

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

Tarciane Aline Prata

**COVID-19 E ACOMETIMENTO PULMONAR:
AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DE FUNÇÃO PULMONAR
E DA QUALIDADE DE VIDA APÓS 12 MESES DA DOENÇA AGUDA PELA
INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS**

Belo Horizonte
2023

Tarciane Aline Prata

**Covid-19 e acometimento pulmonar:
Avaliação das alterações de função pulmonar
e da qualidade de vida após 12 meses da doença aguda pela
infecção por SARS-COV-2 em pacientes hospitalizados**

Versão final

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

Orientadora: Prof^a. Eliane Viana Mancuzo

Co-Orientadora: Prof^a. Carolina Coimbra Marinho

Belo Horizonte
2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Professor Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Professor Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Professor Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora da Faculdade de Medicina

Professora Alamanda Kfourri Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Professora Eliane Viana Mancuzo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Professora Luciana Costa Faria

Colegiado

Professora Claudia Alves Couto

Professor Gilda Aparecida Ferreira

Professora Luciana Costa Faria

Professor Luciana Diniz Silva

Professora Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Professora Suely Meireles Rezende

Fábia Carolina Pereira Resende – Discente Titular

Grazielle Duarte de Oliveira – Discente Suplente

Prata, Tarciane Aline.
P912c COVID-19 e acometimento pulmonar [recursos eletrônicos]: avaliação das alterações de função pulmonar e da qualidade de vida após 12 meses da doença aguda pela infecção por SARS-COV- 2 em pacientes hospitalizados. / Tarciane Aline Prata. - - Belo Horizonte: 2023.
110 f.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Eliane Viana Mancuzo.
Coorientador (a): Carolina Coimbra Marinho
Área de concentração: Clínica Médica.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19; 2. SARS-COV- 2. 3. Dispneia. 4. Tosse. 5. Espirometria; 6. Qualidade de Vida. 7. Estudo Multicêntrico. 8. Dissertação Acadêmica. I. Mancuzo, Eliane Viana. II. Marinho, Carolina Coimbra. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 506.5



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

ATA DE DEFESA DE TESE

Às 14:00 horas do dia vinte e dois de março de dois mil e vinte e três, sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Tese de **TARCIANE ALINE PRATA**, número de registro 2020719660, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor 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: Eliane Viana Mancuzo - Orientadora (UFMG), Carolina Coimbra Marinho - Coorientadora (UFMG), Silvana Spíndola de Miranda (UFMG), Júlia Fonseca de Moraes Caporali (UFMG), Cláudia Henrique da Costa (UERJ) - participação a distância e Thulio Marquez Cunha (UFU) - participação a distância. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Tese de Doutorado, intitulada: **COVID-19 E ACOMETIMENTO PULMONAR: AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DE FUNÇÃO PULMONAR E DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES APÓS A DOENÇA AGUDA PELA INFECÇÃO POR SARS-COV-2**. 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 Tese de Doutorado. 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, 22 de março de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Thulio Marquez Cunha, Usuário Externo**, em 28/03/2023, às 16:17, 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 **Silvana Spindola de Miranda, Professora do Magistério Superior**, em 29/03/2023, às 11:38, 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 **Carolina Coimbra Marinho, Professora do Magistério Superior**, em 30/03/2023, às 08:51, 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 **Cláudia Henrique da Costa, Usuária Externa**, em 30/03/2023, às 15:05, 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 30/03/2023, às 17:51, 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 31/03/2023, às 15:14, 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, informando o código verificador **2118140** e o código CRC **F5989EB4**.

AGRADECIMENTOS

À professora Eliane Mancuzo, minha orientadora, por ser parte fundamental da minha formação como médica, como residente, mestre e agora, com doutoranda. Sempre disponível, no ensinar, na participação de todas as etapas deste projeto, enorme colaboração para que concluísse esse projeto. Por ser meu exemplo, como profissional, na docência, na assistência, na pesquisa e na vida. Pela sua capacidade técnica, que une serenidade, sabedoria, leveza e empatia no contato com o próximo. Fui agraciada pela oportunidade de trabalhar ao seu lado.

À professora Carolina Marinho, minha coorientadora, pelos ensinamentos, pela dedicação, atenção e disponibilidade. Pela postura exemplar como pesquisadora, médica e professora.

A toda a equipe do grupo de pesquisa, pelo empenho, pela dedicação, pela convivência durante esses anos da pós-graduação. Equipe que agrega, que ensina, cujo trabalho tornou possível a realização deste projeto.

À toda equipe da pneumologia do Hospital Júlia Kubitschek, pelos ensinamentos e dedicação durante minha formação profissional.

À UFMG e à FHEMIG, pela oportunidade de desenvolvimento profissional e pessoal. Aos pacientes, pela confiança.

Ao meu esposo, Ivan, pelo amor, pelo apoio em sempre crescer e conquistar meus objetivos, por estar ao meu lado. À minha filha, Ana Luiza, pela doçura, amor, por ser meu maior incentivo em querer ser cada dia melhor no que sou, no que faço.

Aos meus pais (*in memoriam*) e ao meu irmão, por tudo o que sou, pelo amor e dedicação incondicionais.

Aos meus sogros, Gláucia e Lucélvio por todo apoio sempre!

A todos os meus queridos familiares e amigos.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a função pulmonar e a qualidade de vida de pacientes que tiveram a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) na fase aguda da infecção por SARS-CoV-2, após 12 meses da admissão hospitalar.

Métodos: estudo multicêntrico transversal em pacientes com COVID-19 grave para determinar comprometimentos respiratórios. Os pacientes foram estratificados em dois grupos: internação em enfermaria (WA) e internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Em consulta de acompanhamento, 12 meses após a internação, os pacientes foram questionados sobre tosse e dispneia, realizaram espirometria, volumes pulmonares, capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO), teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e força muscular respiratória (Pressão Inspiratória máxima; PImáx e Pressão Expiratória máxima; PEmáx) e questionário de qualidade de vida EQ-5D-3L.

Resultados: Foram incluídos 189 pacientes, média de idade $59,6 \pm 13,4$ anos, internados em enfermaria e unidade de terapia intensiva (UTI), 96 (50,79%) e 93 (49,20%), respectivamente. Aos 12 meses de seguimento, 43% dos pacientes apresentavam dispneia. A prevalência de distúrbio restritivo foi de 27% e de difusão de monóxido de carbono (DCO) alterada de 18% ao final de 1 ano. Quando avaliados os grupos com e sem dispneia, não houve diferença nos valores alterados de CVF, VEF1 e CPT. Observou-se, porém, maior frequência de DCO alterada (14,9% x 22,4%, $p < 0,020$) e maior perda de dias de vida ajustados pela qualidade (QALD) devido à COVID-19 (47 x 117 QALD, $p < 0,001$) no grupo com dispneia.

Conclusões: Após um ano da infecção aguda, os sobreviventes da COVID-19 grave, em um país de média renda, ainda se apresentam com alta carga de sintomas como tosse e dispneia, alterações restritivas da função pulmonar e perda de dias de vida ajustados pela qualidade. O acompanhamento contínuo é necessário para caracterizar a história da COVID longa e identificar estratégias de mitigação das suas consequências.

Palavras-chave: COVID-19, dispneia, função Pulmonar, espirometria, qualidade de vida

ABSTRACT

Objectives: To assess lung function and quality of life of patients who had Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in the acute phase of SARS-CoV-2 infection, 12 months after hospital admission.

Methods: A Cross-sectional multicenter study in patients with severe COVID-19 to determine respiratory impairments. Patients were stratified into two groups: ward admission (WA) and intensive care unit (ICU) admission. At a follow-up visit, 12 months after hospitalization, patients were questioned about cough and dyspnea, performed spirometry, lung volumes, carbon monoxide diffusing capacity (DLCO), 6-minute walk test (6MWT), and respiratory muscle strength (Maximal Inspiratory Pressure (MIP) and Maximum Expiratory Pressure (MEP) and EQ-5D-3 quality of life questionnaire.

Results: 189 patients were included, mean age 59.6 ± 13.4 years, admitted to ward and intensive care unit (ICU), 96 (50.79%) and 93 (49.20%), respectively. At 12 months of monitoring, 43% of patients had dyspnea. A prevalence of 27% of restrictive disorder and 18% of impaired diffusion of carbon monoxide (DCO) were detected at the end of 1 year. When groups with and without dyspnea were evaluated, there were no differences in values of FVC, FEV1, and TLC. However, we observed a higher frequency of altered DCO (14.9% x 22.4%, $p < 0.020$) and higher loss of quality adjusted life days (QALD) due to COVID-19 (47 x 117 QALD, $p < 0.001$) in the group with dyspnea.

Conclusions: After one year, survivors of severe COVID-19, in a middle-income country, still present with high symptom burden such as cough and dyspnea, restrictive lung function changes and loss of quality-adjusted life days. Ongoing follow-up is needed to characterize the history of long COVID and identify strategies to mitigate its consequences.

Keywords: COVID-19, lung function, spirometry, dyspnea, quality of life

LISTA DE QUADRO

QUADRO 1: Avaliações de seguimento pós-COVID-19.....	39
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ALAT	Associação Latino-americana do Tórax
ARB	Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina
AT	Atividade de Protrombina
AT1R	Receptor da Angiotensina II Tipo 1
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
APC	Células Apresentadoras de Antígenos
BAL	Lavado Bronquioalveolar
CHMP	Comitê de Medicamentos para Uso Humano
CPK	Creatinafosfoquinase
CXR	Radiografia de Tórax
CDC	Controle de Doenças e Prevenção
CNAF	Oxigenoterapia por Cânula Nasal de Alto Fluxo
CONEP	Comitê Nacional de Ética
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
CPT	Capacidade pulmonar total
CTL	Linfócito T Citotóxico
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
DAD	Dano Alveolar Difuso
DC6M	Distância caminhada em seis minutos
DCO	Difusão de monóxido de carbono
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EP	Embolia Pulmonar
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ECA2	Enzima de Conversão de Angiotensina 2
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EUA	Estados Unidos da América

FDP	Produtos de Degradação da Fibrina
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
H1N1	Gripe Influenzae tipo A
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IC	Intervalo de confiança
IgM	Imunoglobulina-M
IgG	Imunoglobulina G
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea
INR	Razão Normalizada Internacional
LDH	Lactato Desidrogenase
LLN	Limite Inferior da Normalidade
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MHC	Principal Complexo de Histocompatibilidade
mMRCm	Escala modificada do <i>Medical Research Council</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PImáx	Pressão Inspiratória Máxima
PEmáx	Pressão Expiratória Máxima
PT	Tempo de Protrombina
RNA	Ácido Ribonucléico
RRa	Razão de risco ajustada
DLR	Domínio de Ligação do Receptor
REIG	Retículo Endoplasmático-Intermediário de Golgi
RER	Retículo Endoplasmático Rugoso
RT-PCR	Transcrição Reversa Reação em Cadeia da Polimerase
SARS	<i>SevereAcuteRespiratorySyndrome</i>
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave
SARG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SDRA	Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo
SPSS -22	<i>Statistical Package for the Social Sciences-22</i>
SRAA	Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona

TEV	Tromboembolismo Venoso Agudo Tromboembolismo
TC	Tomografia computadorizada
TC6M	Teste de Caminhada de Seis Minutos
TCAR	Tomografia computadorizada de Alta Resolução
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TM	Taxas de Mortalidade
TLR	Receptores Toll-Like
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAI	Ventilação Artificial Invasiva
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	Relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada
VM	Ventilação Mecânica
VNI	Ventilação não-invasiva
WA	Internação em Enfermaria

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	15
2.1 Introdução.....	15
2.2 Linha do tempo até a Pandemia.....	15
2.3 Morfologia viral.....	16
2.4 Modo de transmissão.....	17
2.5 Epidemiologia.....	17
2.6 Patogênese.....	18
2.7 Imunidade.....	21
2.8 Histopatologia.....	23
2.9 Apresentação clínica.....	24
2.10 Diagnóstico.....	26
2.11 Achados Laboratoriais.....	28
2.12 Achados Radiológicos.....	29
2.13 Espectro de Gravidade da Doença.....	30
2.14 Complicações.....	30
2.15 Letalidade.....	32
2.16 Manejo.....	32
2.17 A COVID-19 longa.....	34
2.18 Função Pulmonar.....	36
3. OBJETIVOS.....	41
3.1 Objetivos primários.....	41
3.2 Objetivos secundários.....	41
4. MÉTODOS.....	42
4.1 Desenho do Estudo.....	42
4.2 Participantes e Métodos.....	42
4.3 Centros Participantes.....	43
4.4 Aspectos Éticos.....	43
4.5 Variáveis.....	43

4.6 Desfechos.....	45
4.7 Análise de Dados.....	45
5. RESULTADOS.....	47
5.1 Artigo.....	47
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
7. REFERÊNCIAS.....	66
8. ANEXOS.....	74
9. APÊNDICES.....	93

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória de alta infectividade descrita em dezembro de 2019, causada pelo coronavírus SARS-CoV2¹ e declarada pandemia pela OMS em 11/03/2020.^{2,3} Cerca de 5% dos casos necessitam de terapia intensiva (UTI), 2,3% de ventilação artificial invasiva (VAI). A mortalidade global varia de 0,5-4%, 5-15% em pacientes internados, e 22-62% em doentes críticos. As causas comuns de óbito são choque séptico e síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA).^{3,4} Estudo histopatológico das formas graves mostrou dano alveolar, semelhante ao de pacientes com outras infecções por coronavírus, SARS e MERS.⁵ A afinidade do SARS-CoV2 pelos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) parece ser maior em relação ao SARS-CoV-1, com maior capacidade de disseminação, o que pode explicar o maior alcance global da COVID-19 em relação à SARS inicial. Portanto, a COVID-19 possivelmente possui características únicas que a diferencia das outras doenças por coronavírus.⁶

A detecção do RNA viral na fase aguda é o método padrão.^{3,7} O principal teste é o real-time reverse-transcription Protein Chain Reaction (RT-PCR).⁸ A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax auxilia o diagnóstico e manejo da pneumonia viral.⁹ Aspectos radiológicos na COVID-19 são semelhantes aos de outras pneumonias virais.^{3,4,10,11} Os achados são opacidades em vidro fosco (56,4%), consolidação, distribuição periférica ou difusa. Alterações precoces são descritas em pacientes assintomáticos.^{3,10,11} A evolução de achados focais para opacidades difusas e consolidação pode ocorrer em poucos dias.¹¹ Cavitação, nódulos, necrose, derrame pleural e linfadenopatia são incomuns.¹² Em pacientes sem Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), as alterações na TCAR são mais significativas após 10 dias do início dos sintomas.¹³

Não há, ainda, tratamento com alta qualidade de evidência para COVID-19. Os objetivos são controle da transmissão e tratamento suportivo.^{1,14} O manejo das formas graves é semelhante às pneumonias virais com insuficiência respiratória. O tratamento inclui restrição de fluidos após ressuscitação, antibioticoterapia, ventilação protetora, posição prona e oxigenação por membrana extracorpórea na hipoxemia refratária.⁴ Um ensaio clínico randomizado com dexametasona mostrou redução significativa da mortalidade em pacientes com necessidade de oxigenoterapia.¹⁵ Em pacientes hospitalizados com COVID-19 com hipóxia e

inflamação sistêmica, o tocilizumabe melhorou a sobrevida e outros desfechos clínicos. Esses benefícios foram observados independentemente do tipo de suporte respiratório e foram adicionais aos benefícios dos corticosteroides sistêmicos.¹⁶

A persistência de sintomas após infecção viral não é um conceito novo, pois já há evidências de efeitos similares na SARS¹⁷⁻¹⁹ e na MERS.²⁰ Estudos têm mostrado que pacientes infectados por SARS geralmente evoluem com fadiga, mialgia, anorexia e hipocortisolismo em longo prazo.^{17,18} Sobreviventes da MERS que necessitaram de terapia intensiva mostraram pior qualidade de vida comparados aos de enfermaria.²⁰ Embora os sintomas de longo prazo após infecções por SARS e MERS sejam conhecidos, incluindo consequências referentes à saúde mental, a gravidade da COVID-19, os fatores de risco para a síndrome pós-COVID-19 e para uma pior qualidade de vida ainda necessitam de melhor definição.²¹

A evolução tardia de pacientes pós-síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por SARS-CoV mostra alterações funcionais pulmonares restritivas, redução da difusão de monóxido de carbono (DCO) e da capacidade de exercício.²²⁻²⁵

Avaliação de 46 pacientes, três meses pós-SRAG, demonstrou limitação discreta da capacidade de exercício, mas com redução da DCO em 39%.²² Em outro seguimento de 12 meses de 97 pacientes pós-SRAG, 32% dos quais necessitaram de UTI por 14 dias, 24% apresentaram alterações funcionais e 28% radiológicas ao final do seguimento.²³ As sequelas foram mais importantes em pacientes tratados em UTI.²³

Em um estudo transversal de 93 pacientes (idade média 38 anos) 6 meses pós-SRAG, corticóides foram utilizados em 84%, 29% estiveram na UTI e 21% receberam ventilação artificial invasiva (VAI). Distúrbio ventilatório restritivo ocorreu em 24,6%, e redução isolada da DCO em 35%.²⁴ Em outro estudo, a análise de 198 pacientes (idade média 45 anos) 1 ano após SDRA mostrou piora funcional atribuível não só à disfunção pulmonar, mas principalmente à fraqueza muscular e neuropatia. Os resultados sugerem que a limitação para o exercício é principalmente extrapulmonar, decorrente da fraqueza muscular da terapia intensiva.²⁵

A maioria dos pacientes sobreviventes da SARS tiveram boa recuperação física, mas 33% relataram prejuízo significativo da saúde mental um ano após.²⁶ A fadiga crônica nesses pacientes foi encontrada em 40%, persistindo em média por um período de 41,3 meses após a SARS.²⁷

Na COVID-19, após a fase aguda e a alta hospitalar, fadiga, dispneia, dores articulares, alterações cognitivas, dor no peito e queda de cabelo têm sido os sintomas mais frequentemente observados, e denominados COVID longa.²⁸ Esta síndrome foi inicialmente definida pela persistência ou desenvolvimento de sintomas além de 4 semanas desde o início da doença.²⁹ Segundo o Consenso de Delphi, publicado em 2022, a condição pós-COVID-19 ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses desde o início, com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo. Os sintomas comuns incluem, entre outros, fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva, e geralmente têm impacto no funcionamento diário. Os sintomas podem ser novos após a recuperação inicial de um episódio agudo de COVID-19 ou persistir desde a doença inicial. Os sintomas também podem flutuar ou recidivar ao longo do tempo.³⁰

Os sintomas respiratórios dominam tanto a fase aguda quanto as sequelas de longo prazo da COVID-19, apesar de acometer diversos órgãos e sistemas. A dispneia aos exercícios e fadiga são as queixas mais comuns.²⁹ Os fenótipos da COVID longa ainda estão sendo descritos, mesmo diante de todo o conhecimento já disponível.³¹

As primeiras publicações avaliando alterações após 3 e 6 meses da COVID-19 mostraram que os pacientes ainda apresentavam alterações de função pulmonar, com padrão restritivo e redução da difusão de monóxido de carbono.^{32,33,34} Estudos de longo prazo, prospectivos, sobre sintomas persistentes, função pulmonar, problemas físicos e psíquicos e qualidade de vida após 1 ano de quadros graves de COVID-19 com indicação de internação têm contribuído para melhor compreensão e conhecimento dos fatores de risco, das consequências e como prevenir, intervir e tratar as sequelas. O objetivo desse estudo foi descrever a função pulmonar e a qualidade de vida de sobreviventes da COVID-19, após 12 meses da admissão hospitalar.

