de 2020

(5/7)

<b>6. CHECKLIST DE SINTOMAS</b>	<b>Graduação correspondente da Escala PCFS se a resposta for "SIM"</b>
Esses podem ser quaisquer sintomas ou problemas relatados pelos pacientes ou encontrados no exame físico. Os sintomas incluem, embora não limitados a estes: dispneia, dor, fadiga, fraqueza muscular, perda de memória, depressão e ansiedade.	
6.1 Você apresenta sintomas durante as tarefas/atividades diárias que precisam ser evitadas, reduzidas ou distribuídas ao longo do tempo?	<b>2</b>
6.2 Você apresenta algum sintoma resultante da COVID-19 que não causam limitações funcionais?	<b>1</b>
6.3 Você tem dificuldade em relaxar ou percebe a COVID-19 como um trauma? (‘Trauma’ é definido como: sofrer com lembranças indesejadas, <i>flashback</i> ou respostas evasivas associados à COVID-19.)	<b>1</b>

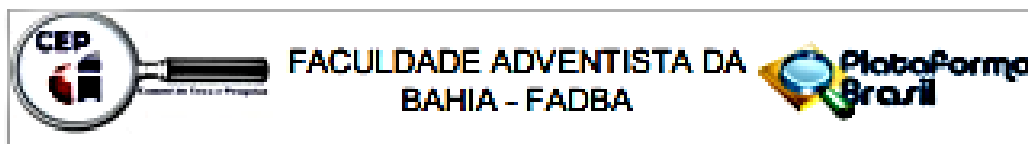
## ANEXO 2- QUESTIONÁRIO PARA AUTOAPLICAÇÃO DA PCFS

**Tabela 2:** Questionário de autoaplicação da escala do Estado Funcional Pós-COVID-19 para o paciente

<p><b>Quanto você é afetado atualmente em sua vida diária pela COVID-19?</b>  <b>Por favor, indique qual das afirmações seguintes mais se aplica a você. Assinale apenas uma opção.</b></p>	<p><b>Graduação correspondente na Escala PCFS</b></p>
<p>Eu não tenho limitações em minha vida diária e nem sintomas, dor, depressão ou ansiedade.</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p>
<p>Eu tenho limitações muito leves em minha vida diária, assim, eu posso fazer todas as tarefas/atividades, embora eu ainda tenha sintomas persistentes, dor, depressão ou ansiedade.</p>	<p><input type="checkbox"/> 1</p>
<p>Eu sofro com limitações leves em minha vida diária, assim, eu ocasionalmente preciso evitar ou reduzir tarefas/atividades ou necessito distribuí-las ao longo do tempo devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade. Eu sou, entretanto, capaz de executar todas as atividades sem qualquer assistência.</p>	<p><input type="checkbox"/> 2</p>
<p>Eu sofro com limitações moderadas em minha vida diária, assim, eu não sou capaz de executar todas as tarefas/atividades devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade. Eu sou, entretanto, capaz de cuidar de mim mesmo sem qualquer assistência.</p>	<p><input type="checkbox"/> 3</p>
<p>Eu sofro com limitações graves em minha vida diária: Eu não sou capaz de cuidar de mim mesmo e, portanto, eu sou dependente de cuidados de enfermagem e/ou assistência de uma outra pessoa devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.</p>	<p><input type="checkbox"/> 4</p>



## ANEXO 4 – PARECER APROVADO – CEP



Continuação do Parecer: 4.1617.668

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo nacional, do tipo observacional do tipo coorte ambispectiva, quantitativa, longitudinal. Possui caráter acadêmico e os autores são os únicos responsáveis por todo o financiamento do estudo intitulada "PERFIL FUNCIONAL PÓS ALTA HOSPITALAR EM RECUPERADOS DE COVID-19: RELAÇÃO COM MARCADORES DE GRAVIDADE". Com previsão de início das coletas em 30/07/2021.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos obrigatórios foram apresentados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto atendeu todas as pendências solicitadas pelo CEP-FADBA.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Esta parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1766105.pdf	09/07/2021 09:44:20		Aceito
Outros	projeto_REVISADO_CEP.docx	09/07/2021 09:42:00	Alberto Manoel Sarkis de Oliveira	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.docx	09/07/2021 09:40:34	Alberto Manoel Sarkis de Oliveira	Aceito
Outros	TGLE_REVISADO_CEP.docx	09/07/2021 09:39:18	Alberto Manoel Sarkis de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA.pdf	02/06/2021 15:00:40	Alberto Manoel Sarkis de Oliveira	Aceito
Outros	ANEXOPCFS.docx	31/05/2021 11:54:45	Alberto Manoel Sarkis de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	31/05/2021 11:49:02	Alberto Manoel Sarkis de Oliveira	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TGLE.docx	31/05/2021 11:47:11	Alberto Manoel Sarkis de Oliveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: Rod. BR-101, KM 197 - Faculdade Adventista da Bahia/ FADBA - Ca. Postal 18  
 Bairro: Capoeiruçu CEP: 44.300-000  
 UF: BA Município: CACHOEIRA  
 Telefone(s): (75)3425-8150 E-mail: cepfadba@adventista.edu.br