

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Priscila Lima Tavares

**AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA QUANTITATIVA DO TÓRAX NA FASE AGUDA E 12  
MESES APÓS INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR COVID-19 – CORRELAÇÃO COM  
FUNÇÃO PULMONAR E QUALIDADE DE VIDA**

Belo Horizonte  
2024

Priscila Lima Tavares

**AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA QUANTITATIVA DO TÓRAX NA FASE AGUDA E 12 MESES APÓS INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR COVID-19 – CORRELAÇÃO COM FUNÇÃO PULMONAR E QUALIDADE DE VIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto em Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Professora Eliane Viana Mancuzo  
Coorientadores: Professor Luís Felipe José Ravic de Miranda e Professor Arnaldo Santos Leite

Belo Horizonte

2024

T231a Tavares, Priscila Lima.  
Avaliação Tomográfica Quantitativa do Tórax na fase aguda e 12 meses após internação hospitalar por Covid-19 – correlação com Função Pulmonar e Qualidade de Vida [recurso eletrônico]. / Priscila Lima Tavares. - - Belo Horizonte: 2024.  
77f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Eliane Viana Mancuzo.  
Coorientador (a): Luís Felipe José Ravic de Miranda; Amaldo Santos Leite.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Síndrome de Pós-COVID-19 Aguda. 3. Tomografia Computadorizada por Raios X. 4. Testes de Função Respiratória. 5. Qualidade de Vida. 6. Dissertação Acadêmica. I. Mancuzo, Eliane Viana. II. Miranda, Luís Felipe José Ravic de. III. Leite, Amaldo Santos. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WC 506.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

#### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 14h00min do dia dezoito de outubro de dois mil e vinte e quatro, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia, SALA 526 DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **PRISCILA LIMA TAVARES**, número de registro **2022686092**, graduada no curso de **MEDICINA**, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em **CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**. A presidência da sessão coube à professora **Eliane Viana Mancuzo**, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Profa. Eliane Viana Mancuzo (UFMG) - Orientadora, Prof. Luís Felipe José Ravic de Miranda (UFMG)- Coorientador, Prof. Arnaldo Santos Leite (UFMG), Prof. Ricardo de Amorim Corrêa (UFMG), Profa. Julia Fonseca de Moraes Caporali (UFMG) e Prof. Enio Roberto Pietra Pedrosoa (UFMG)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: "**AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA QUANTITATIVA DO TÓRAX NA FASE AGUDA E 12 MESES APÓS INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR COVID-19 – CORRELAÇÃO COM FUNÇÃO PULMONAR E QUALIDADE DE VIDA**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 18 de outubro de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Luís Felipe José Ravic de Miranda, Usuário Externo**, em 22/10/2024, às 12:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luís Felipe Jose Ravic de Miranda, Professor do Magistério Superior**, em 22/10/2024, às 13:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Enio Roberto Pietra Pedroso, Professor do Magistério Superior**, em 22/10/2024, às 16:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Arnaldo Santos Leite, Professor do Magistério Superior**, em 23/10/2024, às 06:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eliane Viana Mancuzo, Professora do Magistério Superior**, em 28/10/2024, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Julia Fonseca de Moraes Caporali, Professora do Magistério Superior**, em 28/10/2024, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo de Amorim Correa, Professor do Magistério Superior**, em 31/10/2024, às 08:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3609785** e o código CRC **CC77A6FF**.

---

## AGRADECIMENTOS

Chego à escrita da minha dissertação muito feliz e grata pela caminhada até aqui. A paixão pelo ensino é intrínseca ao meu ser, genuína, antecede até mesmo a minha escolha profissional pela medicina, feita aos 17 anos. Assim como tudo em minha existência, a oportunidade para realizar o mestrado veio em hora boa, no momento certo. Ano de 2022, em que tinha em mente outros planos, mas que a vida sabiamente me redirecionou. Recordo-me do Ravic me ligando... “Priscila, vamos fazer o mestrado? Pense e me retorne”. Não pensei, já tinha a resposta em meu coração.

Agradeço imensamente ao querido professor Ravic. Durante a faculdade, já o conhecia de vista e por sua fama de ótimo professor. Nós nos conhecemos pessoalmente no ano seguinte a minha formatura no meu primeiro emprego como médica, em um Centro de Saúde dentro do aglomerado da Serra. Desde então, caminhamos juntos. Ravic sempre muito cuidadoso e atento a mim. Muito disponível para discutir os casos dos meus pacientes e para me ensinar. A parceria foi além daquele ano tumultuado e de muito trabalho na atenção primária. Tive a oportunidade de participar do projeto de extensão e de pesquisa “Cuidando da sua saúde na vila Acaba Mundo”, que rendeu a autoria de um capítulo no livro “A Geriatria na Atenção Primária”. Logo após eu finalizar a residência de Clínica Médica, recebi a ligação sobre a ideia do mestrado e aqui estamos.

Minha residência de Clínica Médica no meu amado hospital Júlia Kubitschek foi literalmente a pandemia de COVID-19, por isso a escolha inicial do tema. Ravic me apresentou para os professores Carolina e Arnaldo, que me receberam e me acolheram tão bem no projeto de pesquisa de seguimento pós síndrome respiratória aguda grave por COVID-19. Eles estiveram presentes durante todo o meu mestrado e eu sou muito grata a todo o suporte dado por eles e ao aprendizado adquirido com a ajuda de cada um. Fica aqui também registrada a minha admiração pela idealização e realização deste grande estudo de coorte, com todos os desafios impostos pela pandemia. Fico feliz por ser parte de um dos frutos deste belo projeto de pesquisa.

A professora Eliane chegou em minha vida disfarçada de orientadora. Naturalmente, uma grata surpresa, fui descobrindo uma grande e querida amiga. Em nossos almoços semanais, tive o privilégio de aprender sobre a medicina, sobre a vida e, mais importante, sobre as duas juntas. O ser pessoa é indissociável do ser profissional e Lili é exemplo maior disso. Sua delicadeza, bondade, generosidade, amor e luz, assim como seu conhecimento e técnica me inspiram a ser uma médica e pessoa melhor neste mundo.

Também tenho a honra em ter professores tão especiais em minha banca, os professores Ênio e Júlia, pessoas muito importantes em minha formação pessoal e profissional, que tanto admiro e que tenho muito orgulho em dizer que fui aluna.

Aos meus fiéis e bons amigos, todo o meu amor e felicidade por partilhar a vida com cada um de vocês. Agradecimento especial a Ingrid e Felipe, meus amigos irmãos, que me acolheram com tanto cuidado e carinho nestes últimos meses, e a Mari pelo incentivo generoso de sempre e suporte na escrita final.

Agradeço à minha família pelo amor e apoio incondicionais. Meus pais, Regina e Paulo, meu irmão, Murilo, meus três sobrinhos e afilhados, Lucca, Leonardo e Valentina e minha tia Neusa. Vocês são meu suporte e minha fortaleza para seguir meu caminho neste mundo.

Dedico o meu trabalho aos bons encontros desta vida, aos meus colegas, professores e preceptores que atuaram comigo durante a pandemia de COVID-19 e aos pacientes e suas famílias.

## RESUMO

**Introdução:** As condições pós COVID-19 abrangem um espectro vasto e heterogêneo de sinais e de sintomas, que vão desde alterações respiratórias a alterações cognitivas e psicológicas. A tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) do tórax tem se mostrado ferramenta útil na avaliação do comprometimento pulmonar em pacientes pós COVID-19. Porém, estudos com TCQ do tórax longitudinais correlacionando imagem quantitativa, função pulmonar e qualidade de vida (QVS) são escassos.

**Objetivos:** verificar a associação entre a extensão das alterações tomográficas quantitativas do tórax e os testes de função pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e qualidade de vida um ano após a fase aguda da COVID-19.

**Metodologia:** estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes que foram internados com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por COVID-19 entre 25/05/2020 e 28/12/2020. O seguimento de um ano após internação hospitalar foi realizado entre 14/05/2021 e 11/02/2022. Os pacientes foram avaliados com tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e TCQ do tórax na fase aguda e aos 12 meses. No seguimento de um ano também realizaram prova funcional pulmonar completa, TC6M e questionário EQ5D de qualidade de vida.

**Resultados:** observou-se redução de 38,7% para 14,7% ( $p < 0,001$ ) das áreas de alta atenuação pulmonar (AAA) um ano após a infecção. Os valores médios dos testes de função pulmonar e TC6M foram normais após 12 meses. Observou-se um prejuízo na qualidade de vida com alterações da mobilidade em 53%, dor/mal-estar em 71% e depressão/ansiedade em 54,8%, porém sem associação com o percentual de AAA. A porcentagem de AAA aos 12 meses apresentou correlação positiva com a porcentagem de AAA na fase aguda ( $r = 0,452$ ;  $p = 0,020$ ) e negativa com valores absolutos de capacidade pulmonar total aos 12 meses ( $r = - 0,619$ ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Percentual relevante de imagens alteradas no seguimento de um ano não se associaram a alteração da função pulmonar e nem a menor qualidade de vida.

**Palavras-chave:** covid-19; síndrome respiratória aguda grave; síndrome pós covid-19; tomografia computadorizada quantitativa do tórax; função pulmonar; qualidade de vida.

## ABSTRACT

**Background:** Post-COVID-19 conditions encompass a broad spectrum of signs and symptoms, from respiratory changes to cognitive and psychological alterations. Quantitative chest computed tomography (QCT) is a useful tool for assessing pulmonary involvement in post-COVID-19 patients. However, longitudinal studies correlating QCT with pulmonary function and quality of life (QoL) are scarce.

**Objective:** This study aimed to evaluate the association between the extent of QCT abnormalities and pulmonary function, six-minute walk test (6MWT), and QoL one year after severe COVID-19.

**Methods:** This prospective cohort included patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome due to COVID-19 between May 25 and December 28, 2020. A one-year follow-up was conducted between May 14, 2021, and February 11, 2022. All patients underwent high-resolution computed tomography (HRCT) and QCT in the acute phase and at 12 months, along with complete pulmonary function tests, 6MWT, and the EQ-5D QoL questionnaire.

**Results:** Thirty-two patients were evaluated. High-attenuation areas (HAA) decreased from 38.7% in the acute phase to 14.7% at 12 months ( $p < 0.001$ ). Pulmonary function and 6MWT results were within normal limits after 12 months. QoL impairments persisted, with mobility limitations in 53%, pain/discomfort in 71%, and anxiety/depression in 54.8%, but were not associated with HAA percentage. HAA at 12 months correlated positively with acute-phase HAA ( $r = 0.452$ ;  $p = 0.020$ ) and negatively with total lung capacity ( $r = -0.619$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Although QCT abnormalities persisted in a considerable proportion of severe COVID-19 survivors one year after hospitalization, they were not associated with pulmonary function impairment or reduced QoL.

**Keywords:** covid-19; severe acute respiratory syndrome; post-covid-19 syndrome; quantitative chest computed tomography; pulmonary function; quality of life; high-resolution computed tomography.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - imagens de TCAR do tórax e histogramas correspondentes.....	28
Figura 2 - análise de densidade da textura pulmonar.....	29

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO APRESENTADO NO ITEM RESULTADOS

Figura 1 - TCAR e TCQ do tórax na fase aguda e um ano após.....	49
Figura 2 - Gráficos de dispersão – correlação entre % AAA D360 e % AAA D0 e CPT valor encontrado.....	51

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados sociodemográficos, condições preexistentes e características clínicas na fase aguda (n=32) .....	47
Tabela 2 - TCQ do tórax na fase aguda e após um ano.....	48
Tabela 3 - Função pulmonar, pressões inspiratórias e expiratórias máximas, teste de caminhada de seis minutos e questionário de qualidade de vida EQ5D3L no seguimento de um ano.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA Áreas de Alta Atenuação  
ABA Áreas de Baixa Atenuação  
APN Áreas de Pulmão Normal  
ATS *American Thoracic Society*  
CCQ *Clinical COPD Questionnaire*  
CDC *Centers for Disease Control and Prevention*  
CVF Capacidade Vital Forçada  
COVID-19 *Coronavirus Disease 2019*  
CPT Capacidade Pulmonar Total  
DCO Difusão de Monóxido de Carbono  
D0 fase aguda  
D360 seguimento de um ano  
ESPII Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional  
IMC Índice de Massa Corpórea  
IPN Índice Pulmonar Normal  
L Litros  
MERS Síndrome Respiratória do Oriente Médio  
OMS Organização Mundial de Saúde  
QVRS Qualidade de Vida Relacionada à Saúde  
RNA Ácido Ribonucléico  
RT-PCR *Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction*  
SARS-CoV Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave  
SARS-CoV-2 Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave  
SGRQ Questionário de *Saint George*  
SRAG Síndrome Respiratória Aguda Grave  
SUS Sistema Único de Saúde  
TC Tomografia Computadorizada  
TCAR Tomografia Computadorizada de Alta Resolução  
TCQ Tomografia Computadorizada Quantitativa

TC6M Teste de Caminhada de Seis Minutos

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

UTI Unidade de Terapia Intensiva

VEF1 Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

VM Ventilação Mecânica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS</b> .....	20
2.1 Linha do tempo: apresentação inicial ao tratamento .....	20
2.2 COVID-19 longa .....	23
2.3 Função pulmonar .....	25
2.4 Tomografia computadorizada quantitativa do tórax .....	26
2.5 Qualidade de vida .....	31
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	33
3.1 Objetivo primário .....	33
3.2 Objetivos secundários .....	33
<b>4 MÉTODOS</b> .....	34
4.1 Delineamento do estudo .....	34
4.2 Local do estudo .....	34
4.3 Seleção dos participantes .....	34
4.4 Coleta dos dados .....	35
4.5 Variáveis .....	35
4.5.1 Demográficas e história pregressa .....	35
4.5.2 Dados clínicos da internação .....	36
4.5.3 Percepção da qualidade de vida .....	36
4.5.4 Testes de função pulmonar .....	36
4.5.5 Teste de caminhada de seis minutos .....	36
4.5.6 Pressões inspiratória e expiratória máximas .....	37
4.5.7 Tomografia computadorizada de alta resolução e quantitativa do tórax .....	37
4.6 Desfechos .....	38
4.7 Análise dos dados .....	38
4.8 Aspectos éticos .....	39
<b>5 RESULTADOS</b> .....	40
<b>6 APÊNDICE</b> .....	63
<b>7 ANEXOS</b> .....	68

<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>69</b>
--	-----------

## 1. Introdução

A *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) é uma doença respiratória de alta infectividade descrita em dezembro de 2019, causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11/03/2020 (1). O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus conhecido responsável por provocar transmissão entre humanos (2). Desde a sua identificação, o SARS-CoV-2 espalhou-se mundialmente principalmente por contato pessoal próximo e por gotículas respiratórias (3). A COVID-19 pode levar a dano pulmonar grave, incluindo pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (4). Até ser declarado o fim da emergência de saúde pública de importância internacional (ESPII) referente à COVID-19 em maio de 2023, mais de 766 milhões de casos foram confirmados, provocando 6,9 milhões de mortes (5).

Após quase cinco anos do surgimento da COVID-19, muito se estudou sobre a infecção aguda, porém há ainda muitas incógnitas sobre as sequelas e as consequências a longo prazo. As condições pós COVID-19 abrangem um espectro vasto e heterogêneo de sinais e de sintomas, que vão desde alterações respiratórias a alterações cognitivas e psicológicas. Além da heterogeneidade da apresentação clínica, há discrepâncias nas definições e nas terminologias, o que dificulta a caracterização, reconhecimento e tratamento direcionado dessas condições (6). O SARS-CoV-2 não é o primeiro vírus a causar persistência dos sintomas após infecção aguda. Outros surtos virais prévios como Zika vírus, Chikungunya, coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e, há mais tempo, o vírus influenza responsável pela pandemia de gripe de 1918 provocaram persistência de sintomas por meses e até anos (7). Os sintomas pós COVID-19 mais relatados são fadiga, dispneia, intolerância ao exercício, mialgia e insônia, e a reabilitação tem se mostrado importante na melhora dos sintomas e da qualidade de vida (8,9).