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 Introdução

O coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é um novo coronavírus que foi identificado pela primeira vez em Wuhan, província de Hubei, centro da China, em dezembro de 2019, e é responsável pela Pandemia de COVID 2019. O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus até o momento conhecido por infectar humanos.²⁹ Outros coronavírus previamente identificados foram responsáveis por grandes epidemias nas últimas duas décadas; Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) também originário da China em 2002–2003 e o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) originário do Oriente Médio em 2012.^{28,33} A infecção por SARS-Cov-2, posteriormente denominada COVID-19, semelhante à SARS e outros coronavírus, pode ocasionar lesões pulmonares graves, insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, levando a óbito.³⁵

2.2 Linha do tempo até a Pandemia

Embora a data específica varie de acordo com diferentes relatórios, postula-se que o surto começou em Wuhan por volta 12 de dezembro de 2019, quando vários pacientes apresentaram sintomas clínicos semelhantes, incluindo febre, tosse, dispneia, e pneumonia atípica.³³ Em 29 de dezembro, quatro casos de “pneumonia de etiologia desconhecida” foram oficialmente notificados por hospitais locais usando um mecanismo de vigilância que foi estabelecido após a epidemia de SARS de 2002–2003 com o objetivo de permitir a identificação oportuna de novos patógenos. Pensou-se que todos os quatro casos tivessem uma conexão com um mercado de peixe local, Huanan Seafood Market, que vendia peixes e animais selvagens vivos.^{31,36} Amostras de fluido de lavado bronco alveolar de um paciente com “pneumonia de etiologia desconhecida” foram coletadas e encaminhadas para identificação em 30 de dezembro. O sequenciamento completo do genoma revelou que as características do vírus eram típicas da linhagem beta-coronavírus 2B.³⁷ Além disso, o genoma do novo vírus era 96% idêntico à cepa de coronavírus do tipo SARS de morcego BatCov RaTG13, um coronavírus de morcego detectado em

Rhinolophus affinis de Yunnan província.²⁸ Em 31 de dezembro, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi alertada da existência desses casos. Um novo coronavírus foi oficialmente anunciado em 08 de janeiro de 2020 como causa do surto, e em 10 de janeiro o primeiro genoma do vírus foi divulgado pelo centro de controle de doenças (CDC) da China. O vírus identificado foi inicialmente chamado de novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV). Posteriormente, em 11 de fevereiro, o nome foi alterado para SARS-CoV-2 devido à sua grande semelhança com SARS-CoV.³⁸

Em 20 de janeiro, foi confirmado o primeiro caso nos Estados Unidos (EUA) no estado de Washington, vinculado a viagens recentes de Wuhan.³⁹ Devido ao aumento contínuo de novos casos, o governo chinês ordenou um completo bloqueio de Wuhan em 23 de janeiro. Em 30 de janeiro, a OMS declarou uma emergência de saúde global e a COVID-19 declarada pandemia em 11 de março de 2020.⁴⁰ No início de junho, havia mais de 7 milhões de casos confirmados de COVID-19, com mais de 400 mil mortes em todo o mundo. A pandemia disseminou-se para mais de 200 países, áreas ou territórios em todo o mundo.⁴¹ Em comparação, o SARS-CoV espalhou-se para 12 países, incluindo os EUA, com um total de 8.096 casos confirmados e 774 mortes até ser contido em 2003.⁴² O MERS-CoV espalhou-se para 27 países, incluindo os EUA, com um total de 2.494 casos confirmados e 858 mortes.⁴³

2.3 Morfologia viral

Os coronavírus são RNA de fita simples positivos envelopados como maior genoma de RNA conhecido, variando de 26 a 32 kilobases de comprimento. São vírus esféricos com um núcleo e uma superfície que se assemelha a uma coroa solar com projeções de proteínas, daí seu nome (latim: corona = coroa). Existem quatro subfamílias principais; alfa, beta, gama e delta-coronavírus.^{44,45}

Os alfa e beta-coronavírus são originários de mamíferos, principalmente morcegos, e estão associados a casos mais graves e fatais em humanos, enquanto os vírus gama e delta originam-se em sua maioria de aves e porco. Acredita-se que causem doença assintomática ou leve em humanos.⁴⁴

O SARS-CoV-2 pertence ao grupo beta-coronavírus, que também inclui MERS-CoV e SARS-CoV. Este último compartilha 75-80% de seu genoma viral com

SARS-CoV-2. Os beta-coronavírus têm três proteínas de envelope importantes: proteína de pico (S), proteína de membrana (M) e proteína de envelope (E). A proteína S realiza a mediação à ligação viral do receptor de membrana da célula, fusão de membrana e, finalmente, entrada viral na célula hospedeira. A proteína M, a mais abundante proteína de membrana, juntamente com a proteína E são responsáveis pela estrutura da membrana do coronavírus. Outro componente do beta-coronavírus é a proteína N, que é a proteína do núcleo capsídeo helicoidal que inclui o genoma RNA.^{43,45}

2.4 Modo de transmissão

De acordo com as evidências atuais, a OMS relata que a transmissão do SARSCoV-2 ocorre por gotículas respiratórias e contato direto. A transmissão por gotículas ocorre por contato direto quando uma pessoa é exposta a gotículas respiratórias a menos de 1 m de alguém com sintomas respiratórios, incluindo tosse e espirros. Desta forma, expõe suas mucosas, incluindo boca, nariz e olhos às gotículas. A transmissão também pode ocorrer por via indireta através do contato por meio de fômites em superfícies no ambiente ao redor da pessoa infectada. Transmissão aérea pode ser possível através de procedimentos de geração de aerossol, incluindo intubação endotraqueal, ressuscitação cardiopulmonar, administração de tratamentos nebulizados e outros.⁴⁶ A transmissão do vírus pode ocorrer na fase pré-sintomática, no período de incubação. Transmissão assintomática (ou seja, em pacientes que nunca desenvolvem sintomas) também pode ocorrer conforme sugerido em alguns estudos.⁴⁷ Em termos de infectividade, nos estágios iniciais da epidemia na China, uma pessoa infectada com SARS-CoV-2 podia espalhar a infecção para aproximadamente 2,2–2,7 pessoas.⁴⁸ Este número está sujeito a mudanças, especialmente após a introdução de melhores medidas de controle.³⁶

2.5 Epidemiologia

Entre fevereiro de 2020 e setembro de 2022, registraram-se, no mundo, 603.931.387 milhões de casos da doença, e destes, 6.493.867 milhões foram a óbito. Em relação às Américas, foram confirmados 175.912.685 milhões de casos e

2.818.706 de óbitos. No Brasil, no mesmo período, notificaram-se 34.467.867 milhões de casos da COVID-19 e 684.354 mil óbitos. Dos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) hospitalizados por COVID-19 em 2022, 65,9% eram maiores de 60 anos de idade. Para o País, a taxa de incidência acumulada foi de 16.277, 2 casos por 100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade acumulada foi de 323,2 óbitos por 100 mil habitantes. O maior registro de notificações de casos novos em um único dia (298.408 casos) ocorreu no dia 3 de fevereiro de 2022 e de óbitos, 4.249 óbitos, em 8 de abril de 2021. A situação epidemiológica atualizada por País, território e área está disponível nos sítios eletrônicos: <https://covid19.who.int/table> e <https://covid.saude.gov.br>.

2.6 Patogênese

Embora a patogênese do SARS-CoV-2 não seja claramente compreendida, as informações sobre a replicação viral e a patogênese podem ser extraídas do que se sabe sobre outros beta-coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV) devido às suas semelhanças com o SARS-CoV-2.⁴⁹

Lesão viral direta

O SARS-CoV-2 liga-se às células epiteliais nas cavidades oral e nasal e também pode migrar no trato respiratório para as vias aéreas condutoras. Demonstrou-se que o SARS-CoV infecta células ciliadas primárias nas vias aéreas condutoras e, portanto, foi levantada a hipótese de que o mesmo ocorre com o SARS-CoV-2. Cerca de 80% dos pacientes infectados terão um curso leve limitado às vias aéreas superiores e de condução.⁴⁹ O vírus pode progredir ainda mais e infectar pneumócitos tipo II, assim como o SARS-CoV. Tem sido demonstrado que SARS-CoV são liberados em grande número de pneumócitos tipo II infectados e causam apoptose celular. Os pneumócitos II normalmente compreendem 10-15% das células do pulmão. Produzem surfactante, que é responsável pela manutenção da tensão superficial nas paredes alveolares. Estas células são também responsáveis pela manutenção do epitélio pulmonar após lesão, através da regeneração epitelial. Portanto, partículas virais são liberadas da célula e passam a infectar mais pneumócitos tipo II. A apoptose resultante eventualmente causa dano

alveolar difuso e troca gasosa prejudicada, hipóteses da síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS). Um mecanismo semelhante é postulado para SARS-CoV-2.⁴⁹

Ciclo de Replicação Viral

Foi demonstrado que o SARS-CoV-2 usa o receptor da enzima de conversão de angiotensina 2 (ECA2) para entrada na célula, semelhante ao SARS-CoV(2). Através do exame de amostras de tecido humano, receptores ECA2 foram encontrados em vários órgãos e células, incluindo nasofaringe, mucosa nasal e oral, intestino delgado, cólon, rim, fígado, endotélio vascular e células epiteliais do pulmão (principalmente pneumócitos tipo II).⁴⁵ O domínio de ligação ao receptor (*RBD – receptor binding domain*) na proteína S do SARS-CoV-2 especificamente reconhece seu receptor ECA2 nas células do hospedeiro. A região viral RBD é feita de 394 resíduos de glutamina e é reconhecido por 31 resíduos de lisina do receptor ECA2 humano. Estudos anteriores revelaram que o hospedeiro possui suscetibilidade à infecção por SARS-CoV, determinada principalmente pela afinidade entre o receptor ECA2 do hospedeiro e o RBD viral na fase inicial de fixação viral. Acredita-se que esse mecanismo seja semelhante na COVID-19 e que uma recombinação genética possa ser a causa de sua taxa de transmissão mais alta em comparação com SARS-CoV.⁴⁵

Após a entrada na célula, o genoma do RNA viral é liberado no citoplasma celular e sofre tradução e replicação formando genomas descendentes e mRNA subgenômicos. Este último se traduz em proteínas de membrana, proteína N e uma variedade de proteínas acessórias. O SARS-CoV tem sua própria enzima central chamada RNA polimerase dependente de RNA, que, juntamente com outras proteínas virais e celulares, compõem o principal complexo de replicação do vírus.⁵⁰

As proteínas de membrana formadas (S, M e E) são então inseridas no retículo endoplasmático rugoso (RER) e são transportadas para o retículo endoplasmático-intermediário de Golgi (ERGI). Proteínas N juntamente com RNA genômico formam nucleocapsídeos, que se fundem no ERGI. Finalmente, o patógeno é transportado para a membrana plasmática e é exportado da célula via exocitose.⁵¹

Ativação do Sistema Imunológico e Citocina: Síndrome da Tempestade

Quando o vírus entra na célula, seu antígeno é apresentado por células apresentadoras de antígenos (APCs) como células dendríticas e macrófagos. Isso leva à ativação de imunidade humoral e celular, que são mediadas por células B e T específicas para o vírus.^{51,52} A apresentação do antígeno ocorre via complexo de histocompatibilidade presente na superfície de APCs e é reconhecido por linfócitos T citotóxicos específicos para o vírus.

Infelizmente, não há evidências sobre a apresentação do antígeno do SARS-CoV-2 e a informação é extrapolada de estudos anteriores feitos sobre SARS-CoV e MERS-CoV. Estudos têm mostrado que os genótipos de antígenos de leucócitos humanos (HLAs) podem ser responsáveis por diferenças na suscetibilidade do hospedeiro ao vírus e, portanto, gravidade da doença. Pacientes infectados com SARS-CoV com HLA-B*46:01 mostraram ter doença mais grave em comparação com aqueles com genótipos diferentes. Isso não foi clinicamente validado em estudos sobre SARS-CoV-2 até o momento.⁵¹

Uma vez que as células T CD4+, também conhecidas como células T auxiliares, são ativadas, provocam a liberação de citocinas e quimiocinas. Se ocorrer de forma exagerada, isso leva ao desenvolvimento da síndrome de tempestade de citocinas. O mecanismo exato pelo qual a resposta do sistema imunológico pode ocasionar a síndrome da tempestade de citocinas não é completamente compreendido. Tem sido demonstrado que certos vírus são capazes de alterar a resposta imune à infecção predispondo o hospedeiro a desenvolver respostas exacerbadas. Tal comportamento foi descrito em vírus anteriores, incluindo SARS-CoV, dengue e vírus influenza. Continua sendo um desafio entender por que alguns pacientes desenvolvem uma tempestade de citocinas enquanto outros não o fazem. A pesquisa mostrou que os polimorfismos genéticos, por exemplo, alterações nos receptores toll-like (TLR), podem desempenhar um papel importante em afetar as respostas do hospedeiro a certas infecções, levando alguns a desenvolver uma tempestade de citocinas.⁵³

A lesão pulmonar aguda, incluindo a forma grave de SDRA, é uma consequência comum da síndrome da tempestade de citocinas. Esta parece ocorrer em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 com o desenvolvimento de lesão pulmonar difusa, inflamação e acúmulo de líquido, que pode levar à morte. SDRA é

também um evento imunopatológico comum em SARS-CoV e MERS-CoV.⁵¹ Um estudo feito em Wuhan, China observou que os pacientes infectados com SARS-CoV-2 apresentavam grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas plasmáticas. Pacientes críticos que necessitaram de unidade de terapia intensiva (UTI), à admissão apresentavam maiores concentrações de citocinas no plasma em comparação com aqueles com doença mais leve, sugerindo que a tempestade de citocinas estava ligada à gravidade da doença.⁵⁴ Da mesma forma, em pacientes com infecções graves por MERS-CoV e SARS CoV havia níveis mais altos de interleucina-6 (IL-6), uma citocina pró-inflamatória e quimiocinas no soro em comparação com aqueles com doença leve.⁵¹

A IL-6 tem recebido atenção especial, desempenhando um papel fundamental na síndrome da tempestade de citocinas, com efeito tanto anti-inflamatório quanto pró-inflamatório. A IL-6 liga-se à sua proteína receptora transmembranae a receptores solúveis, que resultam na ativação da resposta inflamatória.⁵⁵ Os níveis de IL-6 demonstraram ser aproximadamente 2,9 vezes mais altos em pacientes com doença complicada, principalmente aqueles que necessitam de UTI, em comparação com aqueles com doença leve, com maiores níveis associados a uma maior incidência de morte.⁵⁶

2.7 Imunidade

Indivíduos que são infectados por SARS-CoV-2 produzem anticorpos contra o vírus. A maioria dos estudos mostra que os pacientes infectados com SARS-CoV-2 desenvolvem títulos de anticorpos 10 a 15 dias após o início dos sintomas. Com base em evidências preliminares, esses anticorpos têm papel protetor.^{57,58} Um estudo observacional de coorte em Hong Kong mostrou uma correlação entre os títulos de anticorpos detectados por ELISA e títulos de neutralização de vírus.⁵⁷ No entanto, outro estudo envolvendo 175 pacientes que se recuperaram da SARS-CoV-2 mostraram que uma proporção deles desenvolveu títulos de anticorpos muito baixos (abaixo do nível detectável), apesar de se recuperar da doença. Portanto, mais estudos são necessários para estabelecer se os anticorpos e seus títulos determinariam a recuperação da doença.⁵⁸ É preciso entender se os títulos de anticorpos refletem a imunidade e, em caso afirmativo, em que nível e por quanto tempo.

Inibidores do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) e COVID-19

O SARS-CoV e o SARS-CoV-2 estão envolvidos com o sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) por meio do receptor da ECA2.⁵⁹ A angiotensina I é convertida em angiotensina II pela ECA. A angiotensina II possui efeitos vasoconstritores e pró-inflamatórios, através do receptor da angiotensina II tipo 1 (AT1R). A ECA2, por outro lado, converte a angiotensina II em angiotensina I-7, que se liga ao receptor e facilita inúmeras funções incluindo vasodilatação e efeitos anti-inflamatórios. ECA2 também converte a angiotensina I em angiotensina I-9, que pode ser convertida pela ECA em angiotensina I-7. A ECA2 limita os efeitos adversos (vasoconstritoras e pró-inflamatórias da angiotensina II) por sua degradação e pela formação de angiotensina I-7, neutralizando sua ação. Os inibidores da ECA (ACE-Is) bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II. Os bloqueadores dos receptores de angiotensina (ARBs) inibem a ligação da angiotensina II ao receptor AT1R, a principal via pela qual a angiotensina II exerce seus efeitos pró-inflamatórios.⁶⁰

Uma grande proporção de pacientes com COVID-19 tem doenças preexistentes, principalmente hipertensão. Além disso, pacientes com doenças mais graves são mais propensos a ter hipertensão do que aqueles com doença leve. Isso gerou preocupações de que os inibidores de RAAS usados para o tratamento da hipertensão pudessem, de alguma forma, contribuir com desfechos piores.⁶⁰ Existem dados conflitantes sobre o efeito dos inibidores RAAS nos níveis e expressão de ACE2 em vários tecidos.⁶⁰ Em estudos envolvendo pacientes com uma variedade de condições cardíacas, a atividade plasmática da ECA2 não foi maior entre pacientes tomando ACE-I ou BRA quando comparados a pacientes não tratados com esses medicamentos. Por outro lado, em uma coorte longitudinal no Japão envolvendo pacientes com hipertensão, aqueles que receberam tratamento de longo prazo como BRA (olmesartana) apresentaram níveis urinários de ECA2 mais altos do que pacientes controle. No entanto, os mesmos achados não estavam presentes entre pacientes em uso de BRA diferentes de olmesartana ou enalapril.⁵⁹ Dados mostrando os efeitos dos inibidores RAAS na expressão específica de ECA2 no pulmão são escassos.⁶¹ Não está claro se os inibidores do SRAA aumentam, diminuem ou não têm efeito sobre os níveis e expressão de ECA2. É também incerto se o aumento de ECA2 teria efeitos protetores ou efeitos prejudiciais. Os resultados

de um estudo chinês retrospectivo em Wuhan envolvendo 1.178 pacientes hospitalizados com COVID-19 mostraram que a frequência de doença grave, SDRA e mortalidade não diferiu naqueles que usavam ACE-I ou ARB em comparação com aqueles não usavam esses medicamentos.⁶² Além disso, há um claro potencial de danos associados à retirada de inibidores de RAAS em pacientes em condições estáveis. Os inibidores do RAAS têm benefícios bem estabelecidos na proteção do miocárdio, e sua retirada causa descompensação clínica em pacientes de alto risco, como demonstrado em vários estudos. Entre os pacientes que apresentam quadro clínico instável e lesão miocárdica devido à COVID-19, a retirada dos inibidores do RAAS pode representar um risco ainda maior.^{59,63}

Portanto, as sociedades, incluindo o American College of Cardiology (ACC) apoiaram a continuação dos inibidores de RAAS em pacientes em condição estável que foram diagnosticados com COVID-19.⁶³ O ACC aconselha que os pacientes continuem recebendo inibidores do RAAS para condições como insuficiência cardíaca, hipertensão ou doença cardíaca isquêmica e que, se ocorrer COVID 19, devem ser tomadas decisões de tratamento individualizadas de acordo com o estado hemodinâmico de cada paciente e apresentação.⁶⁴

2.8 Histopatologia

Em comparação com a extensa literatura clínica, existem relativamente poucos relatórios publicados sobre a histopatologia da COVID-19, nenhum deles grandes séries. A descrição da histopatologia da COVID-19 veio da China e consistiu em um único relato de caso baseado em biópsias *postmortem* do pulmão, fígado e coração.⁶⁵ Isso foi seguido por outra publicação da China sobre os achados patológicos em duas lobectomias para câncer de pulmão em que os pacientes desenvolveram sintomas de COVID-19 após a cirurgia.⁶⁶ Os autores postularam que as alterações (bastante inespecíficas) observadas nos pulmões possivelmente representaram as lesões iniciais associadas à COVID-19. Em 10 de abril de 2020, as primeiras descobertas de autópsias na literatura inglesa foram descritas por Barton *et al.* dos Estados Unidos.⁶⁷ Esta publicação foi seguida por algumas pequenas séries de autópsias (incluindo “autópsias limitadas”) e outra pequena série de biópsias *postmortem* da China.⁶⁵ Até o momento, o achado mais consistentemente relatado na COVID-19 foi o dano alveolar difuso (DAD) nos

pulmões. Esse achado foi observado em praticamente todos os casos já publicados. O DAD é uma manifestação patológica de lesão pulmonar aguda grave. É caracterizado pela presença de membranas hialinas na fase aguda, edema intersticial e proliferação de fibroblastos.⁶⁸ Outros achados patológicos relatados apenas esporadicamente em COVID-19 incluem inclusões virais, edema, fibrina intra-alveolar, e endotelite. Não há evidências de que qualquer dos achados patológicos discutidos acima sejam patognomônicos da COVID-19.⁶⁸

2.9 Apresentação Clínica

Foi demonstrado que os sintomas clínicos ocorrem mais comumente entre os dias 4 e 5 da exposição; no entanto, o período de incubação pode durar até 14 dias.⁶⁹ Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse, fadiga e falta de ar, que são semelhantes a outras infecções virais, incluindo a gripe sazonal. Em estudo que avaliou 24 pacientes em estado crítico de nove hospitais da área de Seattle com infecção por COVID-19 confirmada, com início dos sintomas 7 ± 4 dias antes da internação, mostrou que os sintomas mais comuns foram tosse e dispneia em cerca de 50% dos pacientes com febre na admissão.⁷⁰ Um estudo de série de casos em Nova York, o epicentro da pandemia nos EUA, que incluiu 5.700 pacientes com infecção por COVID 19, mostrou que 30,7% dos pacientes encontravam-se febris na admissão.⁷¹ Outro grande estudo na China que extraiu dados de 1.099 pacientes com COVID-19 confirmado em laboratório mostrou que 43,8% dos pacientes tiveram febre na admissão enquanto 88,7% dos pacientes desenvolveram febre durante a internação. O segundo sintoma mais relatado foi a tosse (67,8%) enquanto menos pacientes relataram sintomas gastrointestinais, como náuseas (5%) e diarreia (3,8%).⁶⁹

A infecção assintomática também tem sido discutida na literatura; no entanto, a frequência permanece obscura. O quadro clínico inicial da doença é caracterizado como síndrome gripal, no entanto, casos iniciais leves subfebris podem evoluir para elevação progressiva da temperatura com febre persistente além de 3-4 dias. Anosmia, apesar de rara (3% dos pacientes), é uma manifestação muito característica. Em resumo, há desde sintomas leves até franco quadro de insuficiência respiratória.⁶²

Características da Síndrome Gripal:

Febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta ou dificuldade respiratória E pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico.

Em crianças com menos de 2 anos de idade, considera-se também como caso de Síndrome Gripal: Febre de início súbito (mesmo que referida) e sintomas respiratórios (tosse, coriza e obstrução nasal), na ausência de outro diagnóstico específico. Criança pode se apresentar afebril, principalmente menores de 2 anos.

Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG):

Síndrome Gripal associada à dispneia OU associada a um dos seguintes sinais de gravidade:

- Saturação de O₂<95% em ar ambiente.
- Desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória conforme idade.
- Piora nas condições clínicas de comorbidades.
- Hipotensão arterial.
- Paciente com insuficiência respiratória independentemente da idade.

EM CRIANÇAS: além dos itens anteriores, pode-se observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

Os idosos e imunossuprimidos podem apresentar sintomas atípicos. Em gestantes, devido a adaptações fisiológicas ou eventos adversos na gravidez, dispneia, febre, sintomas gastrointestinais ou fadiga podem se sobrepor aos sintomas da COVID-19.

Os casos graves podem progredir rapidamente para síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico e acidose metabólica de difícil tratamento, além de coagulação intravascular disseminada.

Espectro de Gravidade:

Forma leve: síndrome gripal com sintomas leves (sem dispneia ou sinais e sintomas de gravidade) e ausência de comorbidades descompensadas que contraindiquem isolamento domiciliar.

Forma grave: dispneia, frequência respiratória ≥ 30 irpm/minuto, $PaO_2/FiO_2 < 300$, e/ou infiltrado pulmonar $> 50\%$ em 24 a 48 horas; ou, pacientes com síndrome gripal que apresentem comorbidades que contraindiquem o isolamento domiciliar.

Forma crítica: falência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos.

Condições com maior risco de evolução para forma grave ou crítica: diabetes mellitus, doença cardiovascular, hipertensão, doença pulmonar crônica, asma, câncer, doença renal crônica, imunocomprometidos, obesidade grave (índice de massa corporal ≥ 40), doença hepática, idade maior que 65 anos, populações indígenas.

2.10 Diagnóstico

O RNA do SARS-CoV-2 é detectado por reação de transcrição reversa em cadeia da polimerase (RT-PCR) mais comumente coletado de swabs nasofaríngeos (NP). Nos Estados Unidos, o CDC também recomenda coleta de escarro em pacientes com tosse produtiva, porém a indução de escarro não é recomendada. Observou-se que o teste RT-PCR para SARS-CoV-2 pode ser falso negativo devido a carga viral insuficiente se a amostra é coletada muito cedo ou muito tarde no curso da doença, ou devido a erros técnicos, como manuseio ou envio inadequado.⁷² Há casos relatados de pacientes que se apresentam com achados clássicos de tomografia computadorizada (TC) do tórax combinados com alta suspeita clínica de infecção por SARS-CoV-2 que testam negativo em RT-PCR.⁷³ Amostras do trato respiratório inferior (ou seja, BAL) são mais propensas a produzir um resultado positivo em comparação com amostras do trato respiratório superior. Em um estudo envolvendo 205 pacientes, 93% das amostras de BAL (14 de 15) foram positivas em comparação com 72% das amostras de swab NP (72 de 104).⁷⁴ Conseqüentemente, se o teste inicial for negativo, mas a suspeita clínica permanece alta, a OMS recomenda repetir o teste, de preferência de uma amostra do trato respiratório inferior, se possível.⁷

Dado que o SARS-CoV-2 é um vírus recém-descoberto, a resposta de anticorpos em pacientes com COVID-19 permanece em grande parte desconhecida. O RNA viral baseado em RT-PCR é a atual ferramenta de diagnóstico padrão de referência para infecções por COVID-19.⁷

Em um estudo conduzido por Zhao *et al.*, entre 173 pacientes com infecção por SARS-CoV-2, o tempo médio de soroconversão para anticorpos totais, imunoglobulina-M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) contra SARS-CoV-2 foram de 11,12 e 14 dias, respectivamente. A presença de anticorpos foi <40% em pacientes dentro de 1 semana desde o início, e aumentou rapidamente para 100,0% para anticorpos totais, 94,3% para IgM e 79,8% para IgG em 15 dias após o início. Em comparação, a detectabilidade do RNA diminuiu de 66,7% em amostras coletadas antes do dia 7 para 45,5% durante os 15–39 dias.⁷⁵ Outro estudo de Long *et al.* mostrou que entre 285 pacientes com infecções por COVID-19, 100% testaram positivo para IgG antiviral dentro de 19 dias após o início dos sintomas. Dentro do mesmo estudo, 4 de 52 casos suspeitos com RNA viral baseado em RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 testaram positivo para IgG ou IgM específico para o vírus.⁷⁶

Teste rápido de anticorpos no local de atendimento para SARS-CoV-2, que também é um teste baseado em IgG/IgM com um tempo para resultado de 20 min mostrou uma boa especificidade (88,9%), mas baixa sensibilidade de (36,4%) tornando-o um teste menos eficaz para triagem.⁶⁹ Apesar de seu auxílio no diagnóstico, os testes de anticorpos impõem limitações, especialmente como ferramentas únicas de triagem, uma vez que a sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos são altamente variáveis. Além disso, podem ser necessários vários dias desde o início da infecção para a produção de anticorpos pelo organismo.

Semelhante ao SARS-CoV e MERS-CoV, o SARS-CoV-2 foi detectado no sangue e nas fezes. Dessa forma, amostras de sangue e fezes podem ser testadas para auxiliar no diagnóstico.⁷⁴

A detecção do RNA viral na fase aguda é o diagnóstico padrão de referência. O principal método é o *real-time reverse-transcription Protein Chain Reaction* (RT-PCR).⁷ Em relação aos testes de antígenos, há variações na sensibilidade de acordo com o fabricante. Nos pacientes com sinais e sintomas de COVID-19, a sensibilidade é maior na primeira semana de doença quando a carga viral é maior.

Os ensaios que atendem aos padrões de desempenho apropriados, como os estabelecidos pela OMS, podem substituir o RT-PCR baseado em laboratório quando decisões imediatas sobre o atendimento ao paciente devem ser tomadas ou quando o RT-PCR não pode ser realizado em tempo hábil. No entanto, eles são mais adequados para uso como triagem para testes de RT-PCR. A sensibilidade variável dos testes de antígeno significa que as pessoas com teste negativo ainda podem estar infectadas. Muitos testes rápidos de antígeno disponíveis comercialmente não foram avaliados em estudos de validação independentes. As evidências para testes em coortes assintomáticas aumentaram, porém a sensibilidade é menor e há escassez de evidências para testes em diferentes contextos. Permanecem dúvidas sobre o uso de estratégias de repetição de teste baseadas em teste de antígeno. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia dos programas de triagem na redução da transmissão da infecção, seja triagem em massa ou abordagens direcionadas, incluindo escolas, estabelecimentos de saúde e triagem de viajantes.⁷⁷

2.11 Achados Laboratoriais

Pacientes hospitalizados com infecção por SAR-CoV-2 possuíam contagens variadas de leucócitos. Um estudo de Huang *et al.* mostrou leucopenia ($< 4 \times 10^9$ por L) em 25% dos pacientes, contagens de leucócitos normais ($4-10 \times 10^9$ por L) em 45% dos pacientes e leucocitose ($>10 \times 10^9$ por L) em 30% dos pacientes. Linfopenia ($< 1 \times 10^9$ por L) foi encontrada em 63% de pacientes.⁶² Outro estudo de Guan *et al.* Mostrou leucopenia em 33,7% dos pacientes na admissão e trombocitopenia em 36,2% dos casos.⁶⁹ Em uma revisão sistemática e metanálise de 43 estudos envolvendo 3.600 pacientes, as anormalidades laboratoriais mais comuns incluíram aumento de proteína C reativa (68,6%), linfopenia (57,4%) e aumento de lactato desidrogenase (LDH) (51,6%).⁷⁸ Um estudo feito por Zhou *et al.* mostrou que níveis elevados de LDH, ferritina sérica, IL-6 e troponina I cardíaca de alta sensibilidade foram associados com agravamento da doença e maior mortalidade.⁷⁹

Um dos achados laboratoriais mais comuns em pacientes hospitalizados com COVID-19 é aumento dos níveis de dímero D. Em grande estudo retrospectivo de 1.099 pacientes com COVID-19 na China, aqueles com doenças mais graves foram mais propensos a ter um nível elevado de dímero D em comparação com pacientes

com doença não grave.³ Em outra análise retrospectiva, 183 pacientes com pneumonia por COVID-19 confirmada em Wuhan, os não sobreviventes apresentaram níveis significativamente mais altos de dímero D e produtos de degradação da fibrinae maior tempo de protrombina na admissão, em comparação com os sobreviventes. Os níveis de fibrinogênio e antitrombina também foram significativamente menores em não sobreviventes. Além disso, 71,4% dos que faleceram tiveram coagulação intravascular disseminada evidente durante a hospitalização em comparação com apenas 0,6% dos sobreviventes.⁸⁰

Achados laboratoriais associados com maior risco de evolução para forma grave ou crítica: linfopenia, enzimas hepáticas elevadas, desidrogenaselática elevada (LDH), marcadores inflamatórios elevados, D-dímero elevado (> 1 mcg / mL), tempo elevado de protrombina, troponina elevada, creatinofosfoquinase (CPK) elevada, lesão renal aguda.⁷⁹

2.12 Achados Radiológicos

As anormalidades da TC de tórax durante os estágios iniciais da COVID-19 são geralmente opacidades em vidro fosco periféricas e focais ou multifocais afetando ambos os pulmões em aproximadamente 50-75% dos pacientes. Enquanto a doença progride, pavimentação em mosaico e consolidação tornam-se os achados tomográficos dominantes, com pico em torno de 9 a 13 dias, seguido por consolidação, cerca de 1 mês e além. Até 50% dos pacientes com infecção pelo SARS-COV-2 pode ter TC de tórax normal 0–2 dias após o início dos sintomas.⁸¹ Por outro lado, foi demonstrado que achados anormais de TC de tórax podem se desenvolverem pacientes assintomáticos.⁸² Em um estudo, imagens de TC de tórax de pacientes com SARS-CoV-2 internados, mostrou algum nível de anormalidade em todos os pacientes e envolvimento pulmonar bilateral em cerca de 98% dos pacientes.⁶² Outro estudo mostrou que 86,2% das imagens de TC de tórax em pacientes positivos para COVID-19 foram anormais e apenas 17,9% dos pacientes tinham imagens normais de TC de tórax, todos com doença leve.⁶⁹

2.13 Espectro da Gravidade da Doença

O espectro da doença associada à infecção por SARS-CoV-2 varia de infecção leve a grave e até fatal. Em estudo realizado na China, que incluiu cerca de 44.672 pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 mostrou que entre 44.415 pacientes, a maioria dos casos (81%) foram classificados como doença leve (ou seja, pneumonia leve ou sem pneumonia), enquanto em torno de 14% foram classificados como doença grave (ou seja, dispneia com frequência respiratória $\geq 30/\text{min}$, saturação $\leq 93\%$, pressão parcial de oxigênio arterial para fração de razão inspirada de oxigênio < 300 e/ou o desenvolvimento de infiltrados pulmonares envolvendo mais de 50% dos pulmões em 24–48 h) e 5% como doença crítica (ou seja, insuficiência respiratória, choque, e/ou falência de múltiplos órgãos).⁸³

A maioria dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 iniciam sintomas leves e, durante o curso de uma semana, progridem para doença moderada ou grave. Um estudo feito em Wuhan mostrou que, na maioria dos pacientes, o tempo médio para o desenvolvimento de dispneia foi de 5 dias, para internação foi de 7 dias, e para o desenvolvimento de SDRA foi de 8 dias a partir do início da doença.⁸⁴ Outro estudo mostrou que o tempo médio para ventilação mecânica foi em torno de 14,5 dias desde o início doença.⁷⁹ Tal situação, recentemente, tem sido alterada, devido à evolução da doença, tendo em vista vacinação e surgimento de variações virais.

2.14 Complicações

SDRA é uma das principais complicações da infecção pelo SARS-CoV-2. Um estudo envolvendo 138 pacientes em Wuhan, China, mostrou que 19,6% dos pacientes desenvolveram SDRA. Outras complicações comuns identificadas neste estudo incluíram choque (8,7%), arritmia (16,7%) e lesão cardíaca aguda (7,2%).⁶⁹ Pacientes internados e atendidos na UTI eram mais propensos a desenvolver essas complicações do que os não internados na UTI.⁸⁴

Outro estudo incluindo 191 pacientes em Wuhan, China mostraram que a complicação mais comum foi a sepse (59%) seguido de insuficiência respiratória (54%), SDRA (31%), arritmias cardíacas (23%) e choque séptico (20%). Outras

complicações menos frequentes incluíram coagulopatia (19%) e lesão cardíaca aguda (17%).⁷⁹

Tromboembolismo venoso agudo (TEV) foi relatado em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Um estudo holandês envolvendo 184 UTI com COVID-19 comprovado encontrou uma incidência de 31% de complicações trombóticas, das quais 27% consistiam em TEV confirmado radiograficamente. A embolia pulmonar (EP) foi a mais frequente dessas complicações trombóticas.⁸⁵ Outro estudo em Wuhan, na China, mostrou que 66 dos 143 pacientes hospitalizados com COVID-19 incluídos no estudo desenvolveram trombose venosa profunda (TVP) nas extremidades inferiores. Sua análise sugeriu causas multifatoriais de TVP nesses pacientes, incluindo idade avançada, doença mais grave, doença mais crônica, estase e altas anormalidades trombóticas e inflamatórias.⁸⁶

Muitos estudos mostraram que doenças graves e morte ocorrem em pacientes com certos fatores de risco, incluindo idade avançada e comorbidades. Wu *et al.* mostraram que entre 44.672 casos de COVID-19 em Wuhan, China, a maioria dos pacientes tinha de 30 a 79 anos de idade (87%) seguidos por pessoas com 80 anos ou mais (3%) enquanto apenas 1% tinha 9 anos ou menos.⁸³ A idade avançada foi um dos riscos identificados com mau prognóstico e morte.⁷⁹ Guan *et al.* identificaram que aqueles com doença grave eram mais idosos em média 7 anos em comparação com aqueles com doença leve.⁶⁹

Ainda não está claro se o gênero é um fator de risco independente de doença mais grave. Uma série de casos, em análise retrospectiva, feita em Nova York, mostrou que entre os 393 pacientes com COVID-19, 60,6% eram do sexo masculino. Além disso, os homens eram mais propensos a receber ventilação mecânica.⁸⁷ No entanto, esta correlação não implica causalidade, uma vez que este estudo não ajustou para outras comorbidades médicas.

Pacientes com COVID-19 grave parecem ter uma coexistência maior de patologias em comparação com aqueles com doença não grave (38,7 vs. 21%).⁶⁹ Outro estudo feito em Wuhan, na China, mostrou que entre 191 pacientes com COVID-19, hipertensão (30%) foi a comorbidade mais comumente relatada seguida por diabetes (19%), doença coronariana (8%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (3%).⁷⁹ Segundo dados do CDC nos EUA, entre 7.162 pacientes com problemas médicos relatados, *diabetes mellitus* (10,9%), doença pulmonar crônica (9,2%) e doenças cardiovasculares (9,0%) foram as comorbidades mais relatadas.

Condições imunossupressoras (3,7%) e doenças renais crônicas (3%) também foram relatadas.⁷² Em uma série de casos em Nova York, incluindo 5.700 pacientes com infecção por COVID-19, as comorbidades mais comuns em pacientes internados foram hipertensão (56,6%), obesidade (41,7%) e diabetes (33,8%).⁷¹ A obesidade foi considerada fator de risco para intubação em um estudo de coorte retrospectiva de 124 pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Dos pacientes intubados, 47,6% apresentavam índice de massa (IMC) > 30 kg/m² e 28,2% tinham IMC > 35 kg/m².⁸⁸

2.15 Letalidade

As Taxas de Mortalidade são definidas como a razão entre mortes confirmadas e casos confirmados. Estimar a mortalidade em uma pandemia em curso pode ser desafiador, uma vez que está sujeito a mudanças consideráveis à medida que mais casos surgem e mais resultados são revelados. Varia dependendo de vários fatores, incluindo estratégias de teste. Baixa capacidade de testagem pode superestimar a taxa de mortalidade e subestimar o número de casos confirmados.⁸⁹

O CDC chinês estimou a taxa de mortalidade em cerca de 2,3% entre 44.672 casos confirmados de COVID-19, 8% dos quais com idades entre 70 e 79 anos, 14,8% com 80 anos ou mais e 0% entre os com 9 anos ou menos.⁸³

De acordo com o CDC nos Estados Unidos, a mortalidade foi de 2,5% entre 304.826 casos em 5 de abril de 2020.⁷²

2.16 Manejo

Apesar dos desafios associados à terapia da COVID-19, já existem várias abordagens atualmente sendo realizadas que mostram resultados significativos. Alguns medicamentos são recomendados por exibir alguns impactos clinicamente positivos em pacientes com COVID-19, embora também existam vários medicamentos em ensaios clínicos, alguns dos quais já estão demonstrando uma promessa positiva na abordagem do COVID-19.

As evidências para o manejo da COVID-19 surgiram a uma taxa sem precedentes, com novos ensaios publicados rapidamente. A revisão formal da literatura e o processo de síntese de evidências dessas diretrizes e o tempo de

publicação significam que todas as diretrizes estarão “desatualizadas” no momento em que forem publicadas.

Os casos leves atendidos em ambulatório ou em serviço de urgência/emergência (que não necessitam de internação) devem ser manejados com medidas não farmacológicas como repouso, hidratação, alimentação adequada, além de analgésicos e antitérmicos e isolamento domiciliar.⁷²

Em 2021, o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou o inibidor de protease antiviral oral, Paxlovid (nirmatrelvir mais ritonavir), para tratar pacientes adultos.⁹⁰ E em 2022, aprovado para comercialização no Brasil pela ANVISA.

Duas terapias baseadas em anticorpos monoclonais estão disponíveis para uso precoce em casos de alto risco. O antiviral remdesivir está disponível nos Estados Unidos, Canadá, Austrália e vários outros países, com restrições variadas; no entanto, não é recomendado para uso com ventilação mecânica e é totalmente desencorajado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), devido à evidência limitada de sua eficácia.⁹¹ O estudo que avaliou o uso do tocilizumabe mostrou que os pacientes que utilizaram a medicação tiveram maior probabilidade de receber alta hospitalar em 28 dias (57% vs 50%; taxa de proporção 1,22; 1,12–1,33; $p < 0,0001$). Entre aqueles que não receberam ventilação mecânica invasiva no início do estudo, os pacientes alocados para tocilizumabe tiveram menos probabilidade de atingir o desfecho composto de ventilação mecânica invasiva ou morte (35% vs 42%; razão de risco 0,84; IC 95% 0,77–0,92 ; $p < 0,0001$).¹⁶

Os casos graves devem ser hospitalizados. Casos que necessitem de internação hospitalar serão destinados à Unidade Específica (área COVID) para cuidado com objetivo de alocação segura dos pacientes nas unidades, conforme demanda clínica.