A análise da evolução tardia de pacientes após 45 dias, 3 meses e 6 meses da SRAG por COVID-19 mostra a persistência de alterações da função pulmonar, com padrão restritivo e com redução da difusão de monóxido de carbono (DCO) (10,11,12,13).

Contudo, estudos prospectivos e de seguimento após um ano da SRAG por COVID-19 apontam melhora significativa dos parâmetros de função pulmonar ao longo do tempo (14,15).

Os aspectos radiológicos na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax na COVID-19 são semelhantes aos de outras pneumonias virais. Os achados mais frequentes na fase aguda são opacidades em vidro fosco e consolidações, bilaterais e de distribuição periférica (16,17,18). Em seguimentos maiores, de um a dois anos, foi observada a resolução radiológica na maioria dos pacientes. Nos indivíduos com alterações intersticiais pulmonares residuais foi também observada redução da DCO (19,20).

A tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) do tórax, com mensuração de volumes e densidades pulmonares, tem se mostrado uma ferramenta útil na avaliação do comprometimento pulmonar em pacientes pós COVID-19 (21). Colombi *et al.* mostraram em acompanhamento de 6 meses que o percentual de áreas de alta atenuação pulmonar associou-se de forma inversa à DCO, podendo ser considerado um marcador de dano pulmonar irreversível (22). Contudo, estudos com TCQ do tórax no seguimento em longo prazo de pacientes acometidos por COVID-19 ainda são escassos e não estabelecem a associação entre extensão de áreas de alta atenuação pulmonar e comprometimento da função pulmonar e da qualidade de vida.

O objetivo deste estudo é descrever os achados da TCQ do tórax durante a internação por SRAG decorrente de COVID-19 e um ano após. Pretende-se também comparar os resultados da TCQ do tórax com alterações da função pulmonar e qualidade de vida 12 meses após a infecção aguda.

## **2. Antecedentes científicos**

### **2.1 Linha do tempo: apresentação inicial ao tratamento**

O SARS-CoV-2 surgiu em dezembro de 2019 em Wuhan, província de Hubei, na China, responsável pela pandemia da COVID-19. Antes do surgimento do SARS-CoV-2, os coronavírus eram agentes causadores de doenças infecciosas bem descritas em muitas

espécies, incluindo em humanos. Estima-se que quatro coronavírus causadores do resfriado comum (HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 e HCoV-OC43) são responsáveis por 15 a 30% das infecções leves de via aérea superior, com variação sazonal significativa (23,24). Dois outros coronavírus patogênicos já haviam causado doenças graves em humanos: o SARS-CoV, que circulou de 2002 a 2004 (25), e a MERS, que surgiu em 2012, sendo o camelo um dos seus principais reservatórios animais (26,27).

Antes de a OMS declarar o fim da ESPII referente à COVID-19 em maio de 2023, a infecção por SARS-CoV-2 resultou em 14,83 milhões de mortes em excesso em 2020 e 2021, definidas pela diferença do número de mortes em uma situação de crise pelo número esperado em uma condição normal (28).

Os coronavírus são constituídos de um ácido ribonucléico (RNA) de fita simples, em sequência positiva e envelopado. Existem quatro subfamílias principais: alfa, beta, gama e delta-coronavírus. O SARS-CoV-2 pertence ao grupo beta-coronavírus, que também inclui o SARS-CoV e o coronavírus causador da MERS (4,29). A sequência de RNA mais semelhante ao SARS-CoV-2 foi encontrada em coronavírus isolados em morcegos, provável reservatório animal antes do ser humano (30,2).

A principal via transmissão é por disseminação de pessoa para pessoa por via respiratória. Ela ocorre por contato direto quando uma pessoa é exposta a gotículas respiratórias a menos de um metro de alguém com sintomas respiratórios. A transmissão também é possível, apesar de incomum, por via indireta pelo contato de fômites em superfícies no ambiente ao redor da pessoa infectada. A transmissão do vírus também pode ocorrer na fase pré-sintomática, no período de incubação, bem como em indivíduos sem sintomas (31).

A apresentação clínica inicial é de uma síndrome gripal, definida como quadro respiratório agudo, caracterizado, pelo menos, por dois dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, cefaleia, tosse, coriza, distúrbios

olfativos ou gustativos. Casos leves podem evoluir para a forma grave da doença denominada SRAG, que é definida como síndrome gripal associada a dispneia/desconforto respiratório OU pressão ou dor persistente no tórax OU saturação de oxigênio por oxímetro de pulso menor que 95%, em ar ambiente, OU coloração azulada (cianose) labial ou no rosto (32).

A detecção do RNA viral na fase aguda é o diagnóstico padrão ouro. O principal método é o *reverse-transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) mais comumente coletado de *swab* nasofaríngeo (33). Os testes que detectam o antígeno do SARS-CoV-2 apresentam menor sensibilidade que o RT-PCR, contudo são mais acessíveis e de menor tempo para o resultado, podendo ser úteis quando o RT-PCR é indisponível ou o tempo de resultado é muito longo (34).

Ambulatorialmente, a terapia específica com antivirais para tratamento da COVID-19 está indicada para adultos com 65 anos ou mais, adultos de qualquer idade com condição imunossupressora moderada ou grave, adultos de qualquer idade com múltiplos fatores de risco para progressão para doença grave e adultos com 50 anos ou mais não vacinados. Os pacientes não elegíveis para terapia antiviral devem realizar tratamento sintomático se necessário (35,36). No ano de 2023, o Ministério da Saúde incorporou o antiviral nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de COVID-19 nos seguintes grupos de pacientes: imunossuprimidos com 18 anos ou mais e pessoas com 65 anos ou mais, desde que seja confirmada por teste rápido ou de laboratório, dentro dos 5 primeiros dias de sintomas e quadro clínico leve ou moderado (37). Pacientes hospitalizados e sem necessidade de oxigênio suplementar com fatores de risco para progressão para forma grave têm indicação do antiviral remdesivir (38). Para pacientes em uso de baixo fluxo de oxigênio suplementar, é indicado o uso de dexametasona em dose baixa (6 mg) associado ao remdesivir. Para pacientes em uso de alto fluxo de oxigênio suplementar, em ventilação não invasiva ou invasiva ou em oxigenação por membrana extracorpórea é recomendada a dexametasona em dose baixa (6 mg). Nestes casos, a terapia adjuvante com baricitinibe ou tocilizumabe está indicada para admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) 24 a 48 horas após a admissão hospitalar ou para pacientes

recebendo cuidados intensivos dentro de 96 horas após a admissão hospitalar 39,40,41,42).

## 2.2 A COVID-19 longa

A história natural da infecção por SARS-CoV-2, do contágio à apresentação final, não foi completamente determinada. A infecção pode ocorrer de 2 a 10 dias após o primeiro contato viral e a maioria dos pacientes se recupera dentro de dias a cerca de 2 semanas após. Porém, seguida a resolução da COVID-19 aguda, alguns pacientes podem apresentar sintomas ou sinais persistentes, que variam de leves a muito graves e incapacitantes, podendo levar até ao óbito. Descartadas outras etiologias e condições de saúde prévias, o diagnóstico de COVID-19 longa deve ser considerado (6,43).

O termo “condição pós COVID-19” refere-se a um amplo espectro de sintomas novos ou persistentes (físicos, cognitivos e ou emocionais) que surgem durante ou após o diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) considera condições pós COVID-19 quando não há a recuperação após 4 semanas da fase aguda (44). A OMS considera uma condição pós COVID-19 pelo menos 3 meses após o início da doença, não podendo ser explicada por diagnóstico alternativo (45). A *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (NASEM) define a COVID-19 longa como condição crônica associada à infecção por SARS-CoV-2 presente por pelo menos 3 meses após a infecção aguda. Essa condição ocorre em processo contínuo, recorrente, remitente ou progressivo, que acomete um ou mais sistemas orgânicos (46).

A patogênese ainda é mal compreendida, mas há evidências de alterações fisiológicas presentes em paciente com COVID-19 longa quando comparado com sobreviventes da infecção sem sintomas residuais. É possível a presença de múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, o que explica a heterogeneidade da apresentação clínica. Vários mecanismos já foram descritos, como carga viral persistente, inflamação provocada pela infecção viral, lesão celular, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. Contudo, não há evidência robusta que comprove essa relação causal (47,48).

A verdadeira prevalência da COVID-19 longa ainda é desconhecida. O maior estudo até o momento, uma meta análise de 54 estudos e 2 bancos de dados de registros médicos de 22 países, estimou a prevalência de sintomas de COVID-19 longa entre março de 2020 a janeiro de 2022 após 3 meses da infecção aguda. 6,2% dos pacientes com infecção sintomática por COVID-19 apresentaram pelo menos um dos três conjuntos de sintomas de COVID-19 longa: 3,2% relataram fadiga persistente associada a mialgia ou alterações de humor, 2,2% referiram alterações cognitivas e 3,7% apresentaram problemas respiratórios (49).

Os fatores de risco para a COVID-19 longa não são claramente definidos e mais estudos são necessários. Os fatores descritos associados a maior risco são: gênero feminino, idade (adultos e idosos), presença de comorbidades, uso de serviços de saúde após infecção aguda por SARS-CoV-2, reinfeção, número de sintomas respiratórios na fase aguda, baixa escolaridade e nível socioeconômico (6,50).

Há três fenótipos principais sugeridos para descrever as manifestações clínicas da COVID-19 longa: respiratório, cognitivo e constitucional/fadiga, havendo frequentemente combinações de 2 fenótipos, bem como a presença de todos eles (51,52). Vários estudos observacionais descrevem uma ampla variedade de sintomas físicos e sinais na COVID-19 longa. Os mais comuns e suas prevalências são: fadiga (34%), mal-estar pós esforço (28%), dispnéia (20%), mialgia (incluindo dor torácica) (17%), insônia (15%) e anosmia (13%) (8,53,54,55,56). As manifestações psíquicas e psicológicas também são comuns (até 20%), incluindo ansiedade, transtorno depressivo e de estresse pós-traumático (38). Os sintomas cognitivos e comprometimento cognitivo estão presentes em 10 a 20% dos casos, incluindo prejuízo de memória episódica, redução de fluência verbal e disfunção executiva (57). Um estudo britânico evidenciou a presença de déficits cognitivos um ano após ou mais em pacientes com infecção aguda por SARS-CoV-2 leve a moderada (58).

Não há testes diagnósticos para COVID-19 longa e seu diagnóstico é clínico e de exclusão, sendo muito importante a avaliação individualizada. O tratamento clínico

também deve ser individualizado e direcionado às queixas apresentadas e ao sistema orgânico acometido (59). Como mencionado anteriormente, dispneia e fadiga são sintomas muito prevalentes e, nestas condições, há evidências de que a reabilitação respiratória e motora e exercícios físicos podem melhorar os sintomas e influenciar positivamente na qualidade de vida (9,60). O estudo REGAIN (*rehabilitation exercise and psychological support after COVID-19 infection*) randomizou 585 indivíduos com COVID-19 longa em dois grupos: tratamento com uma única sessão online para aconselhamento e suporte e tratamento supervisionado de duração de 8 semanas com exercícios online, medidas educativas e suporte psicológico. O tratamento supervisionado por 8 semanas melhorou a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) imediatamente e 12 meses após, bem como depressão, fadiga e dor (61).

O prognóstico é bom e a sintomatologia tende a melhorar com o tempo, entretanto há uma variabilidade da duração para a sua resolução, que depende de fatores de risco prévios, da gravidade da doença aguda e do espectro de sintomas apresentados pelo paciente (62,63). No maior estudo até o momento, a duração média estimada dos sintomas de COVID-19 longa foi de 9 meses em pacientes hospitalizados e de 4 meses nos não hospitalizados e 15% dos pacientes continuaram com sintomas após 1 ano da infecção aguda (49). Há outros estudos que evidenciam persistência dos sintomas por 1, 2 e até 3 anos (64,65).

### 2.3 Função pulmonar

A avaliação da função pulmonar no dia da alta hospitalar de pacientes pós infecção aguda por SARS-CoV-2 mostrou alteração na DCO em 47% e na capacidade pulmonar total (CPT) em 25%. Informações relacionadas às complicações respiratórias após a alta hospitalar evidenciaram que 55,7% apresentaram alguma anormalidade intersticial na tomografia de tórax e 34,8% comprometimento da capacidade de DCO. A redução da DCO foi mais frequente em pacientes mais graves, que necessitaram de ventilação mecânica (VM) (13).

Foi observado em um estudo brasileiro que avaliou pacientes 45 dias após a hospitalização por COVID-19, encontrou-se que 52,3% da coorte apresentava dispneia, sem diferença em relação aos grupos enfermaria ou UTI. Do total de 242 pacientes, 232 (96%) apresentavam alteração de função pulmonar, com distúrbio restritivo em 96% da amostra, e redução de DCO em 21,2% dos participantes. Aqueles que necessitaram de VM tiveram medidas inferiores de capacidade vital forçada (CVF), CPT, DCO e distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), quando comparados com os participantes que não necessitaram de VM (10).

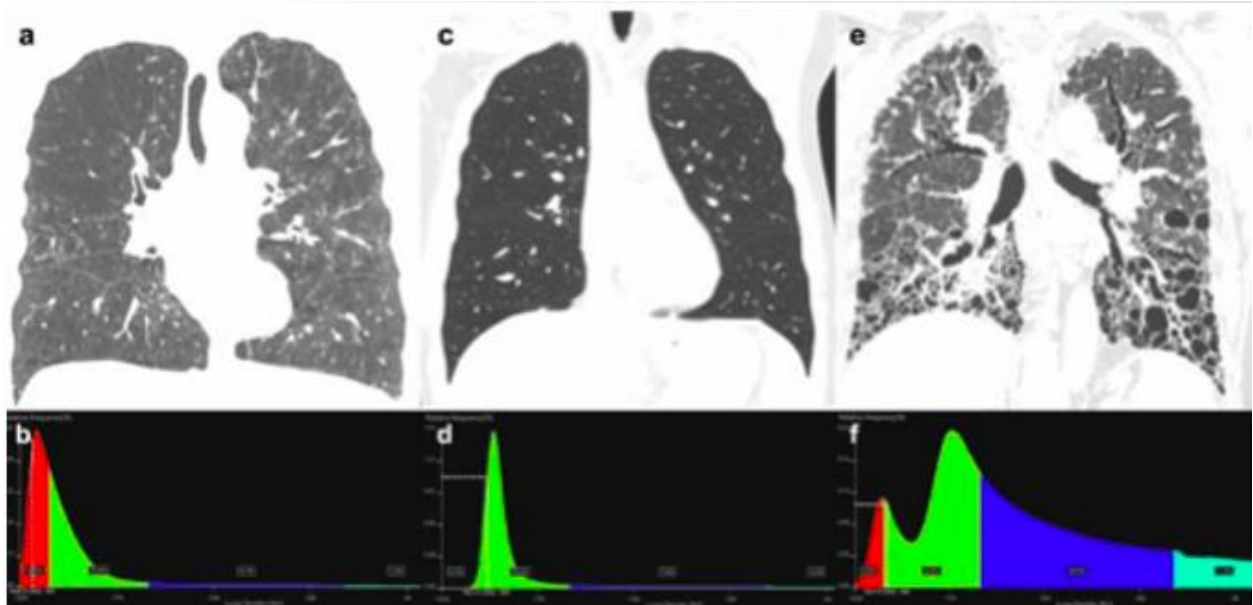
Mancuzo *et al* compararam pacientes após 45 dias e 6 meses da admissão hospitalar devido a COVID-19 grave e encontraram melhora significativa nas medidas de função pulmonar, incluindo CVF, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), CPT, distância total de caminhada no TC6M após 6 meses, tanto no grupo que esteve internado em enfermaria quanto no grupo de terapia intensiva. Neste estudo, a dispneia persistiu após 6 meses em 64,7% dos pacientes da enfermaria e em 66,7% dos pacientes que estiveram na UTI (14).