Crítérios Norteadores de Local Internação

Unidade de Internação (área COVID):

- Necessidade de oxigenioterapia suplementar de baixo fluxo (até 3L/Min)
- Necessidade de terapia parenteral (antibioticoterapia, controle de sintomas intensos com medicações endovenosas)
- Descompensações clínicas leves de comorbidades

Unidade de Terapia Intensiva:

- Quadro respiratório agudo de etiologia infecciosa (descarta-se infecção nosocomial), associado a dispneia e hipoxemia refratária a oxigenioterapia por cateter nasal.
- Disfunção orgânica com necessidade de suporte avançado de vida.
- Piora clínica significativa com provável necessidade de suporte avançado de vida.
- Descompensação aguda de doença crônica com disfunção orgânica ou instabilidade em pacientes COVID-19 suspeito ou confirmado.
- Casos críticos devem ser admitidos imediatamente na UTI.

Manejo clínico da síndrome respiratória da COVID-19:

Até o momento, o tratamento do paciente hospitalizado tem sido fundamentalmente pautado em medidas de suporte às disfunções orgânicas.

Os objetivos são controle da transmissão e tratamento suportivo. O manejo das formas graves é igual às pneumonias virais com insuficiência respiratória. Destacam-se a hipoxemia de instalação rápida e infiltrados bilaterais. O tratamento inclui restrição de fluidos após ressuscitação, ventilação protetora, posição prona e oxigenação por membrana extracorpórea na hipoxemia refratária.⁹² Um ensaio clínico randomizado com dexametasona mostrou redução significativa da mortalidade em pacientes com necessidade de oxigenoterapia.¹⁵ Tocilizumabe, pela evidências de redução de mortalidade, foi incorporado no SUS para tratamento de pacientes hospitalizados pela COVID-19.⁹³

2.17 A COVID-19 longa

O grande número de pacientes que tiveram a forma grave da COVID-19, especialmente idosos com comorbidades, VAI prolongada e longa permanência em UTI, indicava que muitos pacientes poderiam apresentar a síndrome pós-terapia intensiva, com disfunção pulmonar, polineuropatia do paciente crítico e redução da qualidade de vida.^{94,95}

Várias publicações têm demonstrado a persistência de sintomas, de alteração de função pulmonar após a COVID-19. Estudos observacionais têm relatado que

mais da metade de pacientes hospitalizados e aproximadamente 1/3 dos não-hospitalizados mantêm sintomas 4 a 12 meses.^{33,96}

Em todo o mundo, pelo menos 65 milhões de indivíduos têm COVID longa, com base em uma incidência estimada de COVID longa em 10% das pessoas infectadas e mais de 651 milhões de casos documentados de COVID-19.⁹⁷ Esse número é provavelmente muito maior devido aos inúmeros casos não documentados. A incidência é estimada em 10–30% dos casos não hospitalizados, 50–70% dos casos hospitalizados e 10–12% dos casos vacinados.^{98,99} A COVID longa está associada a todas as idades e gravidades da doença em fase aguda, com a maior percentagem de diagnósticos entre as idades de 36 e 50 anos. A maioria dos casos de COVID longa ocorre em pacientes não hospitalizados com uma doença aguda leve, pois essa população representa a maioria dos casos de COVID-19.⁹⁹

Ainda não há consenso unificado sobre a definição de COVID-19 longa, em particular com componentes de tempo de sintomas contínuos variando de 4 a 12 semanas após o início da infecção.¹⁰⁰

A fase aguda da COVID-19 tem sido definida como as primeiras 4 semanas após o início da doença, e a síndrome pós-COVID-19 ou COVID longa ou condição pós-COVID-19 como o histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses desde o início, com sintomas que permanecem pelo menos 2 meses e não que são explicados por um diagnóstico alternativo. Os sintomas podem ser novos após a melhora inicial de um quadro agudo de COVID-19, persistir desde a doença inicial, oscilar ou recidivar ao longo do tempo.³⁰

Mais de 200 sintomas têm sido identificados, devido ao comprometimento multissistêmico. Potenciais fatores de risco incluem sexo feminino, diabetes tipo 2, reativação viral, presença de autoanticorpos específicos, distúrbios do tecido conjuntivo, embora um terço dos pacientes não tenham condições predisponentes anteriores identificadas.⁹⁹

Em revisão sistemática, entre pacientes hospitalizados, os cinco sintomas mais prevalentes, persistentes após em média 126 dias, foram fadiga (28,4%; IC 95% 24,7%–32,5%; 70 estudos), dor/desconforto (27,9%; IC 95% 21,2%–35,6%; 10 estudos), sono prejudicado (23,5%; IC 95% 18,1%–29,8%; 34 estudos), dispnéia (22,6%; IC 95% 18,3%–27,4%; 70 estudos) e atividade habitual prejudicada (22,3%; IC 95% 14,2%–33,39%; 10 estudos). Naqueles não – hospitalizados, os sintomas

mais frequentes foram fadiga (34,8%; IC 95% 17,6%–57,2%; 12 estudos), dispneia (20,4%; IC 95% 13,9%–29,1 %; 9 estudos), dor muscular/mialgia (17,0%; IC 95% 5,0%–44,2%; 9 estudos), alteração do sono (15,3%, IC 95% 3,8%–45,4%; 9 estudos) e perda de olfato (12,7%; IC 95%: 9,5, 16,7).¹⁰⁰

A avaliação do impacto da COVID-19 na persistência de sintomas, em pacientes hospitalizados com a forma moderada a grave ou crítica da doença, mostrou que 2/3 dos pacientes persistem com sintomas após 6 meses da internação. Entre os sintomas destacam-se diminuição da memória (45,5%), mialgia (43,9%), fadiga (39,4%), dispneia (25,8%). Embora a maioria tenha voltado ao trabalho após 6 a 9 meses de infecção, aproximadamente 70% ainda apresentava sintomas relacionados à COVID-19 longa.¹⁰¹

Os mecanismos fisiopatológicos associados à manutenção de sintomas possivelmente estão relacionados à inflamação e ao estresse oxidativo, levando à resposta imunológica insuficiente para erradicação viral completa, à persistência de remanescentes antigênicos virais causando resposta inflamatória prolongada, à viremia persistente e à geração insuficiente de anticorpos, ou ainda um estado pró-coagulante induzido pela infecção por SARS-CoV-2.^{29,37} Esses mecanismos são influenciados por diversos fatores como a gravidade da doença, a necessidade de terapia intensiva, a presença de comorbidades, ou o tratamento empregado.³¹

2.18 Função pulmonar

A avaliação da função pulmonar no dia da alta hospitalar de pacientes pós SARS-CoV-2 mostrou alteração na DCO em 47% e na capacidade pulmonar total em 25%.³⁴

Após 45 dias da hospitalização por COVID-19, encontrou-se que 52,3% da coorte apresentava dispneia, sem diferença em relação aos grupos enfermaria ou CTI. Do total de 242, 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 menores valores de média de CVF e CPT em % do previsto (79,5%), menor DCO e menor distância caminhada no TC6m em % do previsto.³⁸

Após 3 meses de hospitalização foram encontradas anormalidades residuais na função pulmonar em 25,45% de uma coorte de 55 participantes, principalmente

por redução de DCO em 16% e da CPT em 7% dos participantes.¹⁰² Outro seguimento de três meses que incluiu 647 pacientes, analisou função pulmonar, sintomas e identificou fatores de risco associados à alteração de função pulmonar. Demonstrou maior prevalência de sintomas naqueles pacientes mais graves, tendo como principais sintomas fraqueza em 87 pacientes (13%), palpitações em 63 (10%) e dispneia em 56 (9%). Dos 81 pacientes que realizaram função pulmonar, 44 (54%) tiveram redução de DCO, principalmente o grupo de maior gravidade (68% grave x 42% não-graves, $p=0,019$).³⁶

Em outro estudo de três meses após a admissão por COVID-19, um quarto dos participantes ainda apresentava opacidades à TCAR e redução de DCO, com relato de dispneia mMRC > 0 em 37 (54%), e dispneia mMRC > 1 em 13 (19%), sem diferença na prevalência de dispneia, entre o grupo UTI e não-UTI. Admissão em UTI foi associada aos achados de TCAR, redução da capacidade de realizar atividades diárias, porém sem relação com dispneia e função pulmonar.³²

Mancuzo *et al.* compararam 211 pacientes após 45 dias e 6 meses da admissão hospitalar por quadro grave de COVID-19 e encontraram melhora significativa nas medidas de função pulmonar, incluindo capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1), capacidade pulmonar total (CPT), distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos (DTC 6 min) 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.¹⁰³

Em uma grande coorte prospectiva de Wuhan, China, que incluiu 1773 pacientes após 6 meses, 76% reportaram pelo menos um sintoma de uma lista de 17, tendo a dispneia (mMRC \geq 1) estado presente em 26%. De todos os sintomas, fraqueza muscular ou fadiga foram os mais frequentes (1038 [63%] de 1655). Os pacientes que necessitaram de O₂ em altos fluxos e/ou ventilação não-invasiva (VNI), ou ventilação invasiva (VI) e uso de membrana extracorpórea, comparados àqueles internados, porém sem uso de O₂ suplementar, tiveram maior risco de escore de mMRC mais elevado (OR 2,15, IC 95% 1,28-3,59), menor distância caminhada no TC6min (479,0 IQR 434-515,5 x 495,0, 446,0-542,0), maior proporção de pacientes com distância média do TC6 min abaixo do limite inferior da normalidade, e de DCO reduzida. Além disso, mais problemas relacionados à

mobilidade, dor, desconforto, ansiedade, depressão.³³ Entretanto, a redução da CPT (<80% prev) não mostrou diferença significativa em relação aos grupos de maior e menor gravidade.

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 difusão de monóxido de carbono (DLCO). A redução da DLCO foi mais frequente em pacientes mais graves, que necessitaram de ventilação mecânica (MV).³⁴

Wymberg *et al.* estudaram a evolução dos sintomas da COVID-19 após 12 meses da infecção. Foram avaliados 342 pacientes, dos quais 29, 42, 16 e 12% apresentaram respectivamente, quadro agudo leve, moderado, grave e muito grave. A proporção de pacientes que relataram a persistência de pelo menos um sintoma após 12 semanas foi maior naqueles com doença grave e muito grave (86,7% [95% intervalo de confiança {IC} = 76,5-92,7%]) comparados à doença leve ou moderada (30,7% [95%IC 21,1-40,9%] e 63,8% [95% IC = 54,8-71,5%] respectivamente). Aos 12 meses após o início dos sintomas, 40,7% dos participantes persistiram com um ou mais sintomas. Nos pacientes com quadro inicial leve, foram relatados sintomas persistentes em 16,4% (IC95% = 8,5-26,5%), e nos pacientes mais graves inicialmente, 52,5% [IC 95% 38,0 – 65,1%]). A recuperação mostrou-se mais lenta nas mulheres (razão de risco ajustada [RRa] 0,65 [95% IC = 0,47-0,92]) e naqueles com índice de massa corpórea [IMC] \geq 30kg/m² comparado ao IMC < 25 kg/m² (RR [RR] 0,62 [95% IC = 0,39 – 0, 97]).¹⁰⁴

Outro seguimento de 180 participantes, 1 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 dores articulares. Do total, 60,87% relataram fadiga, 43,48% dispneia e 23,19% alteração cognitiva. 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 ventilação mecânica ou de altos fluxos de oxigenioterapia, o que pode indicar que a restrição não estaria relacionada à VI, 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, 1 ano após a COVID-19. Entretanto, a CPT não se correlacionou com o escore de SGRQ.¹⁰⁵

Sobreviventes da COVID-19 foram avaliados através do teste de exercício cardiopulmonar, que é o padrão-ouro para a capacidade de exercício, em média 97 dias após a alta hospitalar. Aqueles com reduzida capacidade de exercício mostraram limiar anaeróbico precoce, indicando alto grau de descondicionamento, possivelmente relacionado a efeito viral direto no tecido muscular, com alteração na extração de O₂, e ao tempo de hospitalização. Parâmetros da eficiência ventilatória ou da troca gasosa, estavam no limite da normalidade e sem diferença entre pacientes com capacidade de exercício preservada ou alterada. Provas de função pulmonar ou tomografias de Tórax não discriminaram participantes com menor pico de VO₂. A origem da dispneia pode depender de múltiplos fatores, e a redução leve da capacidade de exercício pode estar associada ao descondicionamento.¹⁰⁶

O quadro abaixo sintetiza os estudos citados acima, com os achados de sintomas e de função pulmonar pós COVID-19 grave.

QUADRO 1
Avaliações de seguimento pós-COVID-19

Estudo	Participantes (n)	Período de análise	Desfecho
Mo, EurRespir J, 2020	110	No dia da alta hospitalar	Alteração na DLCO em 47% e na capacidade pulmonar total em 25%
Mancuzo et al, J Brasil Pneumol, 2021	252	45 dias	52,3% dispneia 96% apresentavam alteração de função pulmonar 21,2% redução de DLCO
Zhao. E Clin Medicine 2020	55	03 meses	Anormalidades residuais na função pulmonar em 25,45%, (redução de DLCO em 16% e da CPT em 7% dos participantes)
Qin W, 2021	647	03 meses	Sintomas: fraqueza em 13%, palpitações em 10% e dispneia em 9%. Função pulmonar: 54% tiveram redução de CO, principalmente o grupo de maior gravidade (68% grave x 42% não-graves)

Lerum, EurRespir J, 2021	69	03 meses	25% apresentavam opacidades à TCAR e redução de DCO Dispneia 73% sem diferença na prevalência de dispneia, entre o grupo UTI e não-UTI.
Huang C, Lancet. 2021	1773	06 meses	Maior risco de escore de mMRC mais elevado (OR 2,15, IC 95% 1,28-3,59), menor distância caminhada no TC6M no grupo UTI DLCO reduzida
So, M BMC Pulm Med 2021	15 estudos (3066)	1 – 6 meses	55,7% alguma anormalidade intersticial na tomografia de tórax; 34,8% redução DLCO, mais frequente em pacientes mais graves, que necessitaram de ventilação mecânica (MV)
Wymberg, Clin Infect Dis. 2022	342	12 meses	Após 12 meses do início dos sintomas, 40,7% dos participantes persistiram com um ou mais sintomas
Stenbeis, Respir Med. 2022	180	12 meses	Restrição e redução de DCO associaram-se com a gravidade inicial da doença, porém CPT não se associou com qualidade de vida.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

- Avaliar a função pulmonar e a qualidade de vida de pacientes que tiveram a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) na fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 após 12 meses da admissão hospitalar.

3.2 Objetivos secundários

- Comparar a função pulmonar de pacientes que necessitaram ou não de UTI, que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2, 12 meses após a admissão hospitalar, através da medida dos parâmetros de espirometria, volumes pulmonares, DCO, capacidade de exercício, força muscular respiratória.

- Comparar a percepção da qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes (grupo UTI x não-UTI), que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2, 12 meses após a admissão hospitalar.

- Correlacionar os achados da função pulmonar e qualidade de vida de acordo com a gravidade da doença indicado pelo local de internação, enfermaria ou terapia intensiva.

- Identificar fatores clínicos e sociodemográficos associados às alterações da função pulmonar e à qualidade de vida.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma análise transversal de um estudo longitudinal envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (resultado positivo de RT-PCR de swab nasal ou de orofaringe) e síndrome respiratória aguda grave (SARG), durante a primeira onda da COVID-19. Inicialmente a epidemia foi impulsionada pelas linhagens B.1.1.28 e B.1.1.33, que foram as mais prevalentes até outubro de 2020.¹⁰⁷

No período avaliado, a vacinação ainda não se encontrava disponível no Brasil.

Foram convidados a participar do estudo longitudinal pacientes internados entre 25/05/2020 e 28/12/2020. A inclusão ocorreu no momento da internação, seja no CTI ou na enfermaria.

Os pacientes incluídos eram provenientes dos seguintes serviços: Hospital das Clínicas da UFMG/EBSERH, Hospital Eduardo de Menezes (HEM) e Hospital Júlia Kubistchek (HJK).

A avaliação clínica sequencial em visita ambulatorial ocorreu em 45 dias, 6 e 12 meses após a alta hospitalar, no ambulatório do Projeto de Extensão da Atenção Integral após a Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da UFMG, ou no ambulatório pós-COVID do HJK. Os testes de função pulmonar foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG.

A presente análise compreende a visita ambulatorial aos 12 meses, realizada entre 14/05/2021 e 11/02/2022. Foram incluídos os pacientes que compareceram na avaliação de 1 ano após a admissão hospitalar. Os dados obtidos foram comparados entre os pacientes internados em enfermaria ou em terapia intensiva.

4.2 Participantes e métodos

Critérios de inclusão

Pacientes com 18 anos ou mais, internados em três hospitais públicos de referência para COVID-19 em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, com diagnóstico

confirmado de COVID-19 e síndrome respiratória aguda grave (SRAG), que foram avaliados aos 12 meses após a admissão hospitalar. 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, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos) que apresentaram dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU cianose nos lábios ou rosto.³⁰

Os pacientes foram estratificados em dois grupos: internação em enfermaria (AT) e unidade de terapia intensiva (UTI).

Crítérios de exclusão

Retirada do termo de consentimento do participante em qualquer momento após sua entrada no estudo. Não conclusão de qualquer um dos procedimentos do estudo.

4.3 Centros Participantes

Hospital JuliaKubitschek

Hospital das Clínicas UFMG

Hospital Eduardo de Menezes

4.4 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética (CONEP), protocolo número 4.932.048. A aprovação no comitê de ética local dos três hospitais também foi obtida. Todos os participantes assinaram termo de consentimento.

4.5 Variáveis

Durante as consultas realizadas nos ambulatórios, foram coletadas informações sobre a qualidade de vida dos participantes por meio do questionário EQ5D-3L.¹⁶ O instrumento consiste em um formulário descritivo, compreendendo cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades físicas, dor/desconforto e

ansiedade/depressão. Para cada dimensão existem 3 níveis: sem problemas, problemas moderados e problemas extremos. O paciente foi solicitado a indicar seu estado de saúde marcando a caixa ao lado da afirmação mais adequada em cada uma das cinco dimensões. Finalmente, o paciente atribuiu um valor à qualidade de vida usando uma escala visual analógica de 0 (pior estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde). Foram utilizados valores de utilidade para Minas Gerais-Brasil.¹⁷ As perdas de anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality Adjusted Life Years - QALY*) por paciente foram estimadas com base nas desutilidades, ou seja, a diferença de um valor de utilidade indicando saúde perfeita (de 1,0). Os resultados foram então convertidos em dias de vida ajustados pela qualidade (*Quality Adjusted Life Days - QALD*), multiplicando-se o QALY por 365,25 dias.¹⁸

Os principais desfechos estudados foram função pulmonar (espirometria, volumes pulmonares, DCO), capacidade de exercício (distância caminhada de 6 minutos - TC6), força muscular respiratória (P_{Imáx} e P_{Emáx}), e percepção da qualidade de vida (EQ5D-3L), 12 meses após a admissão hospitalar. De acordo com o desenho do estudo, a avaliação para elegibilidade ocorreu dentro de 24 horas após a admissão e a avaliação de acompanhamento foi agendada para 360 dias após a admissão, com tolerância de 15 dias.