Em acompanhamento de 180 participantes, um ano após a COVID-19, sendo 138 hospitalizados e 42 não-hospitalizados, demonstrou que os cinco sintomas persistentes mais comuns foram fadiga, dispneia, tosse, alteração cognitiva e artralguas. Alterações de função pulmonar foram encontradas após 12 meses, com associação da restrição e da redução de DCO com a gravidade inicial da doença. A restrição foi associada ao grau de envolvimento pulmonar tomográfico na fase inicial. Nesse estudo, não houve diferença de CPT, CVF e DCO durante o seguimento, entre aqueles que necessitaram de VM ou de altos fluxos de oxigenioterapia, o que pode indicar que a restrição não estaria relacionada à VM, mas às consequências da infecção viral. A qualidade de vida analisada através do questionário de *Saint George* (SGRQ) mostra que proporção significativa dos participantes do estudo ainda apresentam escore acima de 25, um ano após a COVID-19. Entretanto, a CPT não se correlacionou com o escore de SGRQ (66).

#### 2.4 Tomografia computadorizada quantitativa do tórax

A TCQ do tórax é um método não invasivo para visibilizar, caracterizar e quantificar diretamente estruturas anatômicas, fornecendo informações sobre os processos fisiopatológicos de doenças pulmonares. Sua aplicabilidade em estudos científicos e na pesquisa é sabidamente conhecida e, recentemente, seu papel tem sido cada vez mais relevante e importante na avaliação funcional da doença pulmonar crônica. A TCQ do tórax apresenta capacidade de avaliação diagnóstica, estadiamento e prognóstico semelhante à dos testes de função pulmonar tradicionais, além de poder demonstrar a lesão pulmonar antes da alteração dos parâmetros dos testes de função pulmonar (67).

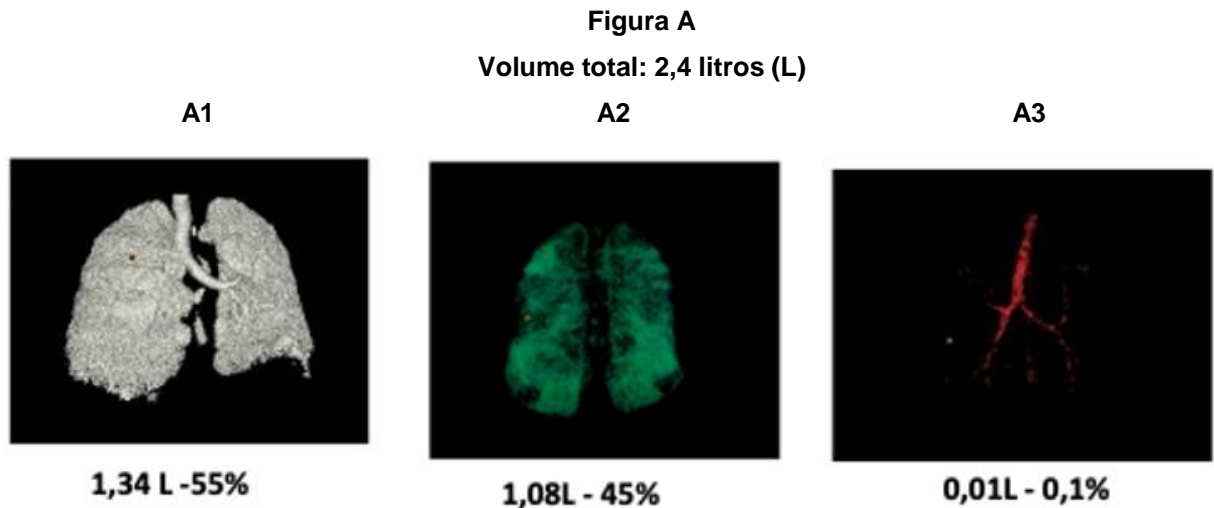
Existem várias técnicas de análise quantitativa para avaliar doenças pulmonares difusas, incluindo medidas baseadas em limiar e densidade, análise estatística baseada em histograma, análise estrutural (como volume do vaso e geometria das vias aéreas), análise de textura ou uma combinação desses recursos juntamente com inteligência artificial para segmentação e classificação (67). Dessa forma, a TCQ do tórax é uma importante ferramenta no que diz respeito ao diagnóstico e definição de fenótipos de doenças pulmonares. A análise de limiar é baseada na quantificação de pixels dentro de uma faixa de atenuação pulmonar em Unidades Hounsfield (UH). A atenuação pulmonar considerada como normal é definida dentro da faixa de - 950 a - 750 UH e a porcentagem dentro desta faixa é conhecida como o índice pulmonar normal (IPN). Por outro lado, a medida do volume de pixels abaixo do limiar de - 950 UH foi classificada como porcentagem de áreas de baixa atenuação (% ABA) e a medida do volume de pixels acima do limiar de -750 UH foi classificada como porcentagem de áreas de alta atenuação (% AAA) (67,68). Após as análises, são criadas curvas de densidade contendo a porcentagem de pixels dentro de cada categoria de atenuação pulmonar e parâmetros estatísticos de primeira ordem (por exemplo, atenuação média, assimetria) (Figura 1). Esses dados são usados para distinguir a forma das curvas de pacientes e indivíduos normais. Tanto a análise da densidade quanto da textura podem ser utilizadas para diagnóstico e seguimento de doenças pulmonares crônicas (Figura 2) (67).

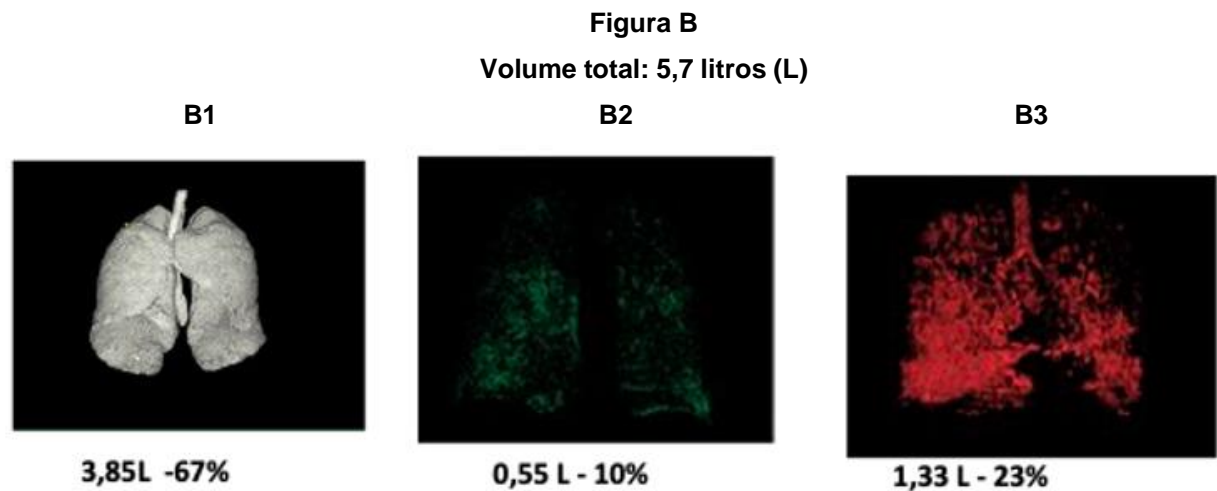


**Figura 1: imagens de TCAR do tórax e histogramas correspondentes**

**a, b:** imagem de TCAR do tórax e histograma de paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica com áreas de baixa atenuação (abaixo de -950 UH); **c, d:** imagem de TCAR do tórax e histograma de pulmão saudável com atenuação média (aproximadamente -800 UH); **e, f:** imagem de TCAR do tórax e histograma de pulmão de paciente com diagnóstico de fibrose pulmonar com áreas de alta atenuação (acima de -750 UH).

Fonte: artigo da referência de número 67 (Barros MC, Altmayer S, Carvalho AR, Rodrigues R, Zanon M, Mohammed TL, Patel P, Mohammad AA, Mehrad B, Chatkin JM, Hochhegger B. Quantitative Computed Tomography: What Clinical Questions Can it Answer in Chronic Lung Disease? Lung. 2022 Aug;200(4):447-455. doi: 10.1007/s00408-022 00550-1)





**Figura 2: análise de densidade da textura pulmonar.**

**Figura A:** paciente com 45% de áreas de alta atenuação pulmonar; **Figura B:** paciente com 23% de áreas de baixa atenuação pulmonar.

**A1, B1:** pulmão normal; **A2, B2:** áreas de alta atenuação pulmonar; **A3, B3:** áreas de baixa atenuação pulmonar.

Fonte: dados do arquivo do pesquisador.

A TCQ do tórax ainda é pouco incorporada no dia-a-dia e um dos motivos é a falta de padronização da técnica de aquisição das imagens (quantidade de radiação, filtros de reconstrução). Isso pode impactar de forma importante a análises das imagens, levando a conclusões clínicas equivocadas. No entanto, o avanço contínuo da tecnologia envolvendo a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax permitiu que protocolos de baixa dose ou ultrabaixa dose de radiação permitissem reconstruções semelhantes ao protocolo *standart* de imagens de quantificação de enfisema e alterações de vias aéreas (67).

Os achados tomográficos na TCAR do tórax são bem conhecidos e descritos na COVID-19, tanto na fase aguda quanto em seguimentos de 3, 6 e 12 meses. Todavia, há na literatura uma grande lacuna sobre o uso e a descrição dos achados da TCQ do tórax em pacientes com COVID-19.

A tomografia computadorizada (TC) do tórax de pacientes com COVID-19 evidencia mais comumente opacificações em vidro fosco com ou sem consolidação, consistentes com

pneumonia viral. O acometimento é frequentemente bilateral, de distribuição periférica e envolvendo lobos inferiores (16,17). Uma revisão sistemática com mais de 2700 pacientes com COVID-19 avaliou os achados apresentados na TC de tórax: opacidades em vidro fosco (83%), opacidades em vidro fosco com consolidação (58%), espessamento pleural (52%), espessamento septal (48%), broncogramas aéreos (46%). Os achados menos comuns foram: pavimentação em mosaico, bronquiectasias, derrame pleural, derrame pericárdico e linfadenopatia (18).

Uma outra revisão sistemática de 47 estudos e 3557 indivíduos comparou achados da TC de tórax realizada no seguimento em dois tempos diferentes: até 3 meses após infecção aguda e após 3 meses da infecção aguda. Os achados mais frequentes foram opacidades em vidro fosco, com prevalência de 52,8% no seguimento até 3 meses e de 37,5% após 3 meses (69). Uma coorte de Wuhan, China, de um ano de seguimento pós COVID-19 revelou que após um ano 24% dos pacientes apresentavam alterações na TCAR do tórax. Entre os alterados, 23% com opacidades em vidro fosco, 5% com espessamento septal e 4% com opacidades reticulares (70).

Um estudo no Japão com 53 pacientes diagnosticados com COVID-19 e hospitalizados entre janeiro de 2020 e janeiro de 2021, submetidos a TC do tórax durante a internação, avaliou a medida de volume de pixels em UH de pacientes com pneumonia grave por COVID-19 usando o *software* Ziostation2, popular no país. A medida que melhor se associou à gravidade foi maior ou igual a – 600 UH (71).

A TCQ do tórax, quando comparada com os testes de função pulmonar, é capaz de detectar alterações ainda precoces, às vezes não identificadas nas provas funcionais. Além disso, a imagem mostra as alterações morfológicas e a sua distribuição no parênquima. Dessa forma, a TCQ do tórax deve ser utilizada em conjunto com as provas de função pulmonar para o manejo clínico dos pacientes pneumopatas crônicos (72).

Em seguimento de 6 meses com 40 pacientes admitidos no setor de emergência de um hospital com COVID-19 aguda mostrou a associação entre testes de função pulmonar e

achados da TCQ do tórax no seguimento de 6 meses. Houve correlação significativa entre as áreas de alta atenuação pulmonar e a relação VEF1/CFV e DCO. A % AAA pulmonar foi inversamente associada à porcentagem da DCO, o que pode ser considerado um marcador de dano pulmonar irreversível (22). Este foi o único estudo de seguimento encontrado na literatura que verificou a associação da TCQ do tórax com função pulmonar após infecção aguda pelo SARS-CoV-2.

## 2.5 Qualidade de vida

A COVID-19 pode levar a piora da QVRS tanto em curto quanto em longo prazo. As consequências de uma doença vão além dos seus desfechos clínicos e físicos, bem como de sua morbimortalidade, e abrangem questões subjetivas no que se refere à qualidade de vida (73).

Há vários questionários que auxiliam na avaliação da QVRS, alguns gerais e outros específicos para determinadas doenças. Os questionários SF-36 e EQ5D são amplamente utilizados para avaliar domínios multidimensionais de saúde e de bem-estar em diferentes populações (74). O SGRQ e o *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) são utilizados para avaliação de qualidade de vida dos pacientes com doenças pulmonares, bem como dos pacientes com COVID-19 (75,76,77).

Uma revisão sistemática de 12 estudos avaliou o impacto da COVID-19 na QVRS. A maioria dos estudos utilizou os questionários gerais, SF-36 e EQ5D5L, e apenas três estudos utilizaram os questionários específicos para as doenças pulmonares, SGRQ e CCQ. O impacto na qualidade de vida foi considerável em pacientes com COVID-19 em fase aguda e na síndrome pós COVID-19. Maior impacto na qualidade de vida foi identificado em mulheres, idosos, pacientes com comorbidades graves e países com baixa renda (73).

Em outra revisão sistemática e meta-análise com 4828 indivíduos com síndrome pós COVID-19 a prevalência de baixa qualidade de vida foi de 59%. Analisando os domínios do questionário EQ5D5L, a prevalência de cada domínio foi: mobilidade (36%), cuidados

personais (8%), atividades habituais (28%), dor/mal-estar (42%), ansiedade/depressão (38%). A análise de regressão evidenciou que a baixa qualidade de vida foi maior em pacientes admitidos em UTI na fase aguda e naqueles com fadiga na COVID-19 longa (78). Em revisão sistemática com 4408 indivíduos que testaram positivo para COVID-19 e que avaliou a qualidade de vida após 15 dias a 6 meses da alta hospitalar mostrou que os fatores mais associados à baixa qualidade de vida foram: gênero feminino, idade avançada, presença de comorbidades, admissão em UTI, permanência prolongada em UTI e VM (79).

### **3. Objetivos**

#### 3.1 Objetivo primário

- Descrever e comparar a extensão das alterações na tomografia quantitativa do tórax durante a fase aguda e um ano após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2.

#### 3.2 Objetivos secundários

- Verificar a associação entre a extensão das alterações tomográficas quantitativas do tórax e os testes de função pulmonar, um ano após a fase aguda da COVID-19.
- Verificar a associação entre a extensão das alterações tomográficas quantitativas do tórax e as variáveis do teste de caminhada de 6 minutos um ano após a fase aguda da COVID-19.
- Verificar a associação entre as alterações tomográficas quantitativas do tórax e qualidade de vida, um ano após a fase aguda da COVID-19.