Na consulta de acompanhamento, o paciente era questionado sobre tosse e dispneia (escala modificada do *Medical Research Council*).¹⁰⁸ Dados vitais, peso e altura foram registrados. Os exames de função pulmonar foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais. Os volumes foram medidos em pletismógrafo Vyntus™Body (Vyaire, Medical, INC., Germany) de pressão variável equipado com um pneumotacógrafo de acordo com as normas propostas pela *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*.^{109,110} As seguintes variáveis foram estudadas: capacidade pulmonar total (CPT), capacidade vital lenta (CVL), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e relação VEF1/CVF. As medidas foram expressas em valores absolutos e em percentual do previsto (%prev) para a população brasileira.^{111,112} O método da respiração única foi utilizado para a determinação da DCO, considerando os valores sugeridos por Guimarães *et al.*¹¹³

O TC6 foi realizado em um corredor de 30 m utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA) de acordo com recomendações

internacionais.¹¹⁴ As seguintes variáveis foram registradas: saturação de oxigênio (SpO₂), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pontuação de dispneia na escala de Borg no início e ao final do teste de caminhada de 6 minutos (TC6), FC em %prev em relação à FC máxima em %prev para adultos, FC ao final do TC6, FC após 1 min de recuperação do TC6 e distância caminhada no TC6 (DTC6). Queda da saturação de oxigênio $\geq 4\%$ foi considerado resultado alterado.¹¹⁴ A DTC6 foi expressa em valores absolutos e em %prev para a população brasileira.¹¹⁵

A pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e a pressão expiratória máxima (PE_{máx}) foram medidas pelo pletismógrafo conforme descrito por Laveziana *et al.*¹¹⁶ A manobra foi repetida de cinco a oito vezes, respeitando uma reprodutibilidade de 10%. Registrou-se o maior valor obtido. Os valores previstos foram calculados de acordo com Neder *et al.*¹¹⁷ O limite inferior da normalidade (LIN) para cada variável foi calculado a partir de equações preditivas.¹¹⁸

4.6 Desfechos

Foram considerados como desfechos primários as variáveis de função pulmonar, do TC6 e do questionário de qualidade de vida após 12 meses da admissão hospitalar de pacientes que tiveram a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) na fase aguda da infecção por SARS-CoV-2.

4.7 Análise de dados

Os dados foram coletados por meio da plataforma REDCap (Vanderbilt University, Nashville, TN, EUA) e analisados com o software IBM SPSS Statistics, versão 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis categóricas foram descritas como frequências e proporções. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como médias e desvios-padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal foram descritas como medianas e intervalos interquartis. Os valores previstos e o limite inferior da normalidade (LIN) foram usados como risco para categorizar as variáveis contínuas. O teste paramétrico *t* de Student ou o teste não paramétrico U de Mann-Whitney foram usados para verificar as diferenças das médias e medianas, respectivamente, entre os grupos e o qui-quadrado de Pearson

para proporções. A análise de regressão logística binária foi utilizada para ajustar as associações pelo IMC. O teste de hipóteses foi bilateral e o nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Conforme deliberação do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, os resultados dessa pesquisa serão apresentados sob forma de artigo.

5.1 Artigo

Lung function and quality of life one year after severe COVID-19 in Brazil

Autores: Tarciane Aline Prata¹, Arnaldo Santos Leite², Eliane Mancuzo³, Daniel Cruz Bretas⁴, Bruno Horta Andrade⁵, Jaqueline das Graças Ferreira Oliveira⁶, Aline Priscila Batista⁷, George Luiz Lins Machado-Coelho⁸, Valéria Maria Augusto⁹, Carolina Coimbra Marinho¹⁰

1. Pneumologista, pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação das Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, UFMG
2. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da UFMG
3. Professora Associada, Departamento de Clínica Médica da UFMG e pneumologista do ambulatório de doenças pulmonares intersticiais e laboratório de função pulmonar do Hospital das Clínicas UFMG/EBSERH
4. Pneumologista, pós-graduando do Programa de Pós-Graduação das Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, UFMG
5. Pneumologista, pós-graduando do Programa de Pós-Graduação das Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, UFMG
6. Hospital Eduardo de Menezes (FHEMIG)
7. Pós-doutoranda, Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, MG
8. Professor Titular, Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, MG
9. Professora Adjunta Departamento de Clínica Médica da UFMG, pneumologista do Hospital das Clínicas da UFMG/EBSERH
10. Professora Associada, Departamento de Clínica Médica da UFMG

Lung function and quality of life one year after severe COVID-19 in Brazil

Abstract

Introduction: Recent reports demonstrated that after a severe infection by COVID-19, there are consequences that persist. These changes are not yet fully defined.

Objectives: To evaluate outcomes after 12 months of severe COVID-19 infection, and to describe changes in lung function and quality of life.

Methods: A cross-sectional study nested in a cohort evaluating survivors of COVID-19 after 12 months of hospital admission. We included patients from three major hospitals in Brazil, and collected data on lung function, 6-minute walk test and EQ5D-3L quality of life questionnaire.

Results: 189 patients were included, mean age 59.6 ± 13.4 years, admitted to ward and intensive care unit (ICU), 96 (50.79%) and 93 (49.20%), respectively. At 12 months of monitoring, 43% of patients had dyspnea. A prevalence of 27% of restrictive disorder and 18% of impaired diffusion of carbon monoxide (DCO) were detected at the end of 1 year. When groups with and without dyspnea were evaluated, there were no differences in values of FVC, FEV1, and TLC. However, we observed a higher frequency of altered DCO (14.9% x 22.4%, $p < 0.020$) and higher loss of quality adjusted life days (QALD) due to COVID-19 (47 x 117 QALD, $p < 0.001$) in the group with dyspnea.

Conclusions: After one year, survivors of severe COVID-19 in a middle-income country still present with high symptom burden, restrictive changes in lung function and a loss of quality-adjusted days of life. Ongoing follow-up is needed to characterize long COVID and identify strategies to mitigate its consequences.

Keywords: COVID-19, lung function, spirometry, dyspnea, quality of life

Introduction

COVID-19, a pandemic disease caused by SARS-CoV-2, has been acknowledged to be responsible for a multisystemic disorder.¹ Similar to viral syndromes after acute presentations of other coronaviruses, there are also increasing reports of prolonged symptoms after COVID-19.² The growing number of survivors of COVID-19 makes it even more necessary to understand the long-term complications.¹

There are various mechanisms that may possibly be involved in the symptom's persistence, such as immunological response ineffective in viral eradication, antigenic viral remnants, the disease severity, the requirement for

invasive support and the presence of comorbidities.^{1,3} Although it can compromise several organs and systems, the respiratory condition predominates. The most common symptoms are fatigue and dyspnea.¹ In a prospective cohort from Wuhan, China, which evaluated 1773 patients after 6 months, dyspnea was reported in 26%.⁴ After a mean of 90 days from hospital discharge, interstitial abnormalities on chest tomography were observed in 55.7% and a reduction of carbon monoxide diffusing capacity (DCO) in 34.8%.⁵ Among the pulmonary function tests, a reduced DCO has been the most frequently detected alteration in the long term follow-up of critically ill patients requiring mechanical ventilation.⁶ Scientific studies comparing clinical data and pulmonary function after 45 days or 3 months and 6 months of hospitalization for severe COVID-19 showed that at 6 months there was significant improvement of pulmonary function. Most, however, presented residual abnormalities, with restrictive ventilatory disorder being the most prevalent, especially in patients who had been in intensive care.^{4,7-9}

Physical fitness deficit was identified as a predominant causal factor for dyspnea and fatigue in studies that evaluated persistent symptoms after COVID-19 through cardiopulmonary exercise testing.^{10,11} In a study that evaluated the 6-minute walk test (6MWT) after hospital discharge and then again after 3 months, no differences were found in demographic, anthropometric, physiological and clinical characteristics or in the perception of health status between patients with and without exercise limitation.¹² It was demonstrated that the decline in physical performance cannot be attributed solely to pulmonary impairment or respiratory muscle dysfunction. At the end of 3 months, exercise capacity and functional status returned to the predicted values in both groups.¹²

The long-term persistence of symptoms and lung alterations negatively impact the perceived health-related quality of life (HRQoL). A poor quality of life has been detected in 59% of 1108 participants pooled in a systematic review and meta-analysis of survivors of COVID-19, and the decline was associated with the need of admission in intensive-care and with the persistence of fatigue.¹³ Another review, including only studies of hospitalized patients, identified that a decline in HRQoL affects patients who have had COVID-19 more frequently than controls, is more frequent in those admitted to ICU, and may persist for months afterwards.¹⁴

The aim of this study was to describe changes in lung function and perceived health-related quality of life in a cohort of patients 1 year after hospital admission for

severe COVID-19 in Brazil and to compare between groups admitted to ICU and ward only.

Methods

Study design

This is a nested cross-sectional study in a multicenter cohort of COVID-19 survivors, which evaluated patients 12 months after admission to three public referral hospitals for COVID-19 in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil: Hospital das Clínicas-UFMG/EBSERH, Hospital Júlia Kubitschek and Hospital Eduardo de Menezes, in the period from 25/05/2020 to 28/12/2020, during the first wave of COVID-19. Vaccination was not yet available in the country. Patients were stratified into two groups: patients admitted to the ward (Ward); patients admitted to the intensive care unit (ICU).

Population

Inclusion criteria:

Patients 18 years of age or older who had Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) upon hospital admission were included. COVID-19 was confirmed by a positive nasal or oropharyngeal swab with reverse transcription and polymerase chain reaction (RT-PCR). A case of SARS was defined as an individual with fever and cough or sore throat, associated with dyspnoea, chest tightness or $SpO_2 < 95\%$.¹⁵ Eligible patients on hospital admission were invited to participate in outpatient follow-up and were included in the study when they attended the outpatient clinic 360 days after discharge and completed the study protocol.

Exclusion criteria: patients who withdrew consent were excluded from the analysis.

Ethical issues:

The study was approved by the Brazilian National Research Ethics Committee (CONEP) under protocol number 5.416.966. All participants were invited to

participate in the study and were included after the participant signed an informed consent form.

Variables studied

Demographic data, clinical manifestations, comorbidities, continuous medication, smoking, onset date of respiratory symptoms, hospital admission date, length of hospital stay, length of ICU stay, length of time on mechanical ventilation (MV) and complications during hospitalization were recorded. Results of arterial blood gas analysis, complete blood count, C-reactive protein, lactate dehydrogenase (LDH), serum albumin, prothrombin time/international normalized ratio (INR), D-dimer, creatinine, ALT and AST were recorded when available. Gas exchange was assessed by PaO₂/FiO₂ ratio.

During consultations at the outpatient clinics, information on the participants' quality of life was collected using the EQ5D-3L questionnaire.¹⁶ The instrument consists of a descriptive form, comprising five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. For each dimension there are 3 levels: no problems, moderate problems, and extreme problems. The patient was asked to indicate their health status by checking the box next to the most appropriate statement in each of the five dimensions. Finally, the patient assigned a value to quality of life using a visual analogue scale from 0 (worst health) to 100 (best health). Utility values for Minas Gerais-Brazil were used.¹⁷ Quality adjusted life years (QALY) losses per patient was estimated based on dis-utilities, that is, the difference of a utility value indicating perfect health (of 1.0). The results were then converted to quality adjusted life days (QALD), by multiplying the QALY for 365.25 days.¹⁸

OUTCOMES

The main outcomes studied were lung function (spirometry, lung volumes and DCO), physical exercise capacity measured by the distance covered in 6 minutes (6MWD), respiratory muscle strength measured by maximal inspiratory and expiratory pressures (MIP and MEP) and perceived quality of life (QoL) at 12 months after hospital admission.

At follow-up, the presence of cough, dyspnea (according to the modified Medical Research Council scale)¹⁹ in addition to vital data, weight and height were

recorded. Lung function tests were performed in the Pulmonary Function Laboratory of the University Hospital of the Universidade Federal de Minas Gerais. The volumes were measured in a Vyntus™ Body plethysmograph (Vyair, Medical, INC., Germany) of variable pressure equipped with a pneumotachograph in accordance with the standards proposed by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society.^{20,21} The following variables were studied: total lung capacity (TLC), slow vital capacity (SVC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁), and the FEV₁/FVC ratio. The measurements were expressed in absolute values and as a percentage of predicted (%pred) for the Brazilian population.^{22,23} The single breath method was used to determine COPD, considering the values suggested by Guimarães et al.²⁴

The 6MWT was performed in a 30 m corridor using a portable oximeter (Nonin Medical Inc, Plymouth, MN, USA) according to international recommendations.^[25] The following variables were recorded: oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR), respiratory rate (RR), dyspnea score on the Borg scale at the beginning and end of the 6MWT, HR in %pred relative to the maximum HR in %pred for adults, HR at the end of the 6MWT, HR after 1 min of recovery from the 6MWT, and 6MWD. A fall in oxygen saturation $\geq 4\%$ or a reduction in HR after 1 min of 6MWT recovery < 12 bpm were considered altered results.²⁵ The 6MWD was expressed in absolute values and in %pred for the Brazilian population.²⁶

MIP and MEP were measured with an analog manometer (Makil, Londrina, Brazil), as described by Laveziana et al.²⁷ The maneuver was repeated five to eight times, respecting a reproducibility of 10%. The highest value obtained was recorded. The predicted values were calculated according to Neder et al.²⁸ The lower limit of normality (LLN) for each variable was calculated from predictive equations.²⁹

Possible sources of bias were the diagnosis of COVID-19, measurements of lung function, and selection bias. Diagnosis was defined by test RT-PCR; the equipment was calibrated according to the recommendations of the manufacturers, and clinical evaluation was based on standardized questionnaires. Selection bias was minimized by the multicenter design.

Statistical analysis

Data were collected using the REDCap platform (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA)³⁰ and analyzed with the IBM SPSS Statistics software package, version 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The categorical variables were described as frequencies and ratios. Continuous variables with normal distribution were described as means and standard deviations, while those with non-normal distribution were described as medians and interquartile ranges. The predicted values and the LLN were used as risk to categorize the continuous variables. The parametric Student's *t* test or the non-parametric Mann-Whitney U test were used to check the differences in means and medians, respectively, between groups, and Pearson's chi-square for ratios. Binary logistic regression analysis was used to adjust associations by body mass index (BMI). Hypothesis testing was two-sided and the significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

At hospital admission, 454 patients were considered eligible, but 252 did not attend the evaluation at 360 days, 4 withdrew consent and 9 died. The final sample consisted of 189 patients evaluated at 360 days after hospitalization for severe COVID-19 (Figure 1).

The groups Ward and ICU were composed of 96 (50.79%) and 93 (49.20%) participants, respectively. The groups were homogeneous regarding the demographic variables: age (59.6 ± 13.4 years), gender (49.2% were male), presence of comorbidities (88.8%), school level, family income, self-declared skin color. Among the pre-existing conditions, there was a difference between the groups only regarding the presence of obesity, more frequent in the ICU group ($p = 0.018$). Asthma and COPD were reported in 11.1% and 6.7% respectively and 26.6% of the patients were smokers (Table 1).

After 12 months, we found persistence of cough and dyspnea in 19 and 43% of patients in the Ward and ICU groups, respectively, but with no statistical difference. We observed that the frequency of individuals with altered TLC [(17 (18.3%) x 33 (36.7%); $p=0.011$)] and DCO [(12 (12.9%) x 20 (23.0%); $p=0.015$)] was higher in the ICU group after 12 months. When the 6MWT variables were compared,

no difference was observed between the groups with the median 6MWD being 486.4 m (409.7- 532.4). (Table 2).

After stratifying the patients into two groups, with and without dyspnea, we observed that cough was more present in the first group, as well as higher BMI values. The lung function variables, VC, FVC, FEV1, FEV1/FVC ratio, TLC, DCO, MIP and MEP obtained in the group with dyspnea were significantly lower. However, the frequency of altered variables did not differ significantly between the groups, except for DCO [(dyspnea: 15 (14.9%) x no dyspnea:17 (22.4%); $p=0.020$]. The dyspnea had shorter 6MWD, with a higher percentage of patients with final Borg ≥ 4 , (44.4% x 8.9%, $p=0.001$) (Table 3).

In the assessment of quality of life, the group with dyspnea stood out for more mobility problems, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety, depression. The mean follow-up duration was 364 days. The estimated mean loss of quality-adjusted days of life (QALD) due to COVID-19 was 66 days, using the EQ-5D-3L value sets for Minas Gerais, Brazil. Moreover, this loss was significantly worse in the dyspnoea group (no dyspnea:47 x dyspnea:117 QALD, $p<0,001$).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, there are no published Brazilian studies evaluating lung function after 12 months in individuals recovered from severe COVID-19. The main results of this study show that dyspnea was present in 43% of the cohort at 12 months. Symptoms of cough and dyspnea in the acute phase predominated in the ICU group, however at 12 months there was no difference between groups. About 27% of the cohort still had restriction and 18% had altered DCO at 12 months. In addition, dyspnea was also related to greater QALD loss associated with COVID-19.

As in our results, post-COVID-19 persistent symptoms, including dyspnea, were still observed in 30% of the subjects in the Wuhan cohort, China, at one-year follow-up, regardless of initial severity. These symptoms were related to decreased quality of life, lower functional capacity, and abnormal mental health.³¹ A possible explanation for persistent dyspnea is a combination of peripheral and psychological factors.³² In our dataset, BMI > 30 kg/m² was associated with persistent dyspnea. Wynberg et al. found slower recovery in subjects with BMI > 30 kg/m².³³ Besides the

direct effect of obesity on recovery, a higher BMI is associated with lower socioeconomic status and restricted access to healthcare services, which could further slow recovery from symptoms.³⁴

According to plethysmography, pulmonary function still remained impaired in part of the cohort, with the highest frequency of TLC (36,7%; $p=0.01$) and DCO (18,7%, $p=0.015$) below LLN in the ICU group. However, when patients were stratified into groups with and without dyspnea, there was no significant difference in the frequency of altered CPT, FVC and FEV1 values. Altered DCO was the only variable significantly associated with dyspnea at 12 months ($p=0.02$). Huang et al, when evaluating survivors of COVID-19 after 12 months, described 29% of restriction and 54% of altered DCO in individuals who required ICU admission.³⁵ Meanwhile, Steinbeis et al. reported 44-50% restriction and 61-76% altered DCO among survivors who required high-flow oxygen and invasive mechanical ventilation, showing that the degree of lung functional impairment correlates with severity during acute COVID-19 and that these differences still persist after 12 months of follow-up.³⁶ In our study, initial severity correlated with worse lung function at 1 year, however, dyspnea was not associated with restrictive disorder. Wymberg et al. demonstrated that the post-COVID-19 syndrome is common at the end of one year of infection, with persistence of symptoms, including dyspnea, even in the mild cases of the disease.³³

It is recognized that pulmonary fibrosis after COVID-19 may be related to restriction and altered DCO and may be explained by aspects of the acute pathophysiology of COVID-19, including monocyte or macrophage-T cell circuits, prolonged increase in inflammatory cytokine concentrations, and the duration of illness and mechanical ventilation.³⁷ The impaired DCO may also be attributable to vascular abnormalities.³⁸ These data suggest that the change in lung function after 1 year is not enough to explain the late presence of the symptom of dyspnea.

Regarding the exercise capacity assessment by 6MWT, individuals with persistent dyspnea walked less (440.3 x 512.0 m, $p < 0.001$). In addition, they also had a worse assessment of sensory stress (final Borg score ≥ 4). However, no differences were observed in gas exchange during exercise (desaturation $\geq 4\%$), in final HR Δ and in HRR1, suggesting that the worse 6MWD in individuals with persistent dyspnea may be due to the peripheral muscle component. Herridge et al, in their analysis of 119 survivors of COVID-19 in 12 months, also justified the shorter distance walked in their patients as a result of muscle weakness.²

The data presented here have shown that some mobility problems, pain or malaise, as well as anxiety/depression were present in more than 50% of the individuals with dyspnea. Similar to our results, Schlemmer et al found that although most participants recovered overall, high percentages had functional sequelae and residual symptoms over the course of follow-up, all of which may have affected their HRQoL.³⁹ The estimated mean COVID-19-related QALY loss was equivalent to two months in one year, with the dyspnea group having a significantly greater loss, up to 117 days, or about 32% of days in one year. The QALY concept integrates the duration of the different health states with the health-related quality of life experienced in each of them, expressed in utility values attributed to each state. These values vary from one country and region to another, according to sociocultural preferences and beliefs.⁴⁰ For our estimates, we used values available for the region where the study was conducted,¹⁷ which increases its reliability. In a follow-up study including only non-hospitalised patients, Sandmann et al. reported estimates of up to 32.9 QALD lost over six months in individuals over 65 years of age with persistent COVID-19-related symptoms, based on utility values defined for the UK population.¹⁸ Our estimate does not include losses related to non-hospitalized cases. However, the magnitude of the identified QALY losses expresses that hospitalization and mortality rates do not reflect the totality of individual and collective losses related to COVID-19.

The strengths of our study are the sample size, the multicenter design, the participation of hospitals that were regional references in the treatment of patients with COVID-19, with a representative sample of cases hospitalized for COVID-19 in public hospitals, recognized groups of disease severity, systematic data collection and multidisciplinary team.

The absence of lung imaging concomitant with pulmonary function tests makes it difficult to establish whether the restrictive ventilatory impairment and altered DCO was due to the appearance of interstitial lung abnormalities. There was no information on return to work, use of health services and mental health status after discharge, therefore, longitudinal analysis of these outcomes is not possible. Similar to most COVID-19 follow-up studies, there is potential information bias in self-reported comorbidities during the acute phase and various self-reported health outcomes during convalescence. The outcome of patients who missed follow-up and did not come for assessment at the end of 1 year is unknown.

CONCLUSION

After 12 months of acute infection, survivors of severe COVID-19 still had a high burden of symptoms, such as cough and dyspnea, restrictive changes in lung function, and loss of quality-adjusted days of life in an established cohort in a middle-income country with a high impact of the pandemic. Ongoing follow-up is needed to characterize the long COVID history and identify strategies to mitigate its consequences.

ACKNOWLEDGMENT

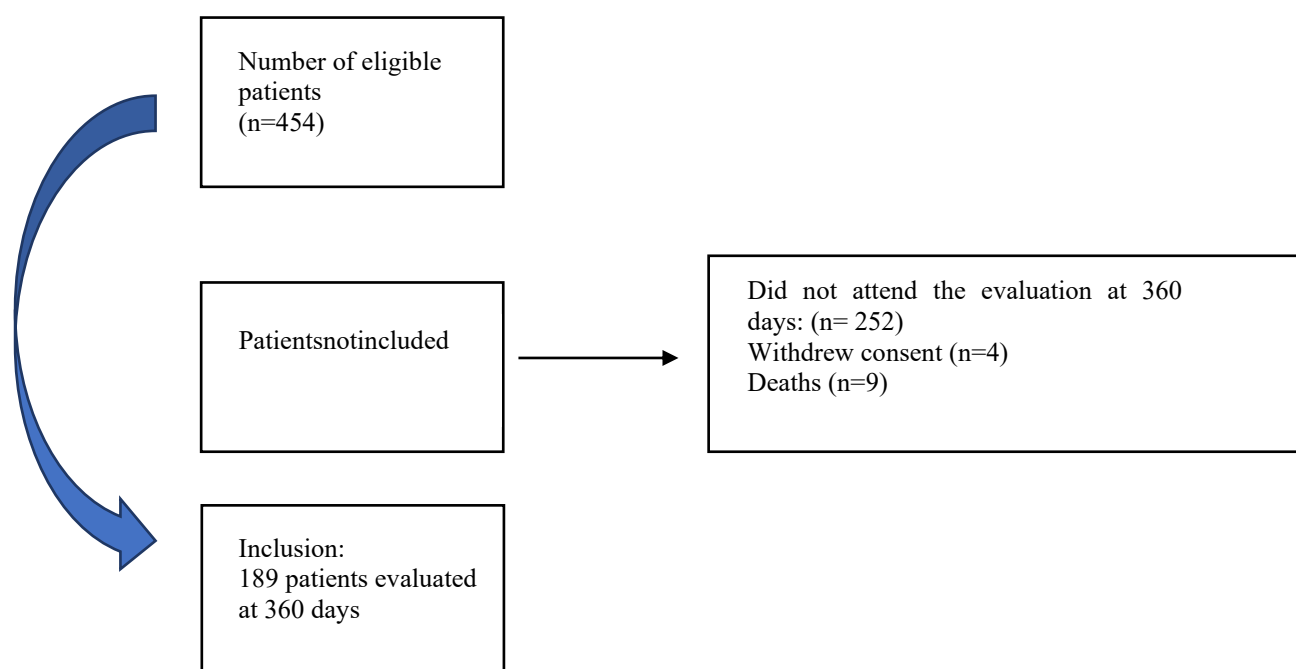
This work was funded by the Pro Reitoria de Pesquisa of The Federal University of Minas Gerais (UFMG). The authors thank the Federal University of Ouro Preto for their support.

REFERENCES

1. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;601–15. Doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
2. Razak F., Katz GM., Cheung AM., et al. Understanding the Post COVID-19 Condition (Long COVID) and the Expected Burden for Ontario. 2021.
3. Akbarialiabad H., Taghrir MH., Abdollahi A., et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021. Doi: 10.1007/s15010-021-01666-x.
4. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet.* 2021;397(10270):220–32. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
5. 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;21(1). Doi: 10.1186/s12890-021-01463-0.
6. Viana Mancuzo E., Coimbra Marinho C., Luiz G., 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. 2021. Doi: 10.36416/1806-3756/e20210162.
7. Cabo-Gambin R., Benítez ID., Carmona P., et al. Three to Six Months Evolution of Pulmonary Function and Radiological Features in Critical COVID-19 Patients: A Prospective Cohort. *ArchBronconeumol.* 2021. Doi: 10.1016/j.arbres.2021.07.005.
8. Darcis G., Bouquegneau A., Maes N., et al. Long-term clinical follow-up of patients suffering from moderate-to-severe COVID-19 infection: a monocentric prospective observational cohort study. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021;109:209–16. Doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.016.
9. Bretas DC., Leite AS., Mancuzo EV., et al. Lung function six months after severe COVID-19: Does time, in fact, heal all wounds? *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2022;26(3). Doi: 10.1016/j.bjid.2022.102352.

10. Skjørten I., Ankerstjerne OAW., Trebinjac D., et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *European Respiratory Journal*. 2021;58(2):2100996. Doi: 10.1183/13993003.00996-2021.
11. Rinaldo RF., Mondoni M., Parazzini EM., et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *European Respiratory Journal*. 2021;58(2):2100870. Doi: 10.1183/13993003.00870-2021.
12. Zampogna E., Ambrosino N., Sadari L., et al. Time course of exercise capacity in patients recovering from covid-19-associated pneumonia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47(4). Doi: 10.36416/1806-3756/e20210076.
13. Malik P., Patel K., Pinto C., et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(1):253–62. Doi: 10.1002/jmv.27309.
14. Figueiredo EAB., Silva WT., Tsopanoglou SP., et al. The health-related quality of life in patients with post-COVID-19 after hospitalization: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022. Doi: 10.1590/0037-8682-0741-2021.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV). Brasília; 2020.
16. Van Reenen M., Oppe M., Boye KS., et al. SIGNIFICANT CHANGES included in this update of the EQ-5D-3L User Guide Table of contents. n.d.
17. Viegas Andrade Mõ., Noronha K., Kind P., et al. Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value Health Reg Issues*. 2013;2(3):405–12. Doi: 10.1016/j.vhri.2013.01.009.
18. Sandmann FG., Tessier E., Lacy J., et al. Long-Term Health-Related Quality of Life in Non-Hospitalized Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases With Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in England: Longitudinal Analysis and Cross-Sectional Comparison With Controls. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(1):e962–73. Doi: 10.1093/cid/ciac151.
19. Lareau C., Meek PM., Roos PJ., Linda C., Tucson A. Development and testing of the modified version of the Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSDQ-M). n.d.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Holland AE., Spruit MA., Troosters T., et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic

- respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 2014;44(6):1428–46. Doi: 10.1183/09031936.00150314.
26. Pereira MRS e CA de CP. Teste de caminhada de seis minutos – tc6. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011;166(5):1–2.
 27. Laveneziana P., Albuquerque A., Aliverti A., et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. n.d. Doi: 10.1183/13993003.01214.
 28. Neder JA., Andreoni S., Lerario MC., Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1999;32(6):719–27. Doi: 10.1590/S0100-879X1999000600007.
 29. 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.
 30. Harris PA., Taylor R., Thielke R., Payne J., Gonzalez N., Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377–81. Doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
 31. Wu X., Liu X., Zhou Y., et al. 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;9(7):747–54. Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
 32. Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *The BMJ*. 2021. Doi: 10.1136/bmj.n1648.
 33. Wynberg E., van Willigen HDG., Dijkstra M., et al. Evolution of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Symptoms During the First 12 Months After Illness Onset. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e482–90. Doi: 10.1093/cid/ciab759.
 34. Ferreira JC., Moreira TCL., de Araújo AL., et al. Clinical, sociodemographic and environmental factors impact post-COVID-19 syndrome. *J Glob Health*. 2022;12. Doi: 10.7189/jogh.12.05029.
 35. Huang L., Yao Q., Gu X., et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2021;398(10302):747–58. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
 36. Steinbeis F., Thibeault C., Doellinger F., et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med*. 2022;191. Doi: 10.1016/j.rmed.2021.106709.
 37. Mylvaganam RJ., Bailey JL., Sznajder JL., Sala MA. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection. *European Respiratory Review*. 2021;30(162). Doi: 10.1183/16000617.0194-2021.
 38. Danzi GB., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: A random association? *Eur Heart J*. 2020:1858. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
 39. Schlemmer F., Valentin S., Boyer L., et al. Respiratory recovery trajectories after severe-to-critical COVID-19: a 1-year prospective multicentre study. *European Respiratory Journal*. 2023:2201532. Doi: 10.1183/13993003.01532-2022.
 40. Santos M., Monteiro AL., Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1). Doi: 10.1186/s12955-021-01671-6.

**Figure 1**

Flowchart: hospitalizations occurred from 25/05/20 to 28/12/20. Patients were evaluated in the period of 14/05/21 to 11/02/22.

Table 1
Sociodemographic characteristics and pre-existing conditions in the study baseline

Variable		Total n=189	Ward n=96	ICU (intensive care unit) n=93	P
Age (average±DP)		59.6 (13.4)	60.9 (14.3)	58.4 (12.4)	0.197
Mens, n (%)		93 (49.2)	49 (51.0)	44 (47.3)	0.608
Existence of comorbidities [‡]		167 (88.8)	85 (89.5)	82 (88.2)	0.777
Variable	Category	n (%)			
Schooling [‡]	Higher/post-graduate education	17 (9.7)	7 (7.8)	10 (11.6)	0.165
	Middle to high school	76 (43.2)	45 (50.0)	31 (36.0)	
	No education or elementary school incomplete (< 8 anos)	83 (47.2)	38 (42.2)	45 (52.3)	
Income [‡]	> 3 SM	33 (19.4)	18 (20.7)	15 (18.1)	0.633
	Até 3 SM	131 (77.1)	67 (77.0)	64 (77.1)	
	No income	6 (3.5)	2 (2.3)	4 (4.8)	
Self-reported skin color [‡]	White	56 (29.8)	30 (31.3)	26 (28.3)	0.654
	Non-white*	132 (70.2)	66 (68.8)	66 (71.7)	
Prevailing circumstances					
Hypertension [§]		118 (71.1)	56 (66.7)	62 (75.6)	0.204
Obesity [§]		66 (42.0)	28 (33.3)	38 (52.1)	0.018

Diabetes mellitus [§]	53 (31.9)	22 (25.9)	31 (38.3)	0.087
Other cardiovascular diseases [§]	20 (12.4)	11 (13.1)	9 (11.7)	0.787
Asthma [§]	18 (11.1)	10 (11.9)	8 (10.3)	0.739
COPD (chronic obstructive pulmonary disease) [§]	11 (6.7)	4 (4.8)	7 (8.9)	0.297
chronic kidney disease [§]	8 (5.0)	3 (3.6)	5 (6.5)	0.394
Other comorbid disorders [§]	76 (46.3)	43 (50.6)	33 (41.8)	0.258
Smoking †	49 (26.6)	28 (30.1)	21 (23.1)	0.281
Use of immunosuppressive drugs ^{** §}	8 (5.1)	6 (7.6)	2 (2.6)	0.157
Solid organ transplantation [§]	5 (3.1)	3 (3.6)	2 (2.6)	0.711
Acute COVID symptoms				
Cough [†]	133 (70.7)	61 (63.5)	72 (78.3)	0.027
Dyspnea [†]	151 (80.7)	70 (73.7)	81 (88.0)	0.013

† Missing data ($\leq 10\%$) § Missing data (10-20%) ICU: intensive care unit; SD: standard deviation; MW: minimum wage (3 MW = \$613.50); CVD: cardiovascular disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

*non-white: includes black (20.7%), brown (48.9%) and yellow (0.5%) people **Prednisone > 20 mg/day for more than 2 weeks, cyclosporine, cyclophosphamide, mycophenolate, rituximab, azathioprima, chemotherapy in the last 30 days.

Table 2
Cough, dyspnea, pulmonary function tests and 6-minute walk test 360 days
after hospitalization for COVID-19 (Enfermaria versus UTI)

Variable (mean±SD)	Total n=189	Group 1 (Ward) n=96	Group 2 (ICU) n=93	P crude	P adjusted* **
Follow-up time on the D360 (days)	363.9 (13.8)	363,6 (13.6)	364.2 (13.8)	0.784	-
Symptoms of long COVID					
Cough [†]	35 (19.0)	18 (19.4)	17 (18.7)	0.907	0.680
Dyspnea [†]	80 (43.0)	38 (40.0)	42 (46.2)	0.397	0.709
Spirometry					
VC liters †**	3.0 (0.8)	3.1(0.8)	3.1(0.8)	0.934	0.586
VC % of predicted †	90.1 [79.5 – 99.8]	92.8[83.0 - 99.2]	87.0 [76.0 – 100.4]	0.285	0.681
VC < LLN (%) † *	40 (23.0)	16(17.6)	24 (28.9)	0.076	0.154
FVC liters †**	3.0(0.8)	3.0(0.8)	3.0(0.8)	0.807	0.480
FVC % of predicted [†]	86.8 (15.2)	87.1 (13.7)	86.4 (16.8)	0.750	0.958
FVC < LLN † *	55 (29.3)	24 (25.0)	31(33.7)	0.190	0.296
FEV ₁ liters [†]	2.3 (0.6)	2.3 (0.7)	2.3 (0.6)	0.508	0.377
FEV ₁ % of predicted [†]	83.0 (16.7)	83.2 (17.1)	82.8 (16.5)	0.886	0.917
FEV ₁ < LLN † *	65 (34.6)	32 (33.3)	33 (35.9)	0.715	0.782
FEV ₁ /FVC †	77.5 [72.3 – 82.1]	77.9 [71.8 – 82.4]	77.3 [72.4 – 81.7]	0.695	0.484
FEV ₁ /FVC < LLN † *	84 (44.7)	42 (43.8)	42(45.7)	0.793	0.576
Lung volumes					
TLC liters [†]	4.7 (1.1)	4.8 (1.0)	4.6 (1.1)	0.171	0.470
TLC % of predicted [†]	87.2 (14.0)	89.4 (13.5)	84.8 (14.2)	0.025	0.059
TLC < LLN † *	50 (27.3)	17 (18.3)	33 (36.7)	0.005	0.011

RV liters [‡]	1.6 (0.6)	1.7 (0.5)	1.5 (0.6)	0.067	0.245
RV% of predicted [‡]	83.0 (25.5)	86.9 (25.4)	79.0 (25.1)	0.039	0.088
RV/TLC% of predicted [‡]	96.9 (24.2)	100.4 (23.9)	93.2 (24.1)	0.045	0.052
DLco					
DLco ml.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹ [‡]	19.7 (5.4)	20.1 (5.8)	19.2 (4.9)	0.284	0.165
DLco% of predicted [§]	93.1 (19.6)	96.6 (19.9)	89.4 (18.7)	0.013	0.001
DLco < LLN ^{§*}	32 (17.8)	12 (12.9)	20 (23.0)	0.077	0.015
Respiratory muscle strength					
MIP cmH ₂ O [§]	76.6 (26.7)	75.1 (28.9)	78.2 (24.4)	0.444	0.523
MIP % of predicted [§]	85.5 (27.2)	83.0 (27.7)	88.0 (26.6)	0.222	0.475
MIP < LIN ^{§*}	35 (19.7)	20 (22.2)	15 (17.0)	0.385	0.659
MEP cmH ₂ O [§]	82.9 (30.2)	81.0 (31.1)	84.8 (29.3)	0.400	0.485
MEP % of predicted [§]	48.9 (16.3)	48.4 (17.2)	49.4 (15.4)	0.680	0.981
MEP < LIN ^{§*}	146 (82.0)	71 (78.9)	75 (85.2)	0.271	0.609
Six-minute walk test					
Distance meters ^{‡**}	486.4 [409.7-532.4]	492.2 [397.4-559.9]	466.0 [430.7-512.0]	0.099	0.693
Percentage of the expected distance ^{‡**}	91.7(17.1)	94.0 [81.2 – 101.5]	90.0 [75.2 – 102.7]	0.368	0.518
Saturation drop during the test (Δ SpO ₂ ≤ -4%) ^{‡*}	53 (30.1)	25 (28.4)	28 (31.8)	0.622	0.843
HRR ₁ bpm [‡]	91.0[78.0 – 102.0]	91.7 (13.7)	85.0 (19.3)	0.616	0.371
Δ FinalHR. HRR ₁ .bpm [‡]	22.7 (15.6)	22.8 (15.7)	22.7 (15.7)	0.969	0.987
% HRmax [‡]	71.3 (11.8)	72.7 (11.9)	69.9 (11.6)	0.109	0.147
Final Borg ≥ 4 ^{‡*}	41 (23.3)	19 (21.6)	22 (25.0)	0.593	0.859

‡ Missing data ≤ 10%; § Missing data in 11-12%. * Variable presented as n(%) ** Variable presented as median [interquartile range] Nonparametric test – Mann-Whitney U test *** Adjusted for body mass index (m/kg²) ICU: intensive care unit; mMRC: modified Medical Research Council dyspnea scale; BMI: body mass index; VC: vital capacity; FVC: forced vital capacity; LLN: lower limit of normality; FEV₁: forced expiratory volume in one second; TLC: total lung capacity; RV: residual volume; DLCO: carbon monoxide diffusion capacity; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; SpO₂: pulse oxygen saturation; Δ: variation; HRR₁: recovery heart rate in the first minute; bpm: beats per minute; HR: heart rate; % HRmax: percentage of maximum heart rate achieve

Table 3
Cough, body mass index, pulmonary function tests and 6-minute walk test 360 days after hospitalization for COVID-19

Variable (mean±SD)	Total n=186	Group 1 (Absence of dyspnea) n=106	Group 2 (Presence of Dyspnea) n=80	p crude	P adjusted*
Follow-up time on the D360 (days)	363.9 (13.8)	363,7 (13.4)	364.3 (14.3)	0.768	-
Symptoms of long COVID					
Cough ^{‡*}	35 (19.0)	11 (10.5)	24 (30.4)	0.001	0.003
BMI	32.3 (7.0)	31.0 (6.4)	34.1 (7.4)	0.002	-
Spirometry					
VC liters ^{‡**}	3.0 [2.5-3.8]	3.3 [2.8-4.0]	2.7 [2.4-3.1]	<0.001	<0.001
VC % of predicted [‡]	90.1(15.2)	92.0(14.8)	87.3(15.5)	0.049	0.104
VC < LLN (%) ^{‡*}	39 (22.8)	22 (21.6)	17 (24.6)	0.639	0.877
FVC liters ^{‡**}	2.9 [2.5-3.6]	3.2[2.7-3.8]	2.6[2.3-3.1]	<0.001	<0.001
FVC % of predicted [‡]	86.8 (15.2)	89.0 (15.0)	83.8 (15.2)	0.021	0.054
FVC < LLN ^{‡*}	54 (29.2)	25 (23.8)	29 (36.3)	0.065	0.153
FEV ₁ liters [‡]	2.3 (0.6)	2.5 (0.6)	2.0 (0.6)	< 0.001	< 0.001
FEV ₁ % of predicted [‡]	83.1 (16.8)	86.6 (15.2)	78.6 (17.7)	0.001	0.002
FEV ₁ < LLN ^{‡*}	63 (34.1)	30 (28.6)	33 (41.3)	0.071	0.094
FEV ₁ /FVC [‡]	76.2 (9.1)	77.5 (7.5)	74.6 (10.6)	0.027	0.002