## 4. Métodos

### 4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma coorte prospectiva de pacientes com SRAG por COVID-19.

### 4.2 Local do estudo

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O hospital é universitário e público, com o total de 465 leitos ativos, dos quais 18 de UTI adulto, 19 de unidade coronariana e 56 de unidade de urgência (80). Durante a pandemia da COVID-19, o hospital foi referência para atendimentos de pacientes suspeitos e confirmados pela doença.

### 4.3 Seleção dos participantes

Foram incluídos indivíduos acometidos por SRAG por COVID-19 internados entre 25/05/2020 e 28/12/2020.

- Critérios de inclusão

- Pacientes com 18 anos ou mais internados em um hospital público de referência para COVID-19 em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, com diagnóstico confirmado de COVID-19 e SRAG. Os critérios para SRAG foram indivíduos com síndrome gripal (pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre, mesmo que referida, calafrios, dor de garganta, cefaleia, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos) que apresentaram dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente OU cianose labial ou rosto (32). O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por método molecular por RT-PCR coletado por *swab* nasal e orofaríngeo e processado no laboratório da Fundação Ezequiel Dias (FUNED).

- Critérios de exclusão

- Pacientes que retiraram seu consentimento para participar do estudo.
- Pacientes que preencheram critério para cuidados paliativos.

- Critérios de perdas

- Aqueles que não foram avaliados um ano após a admissão hospitalar por óbito, retirada de consentimento ou não comparecimento por qualquer outra razão.

#### 4.4 Coleta de dados

Os procedimentos foram executados um ano após a alta hospitalar, entre 14/05/2021 e 11/02/2022.

A avaliação clínica sequencial em visita ambulatorial ocorreu no ambulatório do Projeto de Extensão “Atenção Integral após a Terapia Intensiva” do Hospital das Clínicas da UFMG.

Os testes de função pulmonar foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG.

As tomografias de alta resolução (TCAR) do tórax foram realizadas no Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG. As imagens de base foram reconstruídas, anonimizadas e transferidas para uma estação de trabalho em um aparelho comercialmente disponível (Advantage Workstation 4.6, General Electric Tecnologias de Saúde, Waukesha, WI, EUA). Uma técnica com experiência obteve parâmetros quantitativos de tomografia computadorizada usando software disponível comercialmente (Portal IntelliSpace, versão 12.1; Philips Health System, Best, Holanda).

#### 4.5 Variáveis

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais da internação foram obtidos em entrevista com o paciente ou com o familiar ou extraídos do prontuário médico durante a internação e foram registrados em formulário de coleta de dados. Os seguintes dados foram coletados:

4.5.1 Variáveis demográficas e história pregressa: idade, sexo biológico, história de tabagismo, comorbidades (hipertensão, cardiopatia, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, câncer, uso de terapia imunossupressora, imunodeficiências).

4.5.2 Dados clínicos da internação: data do início dos sintomas respiratórios, data da internação hospitalar, dias de internação hospitalar, dias de internação em UTI, dias de ventilação mecânica, uso de vasopressores, uso de corticoide, terapia de substituição renal, traqueostomia, uso de terapia antiviral.

4.5.3 Percepção da qualidade de vida: a percepção da QVRS dos pacientes foi verificada ambulatorialmente um ano após a alta hospitalar através do questionário de percepção da qualidade de vida EQ5D (Anexo I).

4.5.4 Testes de função pulmonar: foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário da UFMG. Os volumes foram medidos em um pletismógrafo Vyntus™ Body (Vyaire, Medical, INC., Alemanha) de pressão variável equipado com pneumotacógrafo de acordo com os padrões propostos pela *American Thoracic Society* (ATS) e pela *European Respiratory Society* (81,82). As seguintes variáveis foram registradas: capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a relação VEF1/CVF. As medidas foram expressas em valores absolutos e em porcentagem do previsto para a população brasileira (83,84). O método de respiração única foi utilizado para determinar a DCO, considerando os valores sugeridos por Guimarães *et al* (85).

4.5.5 Teste de caminhada de seis minutos (TC6M): realizado em um corredor de 30 metros utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical, INC. Plymouth, MN, USA), seguindo as recomendações da ATS (86, 87). Todos os pacientes realizaram dois testes de caminhada, com intervalo mínimo de 30 minutos, utilizando-se frases de encorajamento a cada minuto. Foram anotados os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e escore de dispneia (escore Borg de dispneia) no início e ao final do teste (dados não mostrados), saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso e a distância percorrida em seis minutos. A distância percorrida em seis minutos foi expressa em valores absolutos e percentuais do previsto

calculados através da equação de referência proposta por Soares e cols. para a população brasileira (88).

4.5.6 Pressão inspiratória e expiratória máximas: as pressões respiratórias máximas foram avaliadas com um manovacuômetro analógico (Makil, Londrina, Brasil), de acordo com a técnica descrita por Black e Hyatt (89). Foram utilizados os maiores valores de pressão inspiratória e expiratória máximas e os valores preditos foram calculados segundo Neder et al (90).

4.5.7 Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) do tórax: A TCAR volumétrica foi realizada com um tomógrafo computadorizado Multidetector Aquilion de 64 canais (Canon Medical System, USA), na posição supina e com inspiração e expiração máxima. Os seguintes parâmetros foram utilizados: 120 kVp; 250 mA; tempo de rotação = 0,8 s; pitch = 1,375. A aquisição volumétrica inspiratória com 1,0 mm de colimação e incremento. As imagens foram obtidas no plano axial, seguidas por reconstruções multiplanares 2D coronal e sagital, utilizando algoritmo de reconstrução de tecidos moles e de alta resolução, com janela para o mediastino e para o parênquima pulmonar. Técnicas de pós-processamento de imagem também foram aplicadas para análises volumétricas 3D específicas: *volume rendering technology*, *maximum intensity projection* e *minimum intensity projection*. As imagens de base foram reconstruídas, anonimizadas e transferidas para uma estação de trabalho em um aparelho comercialmente disponível (Advantage Workstation 4.6, General Electric Tecnologias de Saúde, Waukesha, WI, EUA). Uma técnica com experiência obteve parâmetros quantitativos de tomografia computadorizada usando software disponível comercialmente (Portal IntelliSpace, versão 12.1; Philips Health System, Best, Holanda). Foram classificadas como porcentagem de áreas de baixa atenuação (% ABA) quando a densidade pulmonar < - 950 unidades Hounsfield (UH), a porcentagem de áreas de pulmão normal (% APN) como densidade pulmonar incluída entre -950 e -750 UH, e a porcentagem de áreas de alta atenuação (% AAA) como densidade pulmonar > -750 UH. Usamos limites entre -950 UH e -750 UH para a

quantificação da % APN visto que a foi a melhor correlação identificada em estudo publicado anteriormente. (68).

A avaliação qualitativa das imagens foi realizada individualmente por uma radiologista com experiência na avaliação de exames do tórax (CJR) e por uma pneumologista especialista em doenças pulmonares intersticiais (EVM). As discordâncias em relação aos achados na TCAR do tórax foram posteriormente debatidas e, nestes casos, o resultado foi obtido após acordo entre as especialistas. Devido a sua maior especificidade, as alterações sugestivas de fibrose pulmonar (presença de reticulado com ou sem vidro fosco, bronquiectasia e bronquioloectasias de tração, faveolamento e o vidro fosco isolado) foram consideradas como alterações intersticiais mesmo se estivessem presentes de forma isolada. As alterações de vias aéreas (aprisionamento aéreo, espessamento brônquico, enfisema) e as outras alterações (derrame pleural, nódulos, cistos, espessamento pleuroapical, estrias subpleurais) foram descritas, mas incluídas de forma conjunta na categoria de outras alterações.

#### 4.6 Desfechos

O desfecho primário foi a extensão das áreas de alta atenuação na tomografia quantitativa do tórax um ano após a alta hospitalar.

#### 4.7 Análise de dados

Os dados foram coletados e armazenados na plataforma REDCap e analisados com o pacote estatístico SPSS *versão 23*.

As variáveis numéricas foram expressas em termos de média e desvio padrão; mediana; primeiro e terceiro quartis. As variáveis categóricas foram expressas em termos de frequência e porcentagens. Para verificar a hipótese de normalidade gaussiana de uma variável numérica, utilizou-se o teste de Shapiro Wilk (91).

Na etapa de análise univariada, aplicou-se o teste não-paramétrico de Spearman, para testar a hipótese de correlação entre as variáveis do estudo e o desfecho porcentagem

de alta atenuação pulmonar um ano após SRAG por COVID-19. Quando o p-valor da correlação foi  $\leq 0,20$ , a variável foi selecionada para a etapa de análise multivariada (92).

Na etapa de análise multivariada, ajustou-se o modelo de regressão linear às variáveis que apresentaram p-valor $<0,20$  na análise de correlação de Spearman. Todas essas variáveis foram testadas no modelo múltiplo por meio da técnica de seleção de variáveis *forward*, até que no modelo fossem mantidas somente variáveis com p-valor $<0,05$  (93).

#### 4.8 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), protocolo número 4.932.048 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Todos os participantes assinaram termo de consentimento (Apêndice II).

## 5. Resultados

Conforme deliberação do programa de pós-graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG, os resultados dessa pesquisa serão apresentados na forma de artigo que será submetido ao *Respirology*, A1.

### **Avaliação tomográfica quantitativa do tórax na fase aguda e 12 meses após internação hospitalar por COVID-19 – correlação com função pulmonar e qualidade de vida**

**Autores:** Priscila Lima Tavares<sup>1</sup>, Carolina Coimbra Marinho<sup>2</sup>, Arnaldo Santos Leite<sup>3</sup>, Luís Felipe José Ravic de Miranda<sup>4</sup>, Eliane Viana Mancuzo<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela Faculdade de Medicina da UFMG

<sup>2</sup> Professora Associada do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

<sup>3</sup> Professor Adjunto do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

<sup>4</sup> Professor Adjunto do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

<sup>5</sup> Professora Associada do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e pneumologista do ambulatório de doenças pulmonares intersticiais e do laboratório de função pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG

## RESUMO

**Introdução:** As condições pós-covid-19 abrangem um espectro vasto e heterogêneo de sinais e de sintomas, que vão desde alterações respiratórias a alterações cognitivas e psicológicas. A tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) do tórax tem se mostrado ferramenta útil na avaliação do comprometimento pulmonar em pacientes pós-covid-19. Porém, estudos com TCQ do tórax longitudinais correlacionando imagem quantitativa, função pulmonar e qualidade de vida (QVS) são escassos.

**Objetivos:** verificar a associação entre a extensão das alterações tomográficas quantitativas do tórax e os testes de função pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e qualidade de vida um ano após a fase aguda da COVID-19.

**Metodologia:** estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes que foram internados com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por COVID-19 entre 25/05/2020 e 28/12/2020. O seguimento de um ano após internação hospitalar foi realizado entre 14/05/2021 e 11/02/2022. Os pacientes foram avaliados com tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e TCQ do tórax na fase aguda e aos 12 meses. No seguimento de um ano também realizaram prova funcional pulmonar completa, TC6M e questionário EQ5D de qualidade de vida.

**Resultados:** observou-se redução de 38,7% para 14,7% ( $p < 0,001$ ) das áreas de alta atenuação pulmonar (AAA) um ano após a infecção. Os valores médios dos testes de função pulmonar e TC6M foram normais após 12 meses. Observou-se um prejuízo na qualidade de vida com alterações da mobilidade em 53%, dor/mal-estar em 71% e depressão/ansiedade em 54,8%, porém sem associação com o percentual de AAA. A porcentagem de AAA aos 12 meses apresentou correlação positiva com a porcentagem de AAA na fase aguda ( $r = 0,452$ ;  $p = 0,020$ ) e negativa com valores absolutos de capacidade pulmonar total aos 12 meses ( $r = - 0,619$ ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Percentual relevante de imagens alteradas no seguimento de um ano não se associaram a alteração da função pulmonar e nem a menor qualidade de vida.

**Palavras-chave:** covid-19; síndrome respiratória aguda grave; síndrome pós-covid-19; tomografia computadorizada quantitativa do tórax; função pulmonar, qualidade de vida.

## **Introdução**

A *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), doença respiratória de alta infectividade descrita em dezembro de 2019, causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11/03/2020 (1). Até o fim da pandemia, em maio de 2023, mais de 766 milhões de casos foram confirmados, provocando 6,9 milhões de mortes (2). As condições pós

COVID-19 abrangem espectro vasto e heterogêneo de sinais e de sintomas, desde alterações respiratórias a distúrbios cognitivos e psicológicos. Os sintomas mais relatados são fadiga, dispneia, intolerância ao exercício, dores musculares e insônia e a reabilitação tem se mostrado útil na melhora da sintomatologia e da qualidade de vida (3,4).

A análise da evolução tardia de pacientes após 45 dias, 3 meses e 6 meses da SRAG por COVID-19 mostrou persistência de alterações da função pulmonar, com padrão restritivo e com redução da difusão de monóxido de carbono (DCO) (5,6,7,8). Contudo, estudos prospectivos e de seguimento após um ano da SRAG por COVID-19 apontam melhora significativa da função pulmonar ao longo do tempo (9,10). Outro aspecto importante relacionado à condição pós COVID-19 é o comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em curto e longo prazos. As suas consequências se estendem além de transtornos clínicos e físicos, influenciando a morbimortalidade e a qualidade de vida (11). Maior comprometimento na QVRS foi identificado em mulheres, idosos, pacientes com comorbidades graves, residentes em países com baixa renda, pacientes com internação em UTI, com permanência prolongada em UTI e submetidos à ventilação mecânica (VM) (11,12).

A tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) do tórax é importante na avaliação funcional da doença pulmonar crônica, bem como do comprometimento pulmonar em pacientes pós COVID-19 (13, 14). A TCQ do tórax apresenta capacidade de avaliação diagnóstica, estadiamento e prognóstico semelhante à dos testes de função pulmonar tradicionais, além de poder demonstrar a lesão pulmonar antes da alteração dos parâmetros dos testes de função pulmonar (13). Apesar de avanços na compreensão das sequelas pós-COVID-19, há poucos estudos longitudinais com TCQ de 12 meses correlacionando imagem, função pulmonar e QVRS.

Então, os objetivos deste estudo foram descrever e comparar os achados da TCQ do tórax durante a internação por SRAG decorrente de COVID-19 e um ano após, e verificar

a associação dos resultados da TCQ do tórax com alterações da função pulmonar e qualidade de vida 12 meses após a infecção.

## **Métodos**

Estudo de coorte prospectivo que incluiu indivíduos internados com SRAG por COVID-19, em um hospital universitário público da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, entre 25/05/2020 e 28/12/2020. O seguimento de um ano após internação hospitalar foi realizado entre 14/05/2021 e 11/02/2022. Os pacientes analisados compõem uma coorte maior, que incluiu pacientes internados em três hospitais públicos de referência no município. A amostra foi selecionada a partir da disponibilidade dos exames de imagem realizados seguindo o mesmo protocolo (15). O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), protocolo número 4.932.048. Todos os participantes assinaram termo de consentimento (Apêndice III).

Critérios de inclusão:

Indivíduos com 18 anos ou mais com SRAG por COVID-19 Os critérios utilizados para SRAG compreenderam indivíduos com síndrome gripal (pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre, mesmo que referida, calafrios, dor de garganta, cefaleia, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos) que apresentaram dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente OU cianose labial ou rosto (16). O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por método molecular por *reverse-transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) coletado por *swab* nasal e orofaríngeo.