FEV ₁ /FVC < LLN ‡ *	81 (43.8)	46 (43.8)	35 (43.8)	0.994	0.637
Lung volumes					
TLC liters ‡	4.7 (1.1)	4.9 (1.1)	4.4 (1.1)	0.001	0.028
TLC % of predicted ‡	85.9 [79.6-95.2]	86.9 [79.9-95.2]	84.2 [77.4-95.0]	0.455	0.701
TLC < LLN ‡ *	49 (27.2)	27 (26.0)	22 (28.9)	0.657	0.950
RV liters ‡	1.6 (0.6)	1.6 (0.5)	1.6 (0.7)	0.907	0.191
RV% of predicted ‡	82.8 (25.5)	80.3 (20.5)	86.4 (30.9)	0.115	0.017
RV/TLC% of predicted ‡	97.0 (23.9)	92.5 (22.0)	103.0 (25.0)	0.003	0.002
DL_{CO}					
DL _{CO} ml.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹ ‡	19.7 (5.4)	20.9 (5.6)	17.9 (4.7)	<0.001	<0.001
DL _{CO} % of predicted §	93.0 (19.7)	94.0 (19.3)	91.6 (20.4)	0.408	0.051
DL _{CO} < LLN § *	32 (18.1)	15 (14.9)	17 (22.4)	0.198	0.020
Respiratory muscle strength					
MIP cmH ₂ O §	76.1 (26.7)	80.1 (28.6)	70.9 (23.1)	0.024	0.017
MIP % of predicted §	85.0 (27.1)	82.9 (26.9)	87.9 (27.2)	0.222	0.543
MIP < LIN § *	35 (20.0)	22 (22.0)	13 (17.3)	0.445	0.827
MEP cmH ₂ O §	82.3 (29.8)	85.8 (32.0)	77.7 (26.2)	0.077	0.046
MEP % of predicted §	48.6 (16.3)	48.0 (16.2)	49.5 (16.4)	0.568	0.999
MEP < LIN § *	145 (82.9)	81 (81.0)	64 (85.3)	0.452	0.348
Six-minute walktest					
Distancemeters ‡ **	486.4 [409.7-532.4]	512.0 [457.0-553.3]	440.3 [358.4-486.4]	<0.001	<0.001
Percentage of the expected distance ‡ **	94.3 [82.7-103.2]	98.2 [87.8-105.4]	87.1 [75.4-99.3]	<0.001	<0.001
Saturation drop during the test (Δ SpO ₂ ≤ -4%) ‡ *	53 (30.6)	30 (29.7)	23 (31.9)	0.753	0.975
HRR ₁ bpm ‡	89.8 (18.7)	91.7 (13.7)	85.0 (19.3)	0.118	0.047
Δ FinalHR. HRR ₁ bpm ‡	22.7 (15.6)	22.8 (15.3)	22.7 (16.1)	0.944	0.964
% HRmax ‡	71.3 (11.8)	72.1 (11.5)	70.1 (12.3)	0.277	0.325
Final Borg ≥ 4 ‡ *	41 (23.7)	9 (8.9)	32 (44.4)	<0.001	<0.001

‡ Missing data ≤ 10%; § Missing data in 11-12%. * Variable presented as n(%) ** Variable presented as median [interquartile range] Nonparametric test – Mann-Whitney U test *** Adjusted for BMI - body mass index (m/kg²) VC: vital capacity; FVC: forced vital capacity; LLN: lower limit of normality; FEV₁: forced expiratory volume in one second; TLC: total lung capacity; RV: residual volume; DLCO: carbon monoxide diffusion capacity; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; SpO₂: pulse oxygen saturation; Δ: variation; HRR₁: recovery heart rate in the first minute; bpm: beats per minute; HR: heart rate; % HRmax: percentage of maximum heart rate achieved

Table 4
Description of the dimensions of quality of life according to the EQ5D e QALD 360 days after hospitalization for COVID-19

Variable	Total n=186	Group 1 (Absence of dyspnea)	Group 2 (Presence of Dyspnea)	P
		n (%)		
Mobility				
No problems	112 (60.2)	76 (71.7)	36 (45.0)	<0.001
Some problems or inability	74 (39.8)	30 (28.3)	44 (55.0)	
Self-care				
No problems	155 (83.3)	100 (94.3)	55 (68.8)	<0.001
Some problems or inability	31 (16.7)	6 (5.7)	25 (31.3)	
Regular activities				
No problems	132 (71.0)	88 (83.0)	44 (55.0)	<0.001
Some problems or inability	54 (29.0)	18 (17.0)	36 (45.0)	
Pain/ malaise				
Absent 78 (41.9) 58 (54.7) 20 (25.0) <0.001	78 (41.9)	58 (54.7)	20 (25.0)	<0.001

Moderate/extreme 108 (58.1) 48 (45.3) 60 (75.0)	108 (58.1)	48 (45.3)	60 (75.0)	
Anxiety/Depression				
Absent	94 (50.5)	70 (66.0)	24 (30.0)	<0.001
Moderate/extreme	92 (49.5)	36 (34.0)	56 (70.0)	
The Median [IIQ]				
Comprehensive overview onhealth**	80.0 [70.0 – 90.0]	87.5 [70.0 – 98.2]	80.0 [50.0 – 83.7]	<0.001
QALD after 360 days of follow-up**	299.6 [229.6 – 350.2]	318.1 [267.0 – 360.2]	247.6 [172.1 – 316.2]	<0.001

QALD - number of days of usefulness as a function of quality of life ** Variable presented as median [interquartile range]

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19, além de ter sido responsável por milhões de mortes em todo o mundo, está associada a morbidade significativa naqueles que sobrevivem à forma grave. Apesar de envolver múltiplos órgãos, os sintomas respiratórios dominam tanto a fase aguda quanto os sintomas residuais a longo prazo.

Os sobreviventes da COVID-19 ainda se apresentam com alta carga de sintomas, 12 meses após o quadro agudo. Destacam-se a tosse e a dispneia, distúrbios ventilatórios restritivos, perda de dias de vida ajustados pela qualidade. A presença de dispneia associa-se à pior qualidade de vida.

À medida que dados de longo prazo de estudos de coorte prospectivos maiores e bem desenhados tornam-se disponíveis e as fontes de dados em nível populacional são exploradas e aprimoradas, pode surgir melhor entendimento da história natural e das sequelas de longo prazo após a COVID-19.

Por isso se faz necessário o acompanhamento contínuo, para caracterizar a COVID longa e identificar as estratégias para minimizar as consequências.

Apesar da significativa redução do número de casos graves e de óbitos após o início da vacinação, sobreviventes da COVID-19 ainda podem persistir com sintomas a longo prazo, o que torna necessário o conhecimento da evolução destes sintomas nos pacientes vacinados, bem como das alterações pulmonares residuais, dos impactos na qualidade vida e nos aspectos econômicos e sociais.

7. REFERÊNCIAS

1. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1787–99.
2. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 - Studies needed. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1194–6.
3. Guan WJ ZN. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1858–9.
4. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients with COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(15):1499–500.
5. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e18.
6. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1456–74.
7. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. 2020;(March):1–7.
8. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 -nCoV by RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):1–8.
9. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(5):433–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2)
10. Lee EYP, Ng MY, Khong PL. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):384–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30134-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30134-1)
11. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):425–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
12. Lee KS. Pneumonia associated with 2019 novel coronavirus: Can computed tomographic findings help predict the prognosis of the disease? *Korean J Radiol*. 2020;21(3):257–8.
13. Covid- CD, Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery. *Radiology*. 2020;2019.
14. Wang YXJ, Liu WH, Yang M, Chen W. The role of CT for Covid-19 patient's management remains poorly defined. *Ann Transl Med*. 2020;8(4):145–145.
15. 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>
16. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial RECOVERY Collaborative Group* [Internet]. Vol. 397, *The Lancet*. 2021. Available from: www.recoverytrial.net
17. Leow MKS, Kwek DSK, Ng AWK, Ong KC, Kaw GJL, Lee LSU. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Aug;63(2):197–202.

18. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011 Mar 24;11.
19. Lee AM, GWS Wong J, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, et al. Stress and Psychological Distress Among SARS Survivors 1 Year After the Outbreak. Vol. 52, *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2007.
20. Batawi S, Tarazan N, Al-Raddadi R, al Qasim E, Sindi A, al Johni S, et al. Quality of life reported by survivors after hospitalization for Middle East respiratory syndrome (MERS). *Health Qual Life Outcomes.* 2019 Jun 11;17(1).
21. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022 Jan 1;94(1):253–62.
22. Ong KC, Ng AWK, Lee LSU, Kaw G, Kwek SK, Leow MKS, et al. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *European Respiratory Journal.* 2004;24(3):436–42.
23. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest* [Internet]. 2005;128(4):2247–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.2247>
24. Ng CK, Chan JWM, Kwan TL, To TS, Chan YH, Ng FYY, et al. Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors. *Thorax.* 2004;59(10):889–91.
25. Matte-martyn A, Sc B, Diaz-granados N, Sc B, Al-saidi F, Cooper AB, et al. *The New England Journal of Medicine.* 2003;683–93.
26. Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, et al. One-Year Outcomes and Health Care Utilization in Survivors of Severe Acute Respiratory Syndrome [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
27. Ho-Bun Lam M, Wing YK, Wai-Man Yu M, Leung CM, W Ma RC. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors Long-term Follow-up [Internet]. *FRCP, FHKAM(Medicine. W.Y. So;* Available from: <https://jamanetwork.com/>
28. Razak F, Katz GM, Cheung AM, Herridge MS, Slutsky AS, Allen U, et al. Understanding the Post COVID-19 Condition (Long COVID) and the Expected Burden for Ontario [Internet]. *Science briefs.* 2021 Sep. Available from: <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/understanding-the-post-covid-19-condition-long-covid-and-the-expected-burden-for-ontario>
29. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M v., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Vol. 27, *Nature Medicine. Nature Research;* 2021. p. 601–15.
30. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J v. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Vol. 22, *The Lancet Infectious Diseases. Elsevier Ltd;* 2022. p. e102–7.
31. Naeije R, Caravita S. Phenotyping long COVID. *European Respiratory Journal.* 2021 Aug;58(2):2101763.
32. Skjørtén 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.
33. 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.

34. 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).
35. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43.
36. Qin W, Chen S, Zhang Y, Dong F, Zhang Z, Hu B, et al. Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *European Respiratory Journal*. 2021 Jul 1;58(1).
37. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
38. Viana Mancuzo E, Coimbra Marinho C, Luiz G, Machado-Coelho L, Batista AP, Ferreira Oliveira J, 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. 2021; Available from: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210162>
39. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
40. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Vol. 17, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 181–92.
41. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
42. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Vol. 26, *Nature Medicine*. Nature Research; 2020. p. 450–2.
43. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
44. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565–74.
45. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. Vol. 65, *Advances in Virus Research*. 2006. p. 193–292.
46. 20. World Health Organization. Summary of Probable SARS Cases With Onset of Illness From 1 November 2002 to 31 July 2003. (2020). [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 7]. Available from: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
47. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1775–6.
48. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020 Jul 9;583(7815):282–5.
49. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. In: *Advances in Virus Research*. Academic Press Inc.; 2011. p. 85–164.
50. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 28;382(22):2081–90.

51. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 410–1.
52. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1406–7.
53. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. RESEARCH High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul 1;26(7):1470–7.
54. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Vol. 55, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
55. Mossel EC, Wang J, Jeffers S, Edeen KE, Wang S, Cosgrove GP, et al. SARS-CoV replicates in primary human alveolar type II cell cultures but not in type I-like cells. *Virology*. 2008 Mar 1;372(1):127–35.
56. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004 Jun;203(2):631–7.
57. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Vol. 24, *Journal of Advanced Research*. Elsevier B.V.; 2020. p. 91–8.
58. Cheng A, Zhang W, Xie Y, Jiang W, Arnold E, Sarafianos SG, et al. Expression, purification, and characterization of SARS coronavirus RNA polymerase. *Virology*. 2005 May 10;335(2):165–76.
59. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Vol. 10, *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Xi'an Jiaotong University; 2020. p. 102–8.
60. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 424–32.
61. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012 Mar;76(1):16–32.
62. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
63. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. Vol. 95, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1222–30.
64. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors with Severity or Risk of Death in Patients with Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):825–30.
65. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*. 2020 Jun 1;33(6):1007–14.
66. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020 May 1;15(5):700–4.

67. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(6):725–33.
68. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 1;8(4):420–2.
69. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20.
70. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 21;382(21):2012–22.
71. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 May 26;323(20):2052–9.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). . Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html> (accessed April 13, 2020). 2020.
73. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020 Aug 1;296(2):E41–5.
74. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1843–4.
75. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Corresponding Authors.
76. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun 1;26(6):845–8.
77. Dinnes J, Sharma P, Berhane S, van Wyk SS, Nyaaba N, Domen J, et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Vol. 2022, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2022.
78. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020 Jun 1;80(6):656–65.
79. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
80. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr 1;18(4):844–7.
81. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: An update-radiology scientific expert panel. Vol. 296, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2020. p. E113–4.
82. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 1;20(4):425–34.
83. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.

84. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
85. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul 1;191:145–7.
86. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):114–28.
87. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 11;382(24):2372–4.
88. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020 Jul 1;28(7):1195–9.
89. Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20:630–1. Available from: <https://www.cdc.gov/>
90. «EMA CHMP advises use of Pfizer’s Covid-19 oral antiviral Paxlovid. 2021.
91. Hsu J. Covid-19: What now for remdesivir? *The BMJ*. 2020 Nov 19;371.
92. COVID-19 Treatment Guidelines.
93. Tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados BRASÍLIA-DF 2022 [Internet]. Available from: <http://conitec.gov.br/>
94. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
95. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders’ conference. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502–9.
96. Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel J, Marcuzzo AV, Capriotti V, D’Alessandro A, et al. Sequelae in adults at 12 months after mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Dec 1;11(12):1685–8.
97. Ballering Lancet .
98. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022 Jul 1;28(7):1461–7.
99. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*. *Nature Research*; 2023.
100. O’Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023 Jan 1;55.
101. de Azevedo HMJ, dos Santos NWF, Lafetá ML, de Albuquerque ALP, Tanni SE, Sperandio PA, et al. Persistence of symptoms and return to work after hospitalization for COVID-19. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2022;48(6).
102. Zhao Y miao, Shang Y min, Song W bin, Li Q quan, Xie H, Xu Q fu, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug 1;25.

103. 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).
104. Wynberg E, van Willigen HDG, Dijkstra M, Boyd A, Kootstra NA, van den Aardweg JG, et al. Evolution of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Symptoms During the First 12 Months After Illness Onset. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):e482–90.
105. 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.
106. Rinaldo RF, Mondoni M, ParazziniEM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *EuropeanRespiratoryJournal*. 2021 Aug;58(2):2100870.
107. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, Souza WM, R Moreira FR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil [Internet]. Available from: <https://www.science.org>
108. Lareau C, Meek PM, Roos PJ, Linda C, Tucson A. Development and testing of the modified version of the Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSDQ-M).
109. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. Vol. 200, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2019. p. E70–88.
110. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005 Nov;26(5):948–68.
111. 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 forcedspirometry in whiteadults in Brazil. Vol. 33, *J BrasPneumol*. 2007.
112. 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.
113. Guimarães VP, Miranda DM de, Reis MAS, Andrade TL, Matos RL, Soares MR, et al. Valores de referência para a difusão do monóxido de carbono (fator de transferência) em uma amostra brasileira da raça branca. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(5):1–7.
114. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: Measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Vol. 44, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2014. p. 1447–78.
115. Pereira MRS e CA de CP. Teste de caminhada de seis minutos – tc6. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011;166(5):1–2.
116. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01214-2018>

117. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1999;32(6):719–27.
118. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948–68.

8. ANEXOS

ANEXO A – Carta de Anuência da Instituição



CARTA DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO

Eu, Fabiana Maria Kakehasi, Gerente de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG/Ebserh, no uso das atribuições conferidas pela Portaria-SEI no 342, de 20 de maio de 2019 do HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG-HC/UFMG, administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares-Ebserh, inscrito no CNPJ sob o nº 17.217.985/0034-72 estou ciente e concordo com a participação desta instituição no projeto intitulado: "COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais e tomográficos no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2" a ser realizado num contexto de emergência sanitária global e coordenado pela professora Carolina Coimbra Marinho.

Profa. Fabiana Maria Kakehasi

Gerente de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG/Ebserh

Data: 09 de abril de 2020

ANEXO B – Parecer Consubstanciado da CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais e tomográficos no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2.

Pesquisador: Carolina Coimbra Marinho

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 4

CAAE: 30753020.1.1001.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.044.191

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1536589.pdf, de 12/05/2020) e/ou do Projeto Detalhado (Projeto.pdf, de 09/04/2020).

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória de alta infectividade descrita em 12/2019, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (1). A OMS declarou pandemia em 11/3/2020 (2). Cerca de 5% dos casos necessitam de terapia intensiva (UTI), 2,3% de ventilação artificial invasiva (VAI). A mortalidade global varia de 0,5-4%, 5-15% em pacientes internados, e 22-62% em doentes críticos. As causas comuns de óbito são choque séptico e síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) (3, 4). Estudo histopatológico das formas graves mostrou dano alveolar responsável por falência respiratória progressiva, semelhante ao de pacientes com outras infecções por coronavírus, SARS e MERS (5). A apresentação clínica pode ser leve, com ou sem febre. Pacientes com a síndrome respiratória aguda grave, apresentam taquipneia, crepitações, sons pulmonares reduzidos e consolidação pulmonar (6). Formas graves ocorrem em 15-20%, e doença crítica em 5%. A principal indicação de UTI é a falência respiratória (4). A detecção do RNA viral na fase aguda é o

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

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

diagnóstico padrão ouro (3, 7). O principal método é o real-time reverse-transcription Protein Chain Reaction (RT-PCR) (8). Porém, sua confiabilidade é influenciada pela precisão da coleta, tipo de amostra (swab naso/orofaríngeo, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar), e a curta janela diagnóstica após início dos sintomas (9). A complexidade e custo limitam sua execução em escala (10). Técnicas de detecção de anticorpos anti-SARS-Cov-2 estão em desenvolvimento (6). Estudos da cinética de anticorpos em casos sintomáticos descrevem início de detecção de IgM e IgG a partir do 5º e 9º dias, respectivamente (9, 11, 12). Testes imunocromatográficos para IgM e IgG antiSARS-Cov-2 foram desenvolvidos (13). Os primeiros testes rápidos foram aprovados no Brasil em 18/03/2020, mas sua disponibilidade é limitada (14, 15). A tomografia computadorizada de tórax (TC) auxilia o diagnóstico e manejo da pneumonia viral (16). Aspectos radiológicos na COVID-19 são semelhantes aos de outras pneumonias virais (3, 4, 17-19). Os principais achados são opacidades em vidro fosco (56,4%), consolidação, distribuição periférica ou difusa, uni ou bilateral (17). Alterações precoces são descritas em pacientes assintomáticos (3, 18, 19). A evolução de achados focais para opacidades difusas bilaterais e consolidação pode ocorrer em poucos dias (19). Cavitação, nódulos, necrose, derrame pleural e linfadenopatia são incomuns (20). Não há tratamento específico para COVID-19. Os objetivos são controle da transmissão e tratamento suportivo (1, 21). O manejo das formas graves é igual às pneumonias virais com insuficiência respiratória. Destacam-se a hipoxemia de instalação rápida e infiltrados bilaterais. O tratamento inclui restrição de fluidos após ressuscitação, antibióticos empíricos, ventilação protetora, posição prona e oxigenação por membrana extracorpórea na hipoxemia refratária (4). Estudos da evolução tardia de pacientes pós-SRAG por SARS-CoV descreveram alterações funcionais pulmonares restritivas, mas principalmente redução da difusão de monóxido de carbono (DLCO) e capacidade cardiopulmonar de esforço (22-24). Um estudo com 46 pacientes (idade média 37) 3 meses pós SARS mostrou limitação da capacidade cardiopulmonar desproporcional ao comprometimento pulmonar, apenas discreto. A redução da DLCO ocorreu em 43% (22). Um estudo unicêntrico avaliou 97 pacientes (idade média 37) 3, 6 e 12 meses pós-SARS; 32% estiveram na UTI cerca de 14 dias. Alterações funcionais pulmonares existiam em 24% e radiológicas em 28% após 1 ano. Outro estudo observou melhora funcional e das imagens em 1 ano. As sequelas foram mais importantes em pacientes tratados em UTI (23). Um estudo transversal avaliou 93 pacientes (idade média 38) 6 meses pós-SARS. Corticoides foram utilizados em 84%, 29% estiveram na UTI e 21% receberam VAI. Distúrbio ventilatório restritivo ocorreu em 24,6%, e redução isolada da DLCO 36% (24). Um estudo com 198 pacientes (idade média 45) 1 ano após SDRA mostrou piora funcional atribuível não só à disfunção pulmonar, mas principalmente à

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

fraqueza muscular e neuropatia. Os resultados sugerem que limitação para o exercício é principalmente extrapulmonar, decorrente da fraqueza muscular da terapia intensiva (25). As consequências a longo prazo da COVID-19 são desconhecidas. O grande número de pacientes com a forma grave (26), especialmente idosos com comorbidades e menor reserva funcional, VAI prolongada e longa permanência em UTI (27, 28), permitem estimar que muitos pacientes poderão apresentar a síndrome pós-terapia intensiva (29), em especial a disfunção pulmonar, neuropatia e redução da qualidade de vida.