Os procedimentos realizados foram: avaliação da percepção da qualidade de vida, função pulmonar, teste de caminhada de seis minutos (TC6M), pressão inspiratória e expiratória máximas, tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e TCQ do tórax.

Percepção da qualidade de vida

A percepção da QVRS dos pacientes foi verificada ambulatorialmente um ano após a alta hospitalar através do questionário de percepção da qualidade de vida EQ-5D-3L. O EQ-5D-3L (17), validado para a população brasileira, avalia a percepção subjetiva da qualidade de vida relacionada à saúde, cujo sistema descritivo consiste em cinco dimensões – mobilidade, cuidado pessoal, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão, com três níveis de gravidade para cada uma delas – nenhum problema (1), problemas moderados (2) e problemas extremos (3). O indivíduo é solicitado a indicar seu estado de saúde e cada conjunto de pontuações varia de 1-1-1-1-1 a 3-3-3-3-3, definindo assim um estado de saúde, que pode ser quantificado através de tabelas de valoração construídas para cada contexto sociodemográfico (18).

#### Função pulmonar

Os volumes foram medidos em um pletismógrafo Vyntus™ Body (Vyaire, Medical, INC., Alemanha) de pressão variável equipado com pneumotacógrafo de acordo com os padrões propostos pela *American Thoracic Society (ATS)* e pela *European Respiratory Society* (19,20). As variáveis registradas foram: capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a relação VEF1/CVF. As medidas foram expressas em valores absolutos e em porcentagem do previsto para a população brasileira (21,22). O método de respiração única foi utilizado para determinar a difusão de monóxido de carbono (DCO), considerando os valores sugeridos por Guimarães *et al* (23).

#### Teste de caminhada de seis minutos (TC6M)

Realizado em um corredor de 30 metros utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical, INC. Plymouth, MN, USA), seguindo as recomendações da ATS (24, 25). Todos os pacientes realizaram dois testes de caminhada, com intervalo mínimo de 30 minutos, utilizando-se frases de encorajamento a cada minuto. Foram anotados os parâmetros: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e escore de dispnéia (escore Borg de dispneia) no início e ao final do teste, saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso e a distância percorrida em seis minutos. A distância percorrida em seis minutos foi

expressa em valores absolutos e percentuais do previsto calculados através da equação de referência proposta por Soares e cols. para a população brasileira (26).

#### Pressão inspiratória e expiratória máximas

As pressões respiratórias máximas foram avaliadas com um manovacuômetro analógico (Makil, Londrina, Brasil), de acordo com a técnica descrita por Black e Hyatt (27). Foram utilizados os maiores valores de pressão inspiratória e expiratória máximas e os valores preditos foram calculados segundo Neder et al (28).

#### Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) do tórax

A TCAR volumétrica foi realizada com um tomógrafo computadorizado Multidetector Aquilion de 64 canais (Canon Medical System, USA), na posição supina e com inspiração e expiração máxima. Os seguintes parâmetros foram utilizados: 120 kVp; 250 mA; tempo de rotação = 0,8 s; pitch = 1,375. A aquisição volumétrica inspiratória com 1,0 mm de colimação e incremento. As imagens foram obtidas no plano axial, seguidas por reconstruções multiplanares 2D coronal e sagital, utilizando algoritmo de reconstrução de tecidos moles e de alta resolução, com janela para o mediastino e para o parênquima pulmonar. Técnicas de pós-processamento de imagem também foram aplicadas para análises volumétricas 3D específicas: *volume rendering technology*, *maximum intensity projection* e *minimum intensity projection*. As imagens de base foram reconstruídas, anonimizadas e transferidas para uma estação de trabalho em um aparelho comercialmente disponível (Advantage Workstation 4.6, General Electric Tecnologias de Saúde, Waukesha, WI, EUA). Uma técnica com experiência obteve parâmetros quantitativos de tomografia computadorizada usando software disponível comercialmente (Portal IntelliSpace, versão 12.1; Philips Health System, Best, Holanda). Foram classificadas como porcentagem de áreas de baixa atenuação (% ABA) quando a densidade pulmonar < -950 unidades Hounsfield (UH), a porcentagem de áreas de pulmão normal (% APN) como densidade pulmonar incluída entre -950 e -750 UH, e a porcentagem de áreas de alta atenuação (% AAA) como densidade pulmonar > -750 UH (29). A avaliação qualitativa das imagens foi realizada de forma independente por duas

autoras: uma radiologista com experiência na avaliação de exames do tórax (CJR) e uma pneumologista especialista em doenças pulmonares intersticiais (EVM). Eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso entre as duas autoras. Devido a sua maior especificidade, as alterações sugestivas de fibrose pulmonar (presença de reticulado com ou sem vidro fosco, bronquiectasia e bronquioloectasias de tração, faveolamento e o vidro fosco isolado) foram consideradas como alterações intersticiais mesmo se estivessem presentes de forma isolada. As alterações de vias aéreas (aprisionamento aéreo, espessamento brônquico, enfisema) e as outras alterações (derrame pleural, nódulos, cistos, espessamento pleuroapical, estrias subpleurais) foram descritas e incluídas na categoria "outras alterações".

#### Análise estatística

Os dados foram analisados com o pacote estatístico SPSS versão 23. As variáveis numéricas foram expressas como média e desvio padrão; mediana; primeiro e terceiro quartis, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram expressas em frequência e porcentagens. Para comparar médias de amostras dependentes, foi utilizado teste-t pareado, com  $p < 0,05$  e intervalo de confiança de 95%. Para verificar a hipótese de normalidade gaussiana de uma variável numérica, utilizou-se o teste de Shapiro Wilk (30). Na etapa de análise univariada, aplicou-se o teste não-paramétrico de Spearman, para testar a hipótese de correlação entre as variáveis do estudo e o desfecho da porcentagem de alta atenuação pulmonar um ano após SRAG por COVID-19. Quando o p-valor da correlação foi  $\leq 0,20$ , a variável foi selecionada para a etapa de análise multivariada (31). Na análise multivariada, ajustou-se o modelo de regressão linear às variáveis que apresentaram p-valor  $< 0,20$  na análise de correlação de Spearman. Todas essas variáveis foram testadas no modelo múltiplo por meio da técnica de seleção de variáveis *forward* até que fossem mantidas somente variáveis com p-valor  $< 0,05$  (32).

A avaliação do poder do estudo foi realizada considerando que o desvio padrão da diferença das AAA entre os momentos fase aguda e 12 meses após foi de 19,78 UH. Considerando este valor, o estudo tem 80% de poder estatístico para detectar uma

diferença de pelo menos 10 UH de AAA entre os momentos da fase aguda e um ano após infecção aguda pelo SARS-CoV-2. Para esses resultados, considerou-se o teste t-Student para amostras pareadas ao nível de significância de 0,05.

## Resultados

No período de inclusão, 79 pacientes foram elegíveis. Porém, 47 perderam o seguimento: 3 faleceram, 1 retirou o consentimento e 43 não compareceram na avaliação após a alta. Foram então incluídos na análise 32 pacientes, embora apenas 26 realizaram a TCAR do tórax também na fase aguda (durante a internação hospitalar).

A média de idade foi  $54,7 \pm 12,9$  anos, sendo 25 (77,1%) do sexo feminino. A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais frequente, presente em 59% dos indivíduos. As demais características demográficas e clínicas da internação hospitalar estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1: Dados sociodemográficos, condições preexistentes e características clínicas na fase aguda (n=32)**

Idade em anos, m (DP)	54,7 (12,9)
Mulheres, n (%)	25 (77,1)
Presença de comorbidades, n (%)	29 (90,6)
Hipertensão arterial n (%)	19 (59,4)
Obesidade n (%)	12 (37,5)
Diabetes mellitus n (%)	13 (40,6)
Outras DCV n (%)	6 (18,7)
Asma n (%)	7 (21,9)
DPOC n (%)	2 (6,2)
Doença renal crônica n (%)	2 (6,2)
Outras comorbidades n (%)	18 (56,2)
Tabagismo n (%)	6 (18,7)
Uso de medicamento imunossupressor ‡ n (%)	6 (18,7)
Transplante de órgão sólido n (%)	5 (15,6)
Tosse n (%)	23 (71,9)
Dispneia n (%)	23 (71,9)
Ventilação mecânica invasiva n (%)	5 (15,6)

‡ Dados ausentes ( $\leq 10\%$ ) § Dados ausentes (10-20%)

m: média; n: número absoluto; DP: desvio padrão; DCV: doença cardiovascular; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; outras comorbidades: acidente vascular encefálico isquêmico, alterações visuais, artrite reumatoide, bexiga neurogênica, bronquiolite obliterante, diarreia crônica, enfisema pulmonar, epilepsia, esclerose múltipla, etilismo, fibromialgia, fibrose pulmonar, hérnia discal, hipertensão portal, hipotireoidismo, infecção por vírus da imunodeficiência humana, miocardiopatia isquêmica, nefropatia membranosa, paralisia cerebral, rim único, trombose venosa portal e esplênica, vitiligo

A alteração mais frequente na TCAR do tórax na fase aguda foi a presença de vidro fosco, encontrada em 92,3% dos participantes, dos quais mais da metade apresentava extensão maior ou igual a 25%. No seguimento de um ano, o vidro fosco manteve-se como alteração mais frequente, presente em 38,5% dos participantes. A análise descritiva da TCAR do tórax encontra-se na tabela 1 ( Apêndice 1).

A tabela 2 descreve os dados da TCQ do tórax na fase aguda e um ano após a internação hospitalar. A porcentagem de AAA reduziu de 38,7% para 14,7% ( $p < 0,001$ ). A função pulmonar, TC6M e questionário de qualidade de vida EQ5D no seguimento de um ano estão descritos na tabela 3.

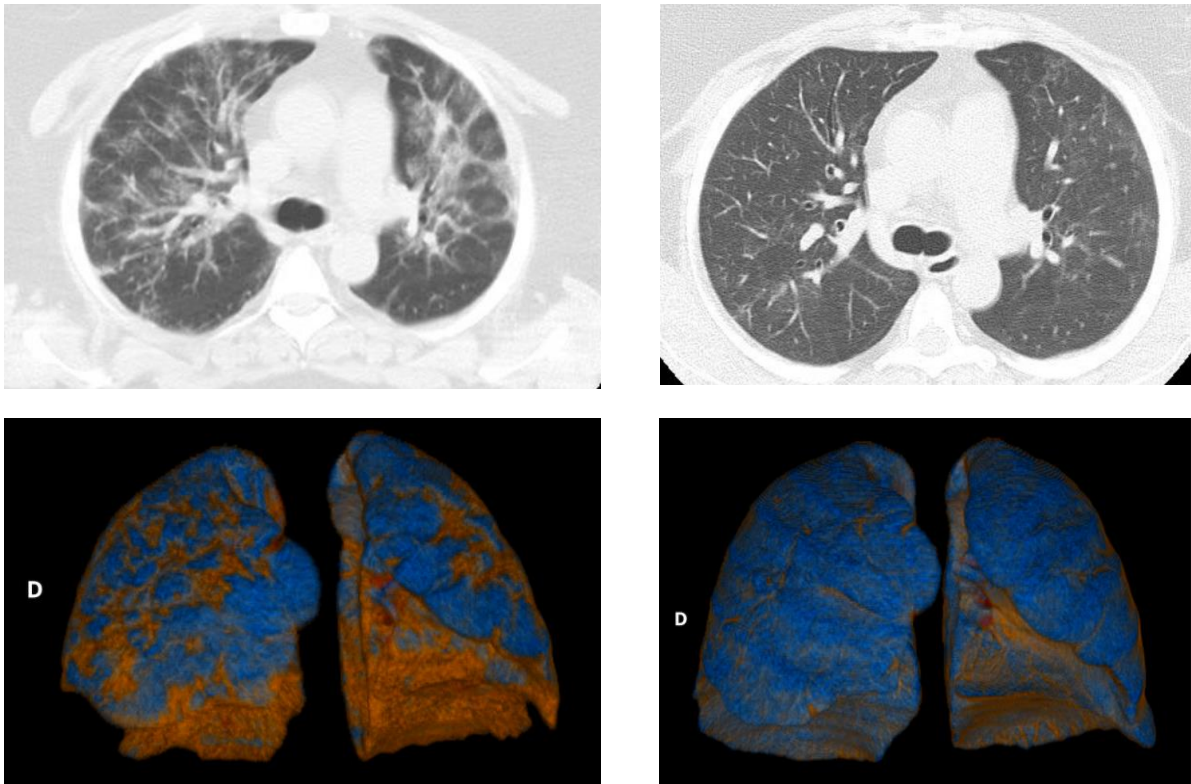
**Tabela 2: TCQ do tórax na fase aguda e após um ano**

Variável	TCQ do tórax				
	D0 (n=26) (média, DP)	D360 (D=32) (média, DP)	p*	Diferença de médias	IC** (95%)
Pulmão normal (L)	2,09 ( $\pm 1,29$ )	3,35 ( $\pm 0,87$ )	<0,001	-1,26	-1,17 a -0,81
Pulmão normal (%)	60,6 ( $\pm 21,4$ )	83,5 ( $\pm 5,9$ )	<0,001	-22,91	-31,12 a -14,71
AAA pulmonar (L)	1,06 ( $\pm 0,43$ )	0,56 ( $\pm 0,15$ )	<0,001	0,49	0,34 a 0,65
AAA pulmonar (%)	38,7 ( $\pm 21,5$ )	14,7 ( $\pm 5,32$ )	<0,001	24,04	16,05 a 32,03
ABA pulmonar (L)	0,03 ( $\pm 0,09$ )	0,08 ( $\pm 0,27$ )	0,279	-0,05	-0,16 a 0,05
ABA pulmonar (%)	0,74 ( $\pm 1,92$ )	1,68 ( $\pm 4,77$ )	0,296	-0,94	-2,75 a 0,87

AAA: áreas de alta atenuação; ABA: áreas de baixa atenuação; D0: fase aguda; D360: seguimento de um ano; %: porcentagem; DP: desvio padrão; L: litros; IC: intervalo de confiança

p\* Teste-t para amostras pareadas dependentes

IC\*\* Teste-t para amostras pareadas dependentes



**Figura 1: TCAR e TCQ do tórax na fase aguda e um ano após**

Azul: pulmão normal

Laranja: AAA pulmonar

Fonte: dados do pesquisador

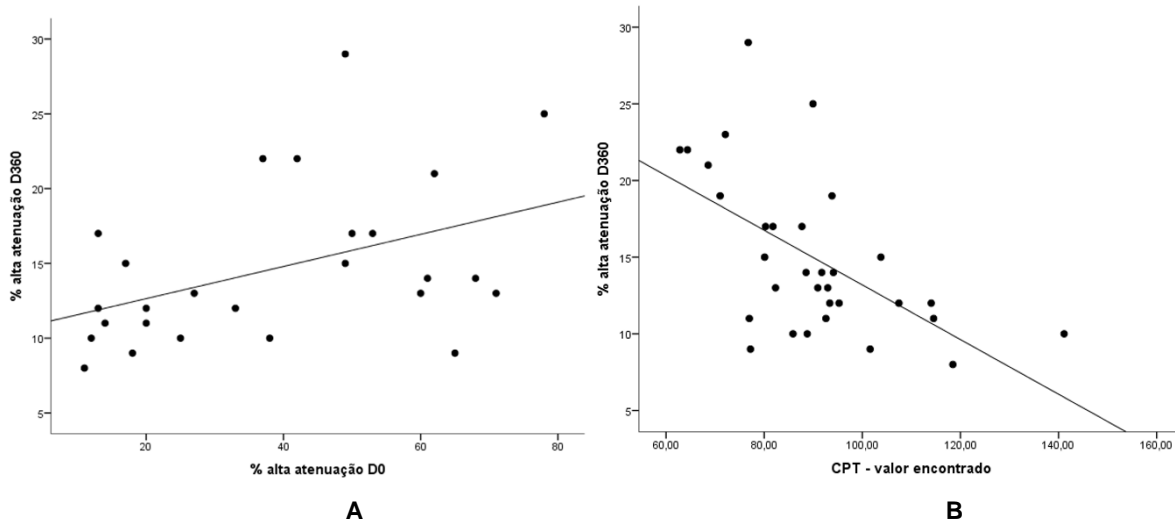
**Tabela 3: Função pulmonar, pressões inspiratórias e expiratórias máximas, teste de caminhada de seis minutos e questionário de qualidade de vida EQ5D3L no seguimento de um ano**

Função pulmonar	
Variável	D360 (média, DP)
CPT, % do previsto	90,02(±16,77)
CPT, L	4,41(±0,89)
VR, % do previsto	86,73(±31,29)
VR/CPT, % do previsto	93,52(±29,59)
CVF, % do previsto	89,41(±14,44)
CVF, L	2,85(±0,65)
VEF1, % do previsto	81,80(±16,67)
VEF1, L	2,15(±0,62)
Difusão de monóxido de carbono	
Variável	D360 (média, DP)
DCO, % do previsto	93,87(±19,18)
DCO, mL.min <sup>-1</sup> .mmHg	18,28(±5,21)
Pressões inspiratórias e expiratórias máximas	

Variável	D360 (média, DP)
PIMAX,% do previsto (n=29)	87,80(±20,54)
PEMAX,% do previsto (n=29)	47,31(±14,03)
Teste de caminhada de seis minutos	
Variável	D360 (média, DP)
Distância caminhada, m (n=29)	415,45(±105,08)
Distância caminhada % do previsto (n=29)	80,98(±19,56)
SpO2 inicial (n=29)	96,34(±1,93)
SpO2 final (n=29)	93,79(±4,33)
Média das medidas FCR1	21,10(±8,76)
Questionário de qualidade de vida EQ5D	
Variável	D360 (média, DP)
<b>Visão geral quanto à saúde</b>	70,97(±24,26)
<b>MOBILIDADE</b>	
Sem problemas	15(46,9)
Algum problema ou incapaz	17(53,1)
<b>CUIDADOS PESSOAIS</b>	
Sem problemas	21(67,7)
Algum problema ou incapaz	10(32,3)
<b>ATIVIDADES HABITUAIS</b>	
Sem problemas	18(56,3)
Algum problema ou incapaz	14(43,7)
<b>DOR/MAL ESTAR</b>	
Ausente	9(29,0)
Moderado	18(58,1)
Extremo	4(12,9)
<b>ANSIEDADE/DEPRESSÃO</b>	
Ausente	14(45,2)
Moderado	13(41,9)
Extremo	4(12,9)

CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DCO: difusão de monóxido de carbono; PIMÁX: pressão inspiratória máxima; PEMÁX: pressão expiratória máxima; FCR1: frequência cardíaca de recuperação no 1º minuto; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO2: saturação periférica de oxigênio, L: litros, m: metros

A análise multivariada evidenciou associação entre duas variáveis com o desfecho percentual de AAA pulmonar no seguimento de um ano: percentual de AAA pulmonar na fase aguda e CPT em valores absolutos (tabela 2 – apêndice). O percentual de AAA pulmonar na fase aguda correlacionou-se diretamente com o percentual de AAA pulmonar aos 12 meses (Figura 1A) e a CPT em valores absolutos correlaciona-se inversamente com o percentual de AAA pulmonar aos 12 meses (Figura 1B).



**Figura 2: Gráficos de dispersão – correlação entre % AAA D360 e % AAA D0 e CPT valor encontrado**

**A:** Gráfico de dispersão entre a variável “% AAA D0” e o desfecho “% AAA D360” ( $r = 0,452$ ;  $p=0,020$ ).

**B:** Gráfico de dispersão entre a variável “CPT – valor encontrado” e o desfecho “% AAA D360” ( $r = -0,619$ ;  $p<0,001$ ).

D0: fase aguda; D360: seguimento de um ano; CPT: capacidade pulmonar total; %: porcentagem.

\*Correlação de Spearman

O poder do teste para análise do desfecho principal foi calculado em 80%.

## Discussão

Os principais resultados do estudo mostraram uma redução da porcentagem das AAA pulmonar de 38,7% na fase aguda para 14,7% no seguimento de um ano ( $p<0,001$ ). Observou-se alterações tomográficas residuais em 16,5% dos indivíduos na avaliação de 12 meses (após seguimento de um ano). Apesar da porcentagem ainda relevante de alterações na TCQ do tórax ao final do seguimento, os testes de função pulmonar e o TC6M mostraram valores médios normais após um ano da internação hospitalar. Já a qualidade de vida, avaliada pelo questionário EQ5D, foi considerada prejudicada por mais de 50% dos indivíduos dentro dos seguintes domínios: mobilidade (53,1%), dor/mal-estar (71%) e ansiedade/depressão (54,8%).

Outro resultado relevante do estudo foi que apenas duas variáveis — a porcentagem de AAA pulmonar na fase aguda e a capacidade pulmonar total (CPT) em valores absolutos — apresentaram correlação significativa com a porcentagem de AAA pulmonar após um ano.

Estudos que avaliaram o papel da TCQ do tórax em doenças pulmonares, como na doença pulmonar obstrutiva crônica e no câncer de pulmão, demonstraram que as ABA pulmonar podem corresponder a enfisema e as AAA pulmonar podem corresponder a anormalidades intersticiais, comportando-se como biomarcadores de fibrose pulmonar (13,33). No entanto, estudos avaliando o uso da TCQ do tórax em pacientes com COVID-19 aguda ou longa, assim como a descrição de seus achados nessas condições ainda são escassos. Na melhor avaliação, encontramos um único estudo de seguimento pós COVID-19 que avaliou a associação do percentual de AAA pulmonar com a função pulmonar que inclui análises realizadas seis meses após a infecção aguda. Em seus resultados, Colombi *et al.* mostraram em acompanhamento de 6 meses que o percentual de AAA pulmonar associou-se de forma inversa à DCO, ou seja, quanto maior o percentual das AAA pulmonar, menor a DCO, caracterizando-se como importante marcador de dano pulmonar (33).

Resultados da associação da função pulmonar com sintomas persistentes e qualidade de vida após um ano da coorte prospectiva da qual o presente estudo faz parte foi publicada anteriormente (15). A análise de 189 pacientes mostrou que dispnéia estava presente em 43% dos pacientes, 27% apresentavam distúrbio ventilatório restritivo e 18% alteração da DCO, mas sem associação significativa entre dispneia e alterações na função pulmonar. Porém, a presença de dispneia se associou à pior qualidade de vida em mais de 50% dos indivíduos nos seguintes domínios do questionário EQ5D: mobilidade (55%), dor/desconforto (75%) e ansiedade/depressão (70%) (15). Uma revisão sistemática e meta-análise que avaliou a síndrome pós COVID-19 e qualidade de vida relacionada à saúde evidenciou que a baixa qualidade de vida foi significativamente maior nos pacientes com síndrome pós COVID-19 com presença de fadiga e naqueles que necessitaram de internação em UTI na fase aguda (34). Em outra revisão sistemática com 4408 indivíduos que avaliou a qualidade de vida após 15 dias a 6 meses da alta hospitalar mostrou que os fatores mais associados à baixa qualidade de vida foram: gênero feminino, idade avançada, presença de comorbidades, admissão em UTI,

permanência prolongada em UTI e VM (35). Nosso estudo e a literatura não associam baixa qualidade de vida com alterações funcionais e tomográficas no pós COVID-19.

Dentre os aspectos fortes deste estudo, destaca-se a observação de melhora significativa das AAA pulmonar um ano após a SRAG por COVID-19, com os testes de função pulmonar e o TC6M com médias normais no seguimento de 12 meses. Outro ponto forte é a aplicabilidade da TCQ do tórax na prática clínica para a avaliação da função pulmonar tanto na fase aguda quanto na COVID-19 longa, possibilitando reconsiderar a causa pulmonar da limitação funcional do paciente.

A TCQ do tórax é ferramenta útil para avaliação pulmonar, mas evidências que fortaleçam seu uso na prática clínica para avaliação de doenças pulmonares, incluindo acometimento pulmonar por COVID-19 ainda são escassas. Outros estudos também devem ser realizados para melhor esclarecimento de possíveis fatores associados à baixa qualidade de vida relacionada à saúde na COVID longa.

Este estudo possui algumas limitações. A primeira delas foi a perda de seguimento de mais de 50% dos pacientes elegíveis por não comparecimento na avaliação de 12 meses. A segunda foi que 6 dos 32 pacientes avaliados aos 12 meses, não haviam realizado a TCAR do tórax na fase aguda, o que pode ser justificado pela extrema sobrecarga do sistema e dos serviços de saúde durante a pandemia. Outra limitação foi o número pequeno de participantes analisados. Apesar disso, a amostra teve poder estatístico de 80% para detectar a diferença de pelos menos 10 UH de AAA entre a fase aguda e um ano após a COVID-19. Por último, no seguimento de um ano não foram coletadas informações sobre retorno ao trabalho e utilização de serviços de saúde.

### **Conclusão**

Houve redução relevante do percentual de alterações na TCQ no seguimento de um ano. Alterações residuais na TCQ não se associaram a anormalidades na função pulmonar. Comprometimento da qualidade de vida em mais da metade dos participantes não teve associação com nenhuma das variáveis estudadas. A dissociação clínico radiológica

evidenciada pelo estudo é um dado clinicamente relevante, visto que as alterações residuais radiológicas, mesmo que em porcentagem expressiva, não implicam alteração da função pulmonar e não se associam a prejuízo na qualidade de vida.

### Referências bibliográficas

1. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2022; 20: 270–284
2. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19>. Acesso em: 16 set. 2024
3. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *EClinicalMedicine*. 2023 May;59:101959. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101959]. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101762. Published 2022 Dec 1. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101762
4. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. Manchester, National Institute for Health and Care Excellence, 2021
5. Mancuzo EV, Marinho CC, Machado-Coelho GLL, et al. Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210162. Published 2021 Dec 15. doi:10.36416/1806-3756/e20210162
6. Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, Brønstad E, Rasch-Halvorsen Ø, Einvik G, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *European Respiratory Journal*. 2021 Aug;58(2):2100996
7. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32
8. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec 1;21(1)

9. Bretas DC, Leite AS, Mancuzo EV, Prata TA, Andrade BH, Oliveira J das GF, et al. Lung function six months after severe COVID-19: Does time, in fact, heal all wounds? *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022 May 1;26(3)
10. Suppini N, Fira-Mladinescu O, Traila D, et al. Longitudinal Analysis of Pulmonary Function Impairment One Year Post-COVID-19: A Single-Center Study. *J Pers Med*. 2023;13(8):1190. Published 2023 Jul 26. doi:10.3390/jpm13081190
11. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, et al. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PLoS One*. 2021;16(10):e0259164. Published 2021 Oct 28. doi:10.1371/journal.pone.0259164
12. Nandasena HMRKG, Pathirathna ML, Atapattu AMMP, Prasanga PTS. Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. *PLoS One*. 2022 Feb 16;17(2):e0263941. doi: 10.1371/journal.pone.0263941. PMID: 35171956; PMCID: PMC8849513
13. Barros MC, Altmayer S, Carvalho AR, et al. Quantitative Computed Tomography: What Clinical Questions Can it Answer in Chronic Lung Disease?. *Lung*. 2022;200(4):447-455. doi:10.1007/s00408-022-00550-1
14. Cheng Z, Qin L, Cao Q, Dai J, Pan A, Yang W, Gao Y, Chen L, Yan F. Quantitative computed tomography of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Radiol Infect Dis*. 2020 Jun;7(2):55-61. doi: 10.1016/j.jrid.2020.04.004. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346594; PMCID: PMC7186132
15. Prata TA, Leite AS, Augusto VM, et al. Lung function and quality of life one year after severe COVID-19 in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2024;50(2):e20230261. Published 2024 May 27. doi:10.36416/1806-3756/e20230261
16. SAIBA como é feita a definição de casos suspeitos de Covid-19 no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 12 maio 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/artigos/definicao-e-casos-suspeitos>. Acesso em: 16 set. 2024
17. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Rabin R, de CF. *Ann Med* 2001 Jul;33(5):337-343
18. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states. *Medical Decision Making*.

2016;36(2):253–63.

19. Graham BL., Steenbruggen I., Barjaktarevic IZ., et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019:E70–88. Doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST
20. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal.* 2005;26(5):948–68. Doi: 10.1183/09031936.05.00035205
21. Alberto C., Pereira C., Sato T., Rodrigues SC. Artigo Original Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca\* New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. vol. 33. 2007
22. Lessa T., De Castro Pereira CA., Soares MR. Reference equations for plethysmographic lung volumes in White adults in Brazil as derived by linear regression. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2021;47(1):1–2. Doi: 10.36416/1806-3756/e20200359
23. Guimarães VP., de Miranda DM., Reis MAS., et al. Reference values for the carbon monoxide diffusion (Transfer factor) in a Brazilian sample of white race. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2019;45(5). Doi: 10.1590/1806-3713/e20180262
24. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7
25. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-46
26. Soares MR, Pereira CA dC. Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. *Jornal brasileiro de pneumologia.* 2011;37(5):576-83
27. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99(5):696-702
28. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27

29. Risoli, C.; Nicol, M.; Colombi, D.; Moia, M.; Rapacioli, F.; Anselmi, P.; Michieletti, E.; Ambrosini, R.; Di Terlizzi, M.; Grazioli, L.; et al. Different Lung Parenchyma Quantification Using Dissimilar Segmentation Software: A Multi-Center Study for COVID-19 Patients. *Diagnostics* 2022, 12, 1501
30. Triola, MF. *Introdução à estatística*. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2005 (9ª Edição)
31. Siqueira, AL; Tibúrcio, JD. *Estatística na área da saúde: conceitos, metodologia, aplicações e prática computacional*. Belo Horizonte; Coopmed, 2011
32. Efron, B., & Tibshirani, R. J. (1993). *An introduction to the bootstrap*. New York: Chapman & Hall/CRC.
33. Colombi D, Petrini M, Risoli C, et al. Quantitative CT at Follow-Up of COVID-19 Pneumonia: Relationship with Pulmonary Function Tests. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(21):3328. Published 2023 Oct 27. doi:10.3390/diagnostics1321332
34. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, Patel U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):253-262. doi: 10.1002/jmv.27309. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34463956; PMCID: PMC8662132
35. Nandasena HMRKG, Pathirathna ML, Atapattu AMMP, Prasanga PTS. Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. *PLoS One*. 2022 Feb 16;17(2):e0263941. doi: 10.1371/journal.pone.0263941. PMID: 35171956; PMCID: PMC8849513

## Apêndice

### Apêndice I – tabela 1: TCAR do tórax na fase aguda e no seguimento de um ano

Variável	TCAR do tórax	
	D0, N (%)	D360, N (%)
<b>Alterações intersticiais</b>		
Vidro fosco	24 (92,3)	10 (38,5)
Extensão do vidro fosco		
0 – 25%	9 (34,6)	10 (38,5)
25 – 50%	8 (30,8)	0 (0)
50 – 75%	6 (23)	0 (0)
75 – 100%	1 (3,8)	0 (0)

Vidro fosco com espessamento septal	19 (73)	8 (30,8)
Espessamento septal isolado	0 (0)	1 (3,8)
Bandas parenquimatosas	2 (7,7)	8 (30,8)
Bronquiectasia	2 (7,7)	9 (34,6)
Faveolamento	0 (0)	0 (0)
Consolidação	13 (50)	1 (3,8)
<b>Alterações de vias aéreas</b>		
Enfisema	3 (9,4)	2 (7,7)
Aprisionamento aéreo	2 (7,7)	3 (11,5)
<b>Outras alterações</b>		
Derrame pleural	4 (15,3)	0 (0)

**Apêndice II - tabela 2: modelo de regressão linear múltiplo final obtido para o desfecho percentual de AAA pulmonar no seguimento de um ano**

Variável	B (IC 95% do B)	t (p-valor)
Constante	24,208(15,998-32,563)	6,064 (<0,001)
% AAA pulmonar D0	0,111(0,036 - 0,187)	3,042 (0,006)
CPT – valor encontrado	-3,189(-4,944 - -1,435)	-3,761 (0,001)

R<sup>2</sup>=0,498; ANOVA: F=11,391; p<0,001

%; percentual; AAA: áreas de alta atenuação; D0: fase aguda; CPT: capacidade pulmonar total; B: coeficiente da regressão linear; IC; intervalo de confiança

**Apêndice III – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE):**

Caro Sr(a). \_\_\_\_\_,

Estamos convidando o sr (a). para participar da pesquisa “COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2”. Sabe-se que a covid-19 é uma doença respiratória altamente transmissível e pode apresentar formas graves com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica artificial. Este projeto foi avaliado e sua execução foi aprovada pelo Comitê de ética em Pesquisa da UFMG e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. O CEP e o CONEP são os órgãos responsáveis pela avaliação dos aspectos éticos de todas as pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil, desde a proposta da pesquisa, sua execução e apresentação de resultados.

**OBJETIVOS DO ESTUDO:** Essa pesquisa tem como objetivo realizar a avaliação da função pulmonar, tomografia do tórax, ultrassonografia pulmonar e do quadríceps (músculo da coxa), força muscular, produção e persistência de anticorpos contra o novo coronavírus, avaliação da força muscular e da percepção da qualidade de vida para detectar consequências tardias da infecção grave pelo coronavírus. Além disto, testes rápidos para confirmação da doença pela pesquisa de anticorpos serão realizados.

**PROCEDIMENTOS:** Caso concorde em participar do estudo, durante a internação hospitalar você será submetido à punção venosa periférica com retirada de sete ml de sangue para análise sorológica com o objetivo de verificar a produção de anticorpos contra o coronavírus. Esta punção ocorrerá no primeiro dia da internação e aos 7, 14, 30 e 45 dias após a internação e 6, 12 e 18 meses após a internação, totalizando 8 punções. Para testes rápidos a quantidade de sangue é mínima, menos que uma gota e será utilizada da mesma amostra. Caso concorde, você realizará os testes de função pulmonar (espirometria, medida de volumes pulmonares, difusão de monóxido de carbono, medidas de resistência e condutância de via aérea e teste de caminhada de seis minutos), aos 45 dias após a alta hospitalar, e também 6, 12 e 18 meses após a alta. Nestas datas também fará avaliação clínica da qualidade de vida respondendo a um questionário específico, e realizará ultrassonografia pulmonar e do músculo da coxa. Realizará ainda tomografia do tórax 6, 12 e 18 meses após a alta hospitalar. Todos esses procedimentos terão o objetivo de verificar as consequências tardias do coronavírus no seu organismo, especialmente nos pulmões. Os seus dados demográficos, clínicos e laboratoriais da internação, bem como os resultados da ultrassonografia pulmonar e da tomografia do tórax – realizados durante a internação - serão verificados no seu prontuário médico hospitalar. Todos os dados ficarão armazenados por cinco anos em uma plataforma eletrônica de dados que se chama RedCap.

**CONFIDENCIABILIDADE:** Todas as informações obtidas serão consideradas CONFIDENCIAIS e a sua identificação será mantida como informação sigilosa. Os relatórios e resultados deste estudo serão apresentados sem nenhuma forma de identificação individual. As imagens dos exames de tomografia e ultrassonografia poderão ser utilizadas na apresentação dos resultados, sem a sua identificação.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Quando submetido à punção venosa, você poderá sentir o desconforto da punção e sofrer sangramento que é mínimo e será manejado individualmente. Entretanto, o procedimento será realizado por uma equipe qualificada. O risco durante a realização dos testes de função pulmonar, incluindo força muscular, é o cansaço dispendido na realização dos mesmos, mas caso ocorra, será interrompida a avaliação e o sr (a). será avaliado por um médico que está envolvido nesta pesquisa. O sr (a) receberá uma informação detalhada antes da realização dos testes. Esses, apesar de muitos, serão realizados em um mesmo local e deverão ter duração de uma a duas horas. O sr (a). também pode sentir constrangimento em fornecer dados pessoais e responder ao questionário de qualidade de vida, mas nenhuma informação que permita a identificação será publicada. Os dados de identificação ficarão guardados em sigilo sob a responsabilidade da coordenadora da pesquisa. A tomografia computadorizada utiliza radiação ionizante (Raios X), a qual pode em grandes doses cumulativas trazer riscos para a saúde. Para minimizá-los, será utilizado protocolo de segurança padrão para exame de tórax com baixa dose de radiação, ou seja, no qual se reduz a radiação empregada ao mínimo necessário para se obter imagem diagnóstica. A realização da ultrassonografia do pulmão e do quadríceps pode gerar algum desconforto decorrente da pressão do “probe” (sonda utilizada para obter as imagens), que será amenizado pela informação que receberá previamente do examinador. Será garantido o ressarcimento de todas as despesas decorrentes do seu deslocamento e alimentação e do seu acompanhante e com a participação na pesquisa. Será garantido ainda o direito à assistência imediata, integral e gratuita em caso de danos decorrentes da participação na pesquisa, e pelo tempo que for necessário. É direito do participante da pesquisa buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Os benefícios serão o conhecimento do estado de saúde de pacientes como o sr (a). após a infecção, e a melhoria do atendimento aos pacientes que tiveram a forma grave da covid-19. A recusa em participar do projeto, entretanto, não trará prejuízo para o seu tratamento ou internação.

DÚVIDAS: Em caso de dúvida, o sr (a). poderá se comunicar com xxxx, coordenadora deste projeto na Faculdade de Medicina da UFMG, na Avenida Alfredo Balena, no 190, sala 246 – Santa Efigênia – Belo Horizonte/MG. Telefone: (31)xxx. E-mail: xxxx. Caso

haja dúvidas éticas sobre a pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UFMG pelo telefone: (31) 3409-4592 ou a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3o andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília/DF, pelo telefone (61) 33155877 de segunda a sexta de 8 às 18h ou pelo email: conep@saude.gov.br.

Agradecendo a sua colaboração, solicitamos a declaração de seu consentimento livre e esclarecido para participação no projeto de pesquisa e autorização do uso das imagens de tomografia, através da assinatura deste documento, elaborado em duas vias e assinado pelo participante da pesquisa e pela pesquisadora responsável ou pessoa designada por ela.

**CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO:** Sei que a minha participação é totalmente voluntária e que poderei recusar ou abandonar o estudo sem qualquer prejuízo pessoal. Contarei com o apoio das instituições vinculadas independentemente de minha participação, no sentido de obter atendimento médico, orientação ou encaminhamento para qualquer atenção médica ou laboratorial. Todas as informações prestadas por mim serão sigilosas e utilizadas somente para esta pesquisa. A divulgação das informações será anônima e em conjunto com as respostas de um grupo de pessoas. Eu li este formulário e recebi as instruções necessárias.

**USO DE IMAGENS:** Autorizo o uso das imagens de tomografia de tórax e ultrassonografia de pulmão e de quadríceps (músculo da coxa) que serão realizadas durante a internação hospitalar e durante o meu acompanhamento ambulatorial com a finalidade de mostrar as alterações ocasionadas pelo acometimento do coronavírus nos pulmões. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso das imagens acima mencionadas em todo território nacional e no exterior, em todas as suas modalidades e, em destaque, das seguintes formas: artigos científicos e apresentação em congressos e seminários. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer outro.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do participante    Assinatura do participante

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do pesquisador Assinatura do pesquisador

**Anexos****Anexo I – Questionário da Percepção da Qualidade de Vida EQ5D**

<p><b>SISTEMA DESCRITIVO - EQ-5D</b></p> <p><b>Instruções</b></p> <p>Pense sobre seu estado de saúde atual e assinale com um X (assim <input type="checkbox"/>) , em cada um dos seguintes grupos indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde atual</p> <p><b>Mobilidade</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho problemas em andar</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho alguns problemas em andar</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Estou limitado a ficar na cama</p> <p><b>Cuidados Pessoais</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho</p> <p><b>Atividades Habituais</b> (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p><b>Dor/Desconforto</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho dores ou desconforto</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho dores ou desconforto moderados</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Tenho dores ou desconforto extremos</p> <p><b>Ansiedade/Depressão</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p>
---

## 6. Apêndice

### Apêndice I – tabela 1: TCAR do tórax na fase aguda e no seguimento de um ano

TCAR do tórax		
Variável	D0, N (%)	D360, N (%)
<b>Alterações intersticiais</b>		
Vidro fosco	24 (92,3)	10 (38,5)
Extensão do vidro fosco		
0 – 25%	9 (34,6)	10 (38,5)
25 – 50%	8 (30,8)	0 (0)
50 – 75%	6 (23)	0 (0)
75 – 100%	1 (3,8)	0 (0)
Vidro fosco com espessamento septal	19 (73)	8 (30,8)
Espessamento septal isolado	0 (0)	1 (3,8)
Bandas parenquimatosas	2 (7,7)	8 (30,8)
Bronquiectasia	2 (7,7)	9 (34,6)
Faveolamento	0 (0)	0 (0)
Consolidação	13 (50)	1 (3,8)
<b>Alterações de vias aéreas</b>		
Enfisema	3 (9,4)	2 (7,7)
Aprisionamento aéreo	2 (7,7)	3 (11,5)
<b>Outras alterações</b>		
Derrame pleural	4 (15,3)	0 (0)

### Apêndice II - tabela 2: modelo de regressão linear múltiplo final obtido para o desfecho percentual de AAA pulmonar no seguimento de um ano

Variável	B (IC 95% do B)	t (p-valor)
<b>Constante</b>	24,208(15,998-32,563)	6,064 (<0,001)
<b>% AAA pulmonar D0</b>	0,111(0,036 - 0,187)	3,042 (0,006)
<b>CPT – valor encontrado</b>	-3,189(-4,944 - -1,435)	-3,761 (0,001)

R<sup>2</sup>=0,498; ANOVA: F=11,391; p<0,001

%; percentual; AAA: áreas de alta atenuação; D0: fase aguda; CPT: capacidade pulmonar total; B: coeficiente da regressão linear; IC; intervalo de confiança

### Apêndice III – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE):

Caro Sr(a). \_\_\_\_\_,

Estamos convidando o sr (a). para participar da pesquisa “COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2”. Sabe-se que a covid-19 é uma doença respiratória altamente transmissível e pode apresentar formas graves com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica artificial. Este projeto foi avaliado e sua execução foi aprovada pelo Comitê de ética em Pesquisa da UFMG e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. O CEP e o CONEP são os órgãos responsáveis pela avaliação dos aspectos éticos de todas as pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil, desde a proposta da pesquisa, sua execução e apresentação de resultados.

**OBJETIVOS DO ESTUDO:** Essa pesquisa tem como objetivo realizar a avaliação da função pulmonar, tomografia do tórax, ultrassonografia pulmonar e do quadríceps (músculo da coxa), força muscular, produção e persistência de anticorpos contra o novo coronavírus, avaliação da força muscular e da percepção da qualidade de vida para detectar consequências tardias da infecção grave pelo coronavírus. Além disto, testes rápidos para confirmação da doença pela pesquisa de anticorpos serão realizados.

**PROCEDIMENTOS:** Caso concorde em participar do estudo, durante a internação hospitalar você será submetido à punção venosa periférica com retirada de sete ml de sangue para análise sorológica com o objetivo de verificar a produção de anticorpos contra o coronavírus. Esta punção ocorrerá no primeiro dia da internação e aos 7, 14, 30 e 45 dias após a internação e 6, 12 e 18 meses após a internação, totalizando 8 punções. Para testes rápidos a quantidade de sangue é mínima, menos que uma gota e será utilizada da mesma amostra. Caso concorde, você realizará os testes de função pulmonar (espirometria, medida de volumes pulmonares, difusão de monóxido de carbono, medidas de resistência e condutância de via aérea e teste de caminhada de seis minutos), aos 45 dias após a alta hospitalar, e também 6, 12 e 18 meses após a alta. Nestas datas também fará avaliação clínica da qualidade de vida respondendo a um questionário específico, e realizará ultrassonografia pulmonar e do músculo da coxa. Realizará ainda tomografia do tórax 6, 12 e 18 meses após a alta hospitalar. Todos esses procedimentos terão o objetivo de verificar as consequências tardias do coronavírus no seu organismo, especialmente nos pulmões. Os seus dados demográficos, clínicos e

laboratoriais da internação, bem como os resultados da ultrassonografia pulmonar e da tomografia do tórax – realizados durante a internação - serão verificados no seu prontuário médico hospitalar. Todos os dados ficarão armazenados por cinco anos em uma plataforma eletrônica de dados que se chama RedCap.

**CONFIDENCIABILIDADE:** Todas as informações obtidas serão consideradas CONFIDENCIAIS e a sua identificação será mantida como informação sigilosa. Os relatórios e resultados deste estudo serão apresentados sem nenhuma forma de identificação individual. As imagens dos exames de tomografia e ultrassonografia poderão ser utilizadas na apresentação dos resultados, sem a sua identificação.

**DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS:** Quando submetido à punção venosa, você poderá sentir o desconforto da punção e sofrer sangramento que é mínimo e será manejado individualmente. Entretanto, o procedimento será realizado por uma equipe qualificada. O risco durante a realização dos testes de função pulmonar, incluindo força muscular, é o cansaço dispendido na realização dos mesmos, mas caso ocorra, será interrompida a avaliação e o sr (a). será avaliado por um médico que está envolvido nesta pesquisa. O sr (a) receberá uma informação detalhada antes da realização dos testes. Esses, apesar de muitos, serão realizados em um mesmo local e deverão ter duração de uma a duas horas. O sr (a). também pode sentir constrangimento em fornecer dados pessoais e responder ao questionário de qualidade de vida, mas nenhuma informação que permita a identificação será publicada. Os dados de identificação ficarão guardados em sigilo sob a responsabilidade da coordenadora da pesquisa. A tomografia computadorizada utiliza radiação ionizante (Raios X), a qual pode em grandes doses cumulativas trazer riscos para a saúde. Para minimizá-los, será utilizado protocolo de segurança padrão para exame de tórax com baixa dose de radiação, ou seja, no qual se reduz a radiação empregada ao mínimo necessário para se obter imagem diagnóstica. A realização da ultrassonografia do pulmão e do quadríceps pode gerar algum desconforto decorrente da pressão do “probe” (sonda utilizada para obter as imagens), que será amenizado pela informação que receberá previamente do examinador. Será garantido o ressarcimento de todas as despesas decorrentes do seu deslocamento e alimentação e do seu acompanhante e com a participação na pesquisa. Será garantido ainda o direito à assistência imediata, integral e gratuita em caso de danos decorrentes da participação

na pesquisa, e pelo tempo que for necessário. É direito do participante da pesquisa buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Os benefícios serão o conhecimento do estado de saúde de pacientes como o sr (a). após a infecção, e a melhoria do atendimento aos pacientes que tiveram a forma grave da covid-19. A recusa em participar do projeto, entretanto, não trará prejuízo para o seu tratamento ou internação.

**DÚVIDAS:** Em caso de dúvida, o sr (a). poderá se comunicar com xxxx, coordenadora deste projeto na Faculdade de Medicina da UFMG, na Avenida Alfredo Balena, no 190, sala 246 – Santa Efigênia – Belo Horizonte/MG. Telefone: (31)xxx. E-mail: xxxx. Caso haja dúvidas éticas sobre a pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UFMG pelo telefone: (31) 3409-4592 ou a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3o andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília/DF, pelo telefone (61) 33155877 de segunda a sexta de 8 às 18h ou pelo email: conep@saude.gov.br.

Agradecendo a sua colaboração, solicitamos a declaração de seu consentimento livre e esclarecido para participação no projeto de pesquisa e autorização do uso das imagens de tomografia, através da assinatura deste documento, elaborado em duas vias e assinado pelo participante da pesquisa e pela pesquisadora responsável ou pessoa designada por ela.

**CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO:** Sei que a minha participação é totalmente voluntária e que poderei recusar ou abandonar o estudo sem qualquer prejuízo pessoal. Contarei com o apoio das instituições vinculadas independentemente de minha participação, no sentido de obter atendimento médico, orientação ou encaminhamento para qualquer atenção médica ou laboratorial. Todas as informações prestadas por mim serão sigilosas e utilizadas somente para esta pesquisa. A divulgação das informações será anônima e em conjunto com as respostas de um grupo de pessoas. Eu li este formulário e recebi as instruções necessárias.

**USO DE IMAGENS:** Autorizo o uso das imagens de tomografia de tórax e ultrassonografia de pulmão e de quadríceps (músculo da coxa) que serão realizadas durante a internação hospitalar e durante o meu acompanhamento ambulatorial com a finalidade de mostrar as alterações ocasionadas pelo acometimento do coronavírus nos

pulmões. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso das imagens acima mencionadas em todo território nacional e no exterior, em todas as suas modalidades e, em destaque, das seguintes formas: artigos científicos e apresentação em congressos e seminários. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer outro.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Nome do participante Assinatura do participante

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Nome do pesquisador Assinatura do pesquisador

## 7. Anexos

### Anexo I – Questionário da Percepção da Qualidade de Vida EQ5D

<p><b>SISTEMA DESCRITIVO - EQ-5D</b></p> <p><b>Instruções</b></p> <p>Pense sobre seu estado de saúde atual e assinale com um X (assim <input type="checkbox"/>) , em cada um dos seguintes grupos indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde atual</p> <p><b>Mobilidade</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho problemas em andar</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho alguns problemas em andar</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Estou limitado a ficar na cama</p> <p><b>Cuidados Pessoais</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho</p> <p><b>Atividades Habituais</b> (<i>ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p><b>Dor/Desconforto</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não tenho dores ou desconforto</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Tenho dores ou desconforto moderados</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Tenho dores ou desconforto extremos</p> <p><b>Ansiedade/Depressão</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p>
--

## 8. Referências bibliográficas da revisão na literatura

1. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2022; 20: 270–284
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26: 450–452
3. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, et al. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020; 371: m3862
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–733
5. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19>. Acesso em: 16 set. 2024
6. COVID-19: An Update. Edited by James D. Chalmers, Catia Cilloniz and Bin Cao. Book | Published in 2024. DOI: 10.1183/2312508X.erm10524. ISBN (electronic): 978-1-84984-182-5
7. Honigsbaum M, Krishnan L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet* 2020; 396: 1389–1391
8. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *EClinicalMedicine*. 2023 May;59:101959. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101959]. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101762. Published 2022 Dec 1. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101762
9. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. Manchester, National Institute for Health and Care Excellence, 2021
10. Mancuzo EV, Marinho CC, Machado-Coelho GLL, et al. Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210162. Published 2021 Dec 15. doi:10.36416/1806-3756/e20210162
11. Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, Brønstad E, Rasch-Halvorsen Ø, Einvik G, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *European Respiratory Journal*. 2021 Aug;58(2):2100996
12. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32

13. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2021 Dec 1;21(1)
14. Bretas DC, Leite AS, Mancuzo EV, Prata TA, Andrade BH, Oliveira J das GF, et al. Lung function six months after severe COVID-19: Does time, in fact, heal all wounds? *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2022 May 1;26(3)
15. Suppini N, Fira-Mladinescu O, Traila D, et al. Longitudinal Analysis of Pulmonary Function Impairment One Year Post-COVID-19: A Single-Center Study. *J Pers Med.* 2023;13(8):1190. Published 2023 Jul 26. doi:10.3390/jpm13081190
16. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
17. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol.* 2020;30(11):6129-6138. doi:10.1007/s00330-020-06975-7
18. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(6):701-709. doi:10.1016/j.jacr.2020.03.006
19. Van Raaij BFM, Stöger JL, Hinnen C, et al. Fibrotic-like abnormalities notably prevalent one year after hospitalization with COVID-19. *Respir Med Res.* 2022;82:100973. doi:10.1016/j.resmer.2022.10097
20. Han X, Chen L, Fan Y, et al. Longitudinal Assessment of Chest CT Findings and Pulmonary Function after COVID-19 Infection. *Radiology.* 2023;307(2):e222888. doi:10.1148/radiol.222888
21. Cheng Z, Qin L, Cao Q, Dai J, Pan A, Yang W, Gao Y, Chen L, Yan F. Quantitative computed tomography of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Radiol Infect Dis.* 2020 Jun;7(2):55-61. doi: 10.1016/j.jrid.2020.04.004. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346594; PMCID: PMC7186132
22. Colombi D, Petrini M, Risoli C, et al. Quantitative CT at Follow-Up of COVID-19 Pneumonia: Relationship with Pulmonary Function Tests. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(21):3328. Published 2023 Oct 27. doi:10.3390/diagnostics1321332.
23. Liu DX, Liang JQ, Fung TS.. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). In: *Encyclopedia of Virology*, 4th ed, Bamford DH, Zuckerman M (Eds), Elsevier, 2021. p.428

24. Park S, Lee Y, Michelow IC, Choe YJ. Global Seasonality of Human Coronaviruses: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa443. Published 2020 Oct 18. doi:10.1093/ofid/ofaa443
25. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2431-2441. doi:10.1056/NEJMra032498
26. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
27. Ebrahim SH, Maher AD, Kanagasabai U, et al. MERS-CoV Confirmation among 6,873 suspected persons and relevant Epidemiologic and Clinical Features, Saudi Arabia - 2014 to 2019. *EClinicalMedicine.* 2021;41:101191. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101191
28. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature.* 2023;613(7942):130-137. doi:10.1038/s41586-022-05522-2
29. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
30. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382(8):760-762. doi:10.1056/NEJMe2001126
31. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69-79. doi:10.7326/M20-5008
32. SAIBA como é feita a definição de casos suspeitos de Covid-19 no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 12 maio 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/artigos/definicao-e-casos-suspeitos>. Acesso em: 16 set. 2024
33. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2996-3001. doi:10.1093/cid/ciaa742
34. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD013705. Published 2021 Mar 24. doi:10.1002/14651858.CD013705.pub2
35. Centers for Disease Control and Prevention. Risk for COVID-19 infection, hospitalization, and death by age group. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/116835>. Acesso em: 16 set. 2024

36. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022;387(9):790-798. doi:10.1056/NEJMoa2204919
37. TRATAMENTO de COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/campanhas-da-saude/2023/covid-19/tratamento>. Acesso em: 16 set. 2024
38. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
39. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://wayback.archive-it.org/4887/20240626155208/https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em: 16 set. 2024
40. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>. Acesso em: 16 set. 2024
41. Agarwal A, Hunt B, Stegemann M, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 [published correction appears in *BMJ*. 2022 Apr 25;377:o1045. doi: 10.1136/bmj.o1045]. *BMJ*. 2020;370:m3379. Published 2020 Sep 4. doi:10.1136/bmj.m3379
42. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>
43. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11: 16144
44. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Centers for Disease Control and Prevention, 2024. Available at: <https://cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Acesso em: 16 set. 2024
45. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. World Health Organization, 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Acesso em: 16 set. 2024
46. A long COVID definition: a chronic, systemic disease state with profound consequences. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine.

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/27768/a-long-covid-definition-a-chronic-systemic-disease-state-with>. Acesso em: 16 set. 2024

47. Peluso MJ, Deeks SG. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. *Trends Immunol.* 2022;43(4):268-270. doi:10.1016/j.it.2022.02.008
48. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2546-2553. doi:10.1111/jth.15490
49. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Wulf Hanson S, Abbafati C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 2022;328(16):1604-1615. doi:10.1001/jama.2022.18931
50. Kautzky A, Nopp S, Gatteringer D, et al. Sex differences of post-COVID patients undergoing outpatient pulmonary rehabilitation. *Biol Sex Differ* 2024; 15: 36
51. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long COVID – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374: n1648
52. Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, et al. Characterizing long COVID: deep phenotype of a complex condition. *EBioMedicine* 2021; 74: 103722
53. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):723-725. doi:10.7326/M20-5926
54. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2111417. Published 2021 May 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11417
55. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2022 May 7;399(10337):1778. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00795-4]. *Lancet.* 2021;398(10302):747-758. doi:10.1016/S0140-6736(21)01755-4
56. Sneller MC, Liang CJ, Marques AR, et al. A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings. *Ann Intern Med.* 2022;175(7):969-979. doi:10.7326/M21-4905
57. Nouraeinejad A. Brain fog as a Long-term Sequela of COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2023;5(1):9. doi:10.1007/s42399-022-01352-5

58. Hampshire A, Azor A, Atchison C, et al. Cognition and Memory after Covid-19 in a Large Community Sample. *N Engl J Med.* 2024;390(9):806-818. doi:10.1056/NEJMoa2311330
59. World Health Organization. Clinical Management of COVID-19: Living Guideline, 18 August 2023. Geneva, World Health Organization, 2023
60. Reina-Gutiérrez S, Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease, including coronavirus diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2021; 102: 1989–1997.e3
61. McGregor G, Sandhu H, Bruce J, et al. Clinical effectiveness of an online supervised group physical and mental health rehabilitation programme for adults with post-covid-19 condition (REGAIN study): multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2024; 384: e076506
62. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603
63. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029
64. Zhang H, Huang C, Gu X, et al. 3-year outcomes of discharged survivors of COVID-19 following the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) wave in 2022 in China: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2024;12(1):55-66. doi:10.1016/S2213-2600(23)00387-9
65. Ballouz T, Menges D, Anagnostopoulos A, et al. Recovery and symptom trajectories up to two years after SARS-CoV-2 infection: population based, longitudinal cohort study. *BMJ.* 2023;381:e074425. Published 2023 May 31. doi:10.1136/bmj-2022-074425
66. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, Ring RM, Mittermaier M, Ruwwe-Glösenkamp C, 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 Jan 1;191
67. Barros, MC; Altmayer, S; Carvalho, AR; Rodrigues, R; Zanon, M; Mohammed, TL; Patel, P; Mohammad, AA; Mehrad, B; Chatkin, JM; Hochheger, B. Quantitative Computed Tomography: What Clinical Questions Can it Answer in Chronic Lung Disease?. Part of Springer Nature 2022. Junho, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-022-00550-1>

68. Risoli, C.; Nicol, M.; Colombi, D.; Moia, M.; Rapacioli, F.; Anselmi, P.; Michieletti, E.; Ambrosini, R.; Di Terlizzi, M.; Grazioli, L.; et al. Different Lung Parenchyma Quantification Using Dissimilar Segmentation Software: A Multi-Center Study for COVID-19 Patients. *Diagnostics* 2022, 12, 1501
69. Guinto E, Gerayeli FV, Eddy RL, Lee H, Milne S, Sin DD. Post-COVID-19 dyspnoea and pulmonary imaging: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023;32(169):220253. Published 2023 Aug 9. doi:10.1183/16000617.0253-2022
70. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, Ni F, Fang S, Lu Y, Ding X, Liu H, Ewing RM, Jones MG, Hu Y, Nie H, Wang Y. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021 Jul;9(7):747-754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0. Epub 2021 May 5. PMID: 33964245; PMCID: PMC8099316
71. Suzuki M, Fujii Y, Nishimura Y, Yasui K, Fujisawa H. Quantitative analysis of chest computed tomography of COVID-19 pneumonia using a software widely used in Japan. *PLoS One.* 2023;18(10):e0287953. Published 2023 Oct 23. doi:10.1371/journal.pone.0287953
72. M. Nishio, S. Matsumoto, T. Yoshikawa, K. Sugimura et al. Emphysema Quantification by Combining Percentage and Size Distribution of Low-Attenuation Lung Regions. *AJR*:202, May 2014
73. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, et al. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PLoS One.* 2021;16(10):e0259164. Published 2021 Oct 28. doi:10.1371/journal.pone.0259164
74. Pequeno NPF, de Araújo Cabral NL, Marchioni DM, Lima SCVC, de Oliveira Lyra C. Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2020;18(1):1–13. doi: 10.1186/s12955-019-1245-3
75. Okutan O, Tas D, Demirer E, Kartaloglu Z. Evaluation of quality of life with the chronic obstructive pulmonary disease assessment test in chronic obstructive pulmonary disease and the effect of dyspnea on disease-specific quality of life in these patients. *Yonsei Medical Journal.* 2013;54(5):1214–9. doi: 10.3349/ymj.2013.54.5.1214
76. Meys R, Delbressine JM, Goërtz YM, Vaes AW, Machado FV, Van Herck M, et al. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(12):3993. doi: 10.3390/jcm9123993
77. Santus P, Tursi F, Croce G, Di Simone C, Frassanito F, Gaboardi P, et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients

- discharged at home. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2020;15(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117535/> doi: 10.4081/mrm.2020.713
78. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, Patel U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):253-262. doi: 10.1002/jmv.27309. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34463956; PMCID: PMC8662132
  79. Nandasena HMRKG, Pathirathna ML, Atapattu AMMP, Prasanga PTS. Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. *PLoS One*. 2022 Feb 16;17(2):e0263941. doi: 10.1371/journal.pone.0263941. PMID: 35171956; PMCID: PMC8849513
  80. HC em Números. Ministério da Educação, 28 nov. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-ufmg/aceso-a-informacao/institucional/hc-em-numeros>. Acesso em: 16 set. 2024
  81. Graham BL., Steenbruggen I., Barjaktarevic IZ., et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019:E70–88. Doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST
  82. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948–68. Doi: 10.1183/09031936.05.00035205
  83. Alberto C., Pereira C., Sato T., Rodrigues SC. Artigo Original Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca\* New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. vol. 33. 2007
  84. Lessa T., De Castro Pereira CA., Soares MR. Reference equations for plethysmographic lung volumes in White adults in Brazil as derived by linear regression. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47(1):1–2. Doi: 10.36416/1806-3756/e20200359
  85. Guimarães VP., de Miranda DM., Reis MAS., et al. Reference values for the carbon monoxide diffusion (Transfer factor) in a Brazilian sample of white race. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(5). Doi: 10.1590/1806-3713/e20180262
  86. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7
  87. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-46

88. Soares MR, Pereira CAdC. Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. *Jornal brasileiro de pneumologia*. 2011;37(5):576-83
89. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702
90. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-27
91. Triola, MF. *Introdução à estatística*. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2005 (9ª Edição)
92. Siqueira, AL; Tibúrcio, JD. *Estatística na área da saúde: conceitos, metodologia, aplicações e prática computacional*. Belo Horizonte; Coopmed, 2011
93. Field, A. *Descobrimos a estatística usando o SPSS*. Porto Alegre: Artmed, 2009 (2ª Edição)