HIPÓTESE

1- A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) decorrente da infecção por SARS-CoV-2 está diretamente relacionada com alterações pulmonares funcionais, alterações residuais à TC de tórax e piora da percepção da qualidade de vida relacionada à saúde a longo prazo.

2- Testes rápidos sorológicos realizados em eluato de amostra de sangue coletado em papel filtro e armazenadas por longo tempo sustentam reatividade e apresenta resultados concordantes com testes realizados em amostras de sangue recém coletado por punção digital ou venopunção.

METODOLOGIA

Os pacientes adultos (>18 anos) com SRAG admitidos nos hospitais participantes entre 1º de maio de 2020 e 31 de outubro de 2020 serão convidados a participar do estudo. A inclusão ocorrerá após a alta do CTI para a enfermaria ou durante a internação na enfermaria para aqueles que não forem internados no CTI. A inclusão se dará mediante consentimento por escrito de cada participante. Os participantes terão seguimento longitudinal conforme o fluxograma. A avaliação clínica sequencial ocorrerá em até 45 dias e aos 6 meses após a alta hospitalar. O atendimento será realizado no ambulatório do Projeto de Extensão Atenção Integral após a Terapia Intensiva, ou no ambulatório da Residência de Clínica Médica. Os testes de função pulmonar serão realizados no Laboratório de Função Pulmonar e a tomografia será realizada no Serviço de Radiologia, ambos no HC/UFGM/Ebserh. Serão adotadas estratégias de retenção de participantes previamente descritas para estudos de seguimento longitudinal (30). Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais serão obtidos em entrevista com o paciente ou familiar ou extraídos do prontuário médico durante a internação e serão registrados em formulário de coleta de dados. O diagnóstico molecular por RT-PCR da infecção por SARS-Cov-2 se dará segundo o protocolo nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) (31) ou em laboratório contratado pelos hospitais participantes como parte do processo assistencial dos pacientes incluídos. Estes exames não fazem parte dos

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

procedimentos específicos deste projeto de pesquisa. Para pesquisa de anticorpos será utilizado o teste rápido, método imunocromatográfico para detecção de anticorpos IgM e IgG. O dia do início dos sintomas será considerado dia zero e o teste será realizado a partir do 15º dia. Paralelamente, será realizado teste comparativo de dois métodos de coleta de amostra para o teste rápido, soro e papel filtro. O teste será realizado em uma amostra de 50 pacientes confirmados para COVID-19 com sorologia + ou RT-PCR +, e de 50 não confirmados, com sorologia - e RT-PCR - (total 100 pacientes). Para avaliação da reprodutibilidade das reações realizadas em eluato de sangue dessecado em papel de filtro no decorrer do tempo, os exames serão realizados no dia da coleta, e nos dias 15, e 90 após a coleta. Todas as amostras serão codificadas e o estudo será realizado de maneira cega. Aproximadamente 10% da amostra será coletada em duplicata para avaliação da concordância interna. Medida de volumes pulmonares absolutos, espirometria e difusão de monóxido de carbono: será utilizado o sistema Collins CPL (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). Os critérios de aceitação e reprodutibilidade para os testes de função pulmonar seguirão as recomendações da American Thoracic Society (32, 33). Os valores encontrados serão relatados como valores absolutos e porcentagem em relação aos valores previstos para a população brasileira. A medida da difusão de monóxido de carbono (DCO) será realizada pelo método da respiração única. Serão utilizados os previstos sugeridos por Guimarães e cols. Teste de caminhada de seis minutos (TC6M): será realizado em um corredor de 30 metros utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical, INC. Plymouth, MN, USA), seguindo as recomendações da ATS. Para avaliação da força muscular, será utilizado o dinamômetro de preensão manual TKK 5401 GRIP-D® TAKEI – Scientific Instruments – Japan (capacidade de mensuração de 5 a 100 kg; resolução 0,05 kg; precisão $\pm 0,5\%$). As pressões respiratórias máximas serão avaliadas com um manovacuômetro analógico (Makil, Londrina, Brasil), de acordo com a técnica descrita por Black e Hyatt. A TCAR volumétrica será realizada com um tomógrafo computadorizado multidetector de 64 canais. A percepção da qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes será verificada ambulatorialmente conforme fluxograma acima. Será investigada através do questionário de percepção da qualidade de vida EQ5D.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com 18 anos ou mais com critérios para SRAG: indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de O₂ menor que 95% ou desconforto respiratório. Os pacientes com SRAG serão alocados nos grupos conforme os seguintes critérios:

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

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

GRUPO 1 – (COVID-19 + / ventilação artificial invasiva (VAI) +): Pacientes submetidos à VAI e com o seguinte perfil para SARS-COV-2: RT-PCR POSITIVO e/ou IgM POSITIVO e/ou IgG POSITIVO no pelo teste rápido.

GRUPO 2 – (COVID-19 + / VAI –): Pacientes NÃO submetidos à ventilação artificial invasiva e com o seguinte perfil para SARS-COV-2: RT-PCR POSITIVO e/ou IgM POSITIVO e/ou IgG POSITIVO no pelo teste rápido.

GRUPO 3 – (COVID-19 – / VAI +): Pacientes submetidos à ventilação artificial invasiva e com o seguinte perfil para SARS-COV-2: RT-PCR NEGATIVO e IgM NEGATIVO e IgG NEGATIVO pelo teste rápido.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que não consentirem formalmente em participar do estudo.
- Pacientes com definição de Cuidados Paliativos.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a função pulmonar e alterações tomográficas tardias no acompanhamento a longo prazo de pacientes que apresentaram a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) na fase aguda da infecção por SARS-CoV-2.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a evolução tardia da função pulmonar através da espirometria, medida de volumes pulmonares absolutos, difusão pulmonar de monóxido de carbono e teste de caminhada de 6 minutos em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 e que necessitaram de ventilação artificial invasiva. Os testes serão realizados em 45 dias e aos 6 meses após a alta hospitalar.
- Avaliar a evolução da força muscular de pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 e que necessitaram ventilação artificial invasiva. A avaliação será feita através da dinamometria de preensão e será realizada em 45 dias e aos 6 meses após a alta hospitalar.
- Descrever as alterações em TC de alta resolução do tórax 6 meses após a alta hospitalar em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 e que necessitaram ventilação artificial invasiva.
- Comparar a evolução da função pulmonar em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 e que necessitaram ventilação artificial invasiva com aqueles que se recuperaram de SRAG por outras causas (SARS-Cov-2 negativo), mas que também foram submetidos a ventilação

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.101

artificial invasiva.

- Comparar a evolução das alterações em tomografia de tórax em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 e que necessitaram ventilação artificial invasiva com aqueles que recuperaram de SRAG por outras causas (SARS-Cov-2 negativo), mas que também foram submetidos a ventilação artificial invasiva.
- Comparar a evolução da função pulmonar em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 que necessitaram ventilação artificial invasiva com aqueles que não necessitaram ventilação artificial invasiva.
- Comparar a evolução das alterações em TC de tórax em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 que necessitaram ventilação artificial invasiva com aqueles que não necessitaram ventilação artificial invasiva.
- Descrever a percepção da qualidade de vida relacionada à saúde de todos pacientes incluídos no estudo que se recuperaram após a SRAG.
- Comparar a sensibilidade e especificidade do teste rápido anti-SARS-CoV-2 utilizando eluato de sangue dessecado em papel-filtro, em relação ao mesmo teste realizado com soro.
- Comparar a reprodutibilidade do teste rápido utilizando eluato de sangue dessecado em papel-filtro de acordo com o tempo de acondicionamento do papel-filtro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em constrangimento pelo compartilhamento de dados pessoais. Nenhuma informação que permita identificação do paciente será publicada. Os dados de identificação ficarão guardados em sigilo sob a responsabilidade da coordenadora da pesquisa. Serão utilizados unicamente para a identificação dos sujeitos durante a avaliação clínica e realização dos testes propostos no seguimento ambulatorial. A partir da coleta os dados serão codificados e analisados em conjunto. O risco de exposição pública do sujeito de pesquisa será minimizado pela publicação dos resultados exclusivamente em veículos científicos. Os resultados serão tomados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Não haverá coleta de material nem qualquer outro procedimento adicional durante a internação hospitalar pelo fato de estar participando do estudo.

Para as avaliações após a alta hospitalar, serão solicitados exames tais como teste de caminhada de 6 minutos, espirometria e tomografia do tórax, observando sempre a tolerância e condicionamento físico do sujeito. Para minimizar o desconforto dos testes, o paciente receberá todas as informações detalhadas sobre como serão realizados. Em relação à tomografia, a qual

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

pode trazer risco à saúde pela exposição à radiação, o risco será minimizado com aplicação da baixa dose de radiação. Durante e após o estudo, os pacientes permanecerão cadastrados no Hospital das Clínicas, com acompanhamento pelas especialidades conforme a necessidade de cada caso.

BENEFÍCIOS

Conhecimento da evolução do paciente recuperado da infecção por COVID-19 após a fase aguda e terapia intensiva, com a identificação de eventual comprometimento pulmonar ou outras consequências tardias relacionadas à síndrome pós terapia intensiva que tenham impacto na qualidade de vida no longo prazo. Através da avaliação sequencial da função pulmonar, da força muscular, da percepção da qualidade de vida aos 45 dias e 6 meses, e da tomografia pulmonar após 6 meses, o presente estudo pretende contribuir para o conhecimento das consequências a longo prazo da infecção por COVID-19.

Conhecimento da evolução tardia dos pacientes que apresentaram a forma grave da infecção por SARS-CoV-2 na fase aguda, sob os aspectos de função pulmonar, força muscular e qualidade de vida, visando contribuir para a identificação de oportunidades de otimização do cuidado à saúde dos pacientes, e para a melhoria da segurança e da qualidade da assistência.

Oferta de assistência clínica preparada para identificar potenciais demandas de saúde geradas pelo evento crítico e terapia intensiva.

Identificação de método alternativo de coleta de amostra em papel para diagnóstico soro epidemiológico útil e eficaz na eventualidade de desabastecimento temporário de testes rápidos durante a epidemia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional prospectivo descritivo para investigação desenvolvimento de comprometimento pulmonar funcional e/ou alterações tomográficas em pacientes que apresentaram a forma grave da infecção por SARS-CoV-2 na fase aguda. Os participantes serão incluídos durante a internação e observados durante 6 meses após a alta hospitalar. Inclui estudo experimental paralelo da reprodutibilidade do teste rápido executado em eluato de amostra de sangue coletada e armazenada em papel filtro, em comparação com o teste rápido utilizando soro.

Patrocinador: Em fase de prospecção. Projeto a ser enviado para a Chamada FAPEMIG 001/2020.

País de Origem: Brasil.

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

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

Número de participantes incluídos no Brasil: 180
Participarão os seguintes centros de pesquisa no Brasil:
Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
Polícia Militar do Estado de Minas Gerais
Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital Municipal Odilon Behrens - MG
Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves
Casa De Caridade Manoel Gonçalves De Sousa Moreira

Haverá armazenamento de amostras em banco de material biológico: Não
Previsão de início do estudo: 01/05/2020
Previsão de encerramento do estudo: 01/05/2021

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise de respostas ao parecer pendente nº 4.034.852 emitido pela Conep em 19/05/2020:

1. O documento intitulado "coleta.pdf" apresenta alguns itens/opções de respostas em língua estrangeira, além de apresentar outras informações sem tradução para o português. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O documento intitulado "coleta.pdf" foi corrigido e substituído. Todas os itens que constavam em língua estrangeira foram traduzidos para o português ou substituídos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento intitulado "TCLE.pdf":

2.1. Solicita-se que o título do documento "TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA" seja substituído por "TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO RESPONSÁVEL LEGAL", conforme definição disposta na Resolução CNS nº 466 de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

2012, item II.24.

RESPOSTA: O título do documento foi modificado para TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO RESPONSÁVEL LEGAL.

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Na nova versão do TCLE foi incluído, no cabeçalho de todas as páginas, o texto "De acordo com o item IV da". Considerando que o TCLE é um documento redigido com base na totalidade da Resolução e não apenas nesse item, SOLICITA-SE a supressão "De acordo com o item IV da" e manutenção apenas de "TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA (Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre Pesquisa envolvendo seres humanos)".

RESPOSTA: O texto "De acordo com o item IV da" foi retirado do cabeçalho do TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.2. Solicita-se incluir os dados de contato da Conep no TCLE (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). Para melhor informar o participante da pesquisa, solicita-se incluir no TCLE uma breve descrição do que é o CEP/Conep e qual sua função no estudo.

RESPOSTA: Os dados de contato da Conep foram incluídos na página 2, linhas 9 e 10. Uma breve descrição do que é o CEP/Conep e sua função no estudo foi incluída no TCLE na página 1, linhas 7 a 9.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3. Solicita-se que conste neste documento informação de que o TCLE é elaborado em duas VIAS, que deverão ser assinadas ao final pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s). Salienta-se que os campos de assinatura de ambos deverão estar na mesma página (folha) (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d).

RESPOSTA: A informação de que o TCLE é elaborado em duas vias, que deverão ser assinadas ao final pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s) foi acrescentada na página 2, linhas 13 e 14. Os dois campos de assinatura estão na mesma página 2.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.4. Solicita-se que conste no TCLE que todas as páginas deverão ser rubricadas, quando houver

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

mais de uma página, pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d). O TCLE não apresenta a numeração nas páginas. Com o objetivo de garantir a integridade do documento, solicita-se que sejam inseridos os números de cada página, bem com a quantidade total delas, como por exemplo: "1 de X" e assim sucessivamente até a página "X de X".

RESPOSTA: Foi acrescentado em todas as páginas o espaço para rubrica pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal. As páginas do TCLE foram numeradas com a indicação da quantidade total de páginas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.5. Solicita-se incluir no TCLE que, quando for necessário seu deslocamento em função do estudo, será garantido o ressarcimento, das despesas do participante da pesquisa e de seu acompanhante com o estudo. Salienta-se que os itens ressarcidos não são apenas aqueles relacionados a transporte e alimentação, mas a todo gasto decorrente da participação no estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.21 e IV.3.g).

RESPOSTA: Foi incluído no TCLE garantia de ressarcimento de gastos do paciente e acompanhante com o deslocamento e alimentação e com a participação na pesquisa na página 1 linhas 43 e 44 e página 2 linha 1.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.6. Solicita-se que seja expresso no TCLE que, caso necessário, será garantido o direito à assistência IMEDIATA integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2).

RESPOSTA: Foi expressa no TCLE a garantia de direito à assistência IMEDIATA integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário na página 2 linhas 1 e 2.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.7. É necessário descrever no TCLE todos os procedimentos/etapas envolvidos na pesquisa e suas respectivas finalidades em linguagem clara e acessível à compreensão leiga (Item IV.3.a da Resolução CNS nº 466 de 2012). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Todos os procedimentos/etapas envolvidos na pesquisa e suas respectivas finalidades

Endereço: BRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.101

em linguagem clara e acessível à compreensão leiga foram descritos na página 1 linhas 14 a 26.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.8. Solicita-se que seja incluído no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do participante de pesquisa quais são os riscos associados à realização dos outros exames que serão feitos como parte da implementação da pesquisa (tomografia, força muscular periférica [...]) disponível no texto referente ao arquivo "projeto.pdf". Por fim, solicita-se ainda, informar o participante de pesquisa sobre as providências e cautelas que serão empregadas para evitar e/ou reduzir danos ou riscos, garantindo que danos previsíveis sejam evitados (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.b e IV.3.c).

RESPOSTA: Foram incluídos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do participante de pesquisa as descrições de quais são os riscos associados à realização dos outros exames que serão feitos como parte da implementação da pesquisa e quais as providências e cautelas serão empregadas para evitar e/ou reduzir danos ou riscos, garantindo que danos previsíveis sejam evitados foram descritas para informação do participante de pesquisa na página 1 linhas 33 a 43.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.9. Solicita-se que o termo "paciente" seja substituído pelo termo "participante da pesquisa" ao longo do texto do TCLE, conforme definição disposta no item II.10 da Resolução CNS nº 466 de 2012.

RESPOSTA: O termo "paciente" foi substituído pelo termo "participante da pesquisa" ao longo do texto do TCLE (em negrito ao longo do texto).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.10. Solicita-se constar em ambas as vias do TCLE nome, endereço, contato telefônico e horário de funcionamento da Conep (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 (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d). Para melhor informar o participante da pesquisa, solicita-se incluir no TCLE uma breve descrição do que é o CEP e qual sua função no estudo.

RESPOSTA: O nome, endereço, contato telefônico e horário de funcionamento da Conep foram incluídos na página 2 linhas 9 a 11. Uma breve descrição do que é o CEP e qual sua função no estudo foi incluída na página 1 linhas 7 a 9.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRTVn 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

2.11. Solicita-se que conste neste documento informação de que o TCLE é elaborado em duas VIAS, que deverão ser assinadas ao final pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s). Salienta-se que os campos de assinatura de ambos deverão estar na mesma página (folha) (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d).

RESPOSTA: A informação de que o TCLE é elaborado em duas vias, que deverão ser assinadas ao final pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s) foi acrescentada na página 2, linhas 14 e 15. Os dois campos de assinatura estão na mesma página 2.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.12. Solicita-se que conste no TCLE que todas as páginas deverão ser rubricadas, quando houver mais de uma página, pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d). O TCLE não apresenta a numeração nas páginas. Com o objetivo de garantir a integridade do documento, solicita-se que sejam inseridos os números de cada página, bem com a quantidade total delas, como por exemplo: "1 de X" e assim sucessivamente até a página "X de X".

RESPOSTA: Foi acrescentado em todas as páginas o espaço para rubrica pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal. As páginas do TCLE foram numeradas com a indicação da quantidade total de páginas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.13. Solicita-se incluir no TCLE que, quando for necessário seu deslocamento em função do estudo, será garantido o ressarcimento, das despesas do participante da pesquisa e de seu acompanhante com o estudo. Salienta-se que os itens ressarcidos não são apenas aqueles relacionados a transporte e alimentação, mas a todo gasto decorrente da participação no estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.21 e IV.3.g).

RESPOSTA: Foi incluído no TCLE garantia de ressarcimento de gastos do paciente e acompanhante com o deslocamento e alimentação e com a participação na pesquisa na página 1 linhas 43 e 44 e página 2 linha 1.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRTVM 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

2.14. Solicita-se que seja expresso no TCLE que, caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2).

RESPOSTA: Foi expressa no TCLE a garantia de direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário na página 2 linhas 1 e 2.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.15. É necessário descrever no TCLE todos os procedimentos/etapas envolvidos na pesquisa e suas respectivas finalidades em linguagem clara e acessível à compreensão leiga (Item IV.3.a da Resolução CNS nº 466 de 2012). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Todos os procedimentos/etapas envolvidos na pesquisa e suas respectivas finalidades em linguagem clara e acessível à compreensão leiga foram descritos na página 1 linhas 14 a 26.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.16. Solicita-se que seja incluído no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do participante de pesquisa quais são os riscos associados à realização dos outros exames que serão feitos como parte da implementação da pesquisa (tomografia, força muscular periférica [...] disponível no texto referente ao arquivo "projeto.pdf"). Por fim, solicita-se ainda, informar o participante de pesquisa sobre as providências e cautelas que serão empregadas para evitar e/ou reduzir danos ou riscos, garantindo que danos previsíveis sejam evitados (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.b e IV.3.c).

RESPOSTA: Foram incluídos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do participante de pesquisa as descrições de quais são os riscos associados à realização dos outros exames que serão feitos como parte da implementação da pesquisa e quais as providências e cautelas serão empregadas para evitar e/ou reduzir danos ou riscos, garantindo que danos previsíveis sejam evitados foram descritas para informação do participante de pesquisa na página 1 linhas 33 a 43.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.17. Solicita-se inserir no TCLE a explicitação acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.h).

RESPOSTA: Foi explicitado no TCLE o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa na página 2 linhas 2 e 3.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044-101

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. O documento HOB_anuencia.pdf, apresenta "erro interno" e não abre para leitura. Apresentar uma versão de Termo de Anuência Institucional da instituição correspondente ao HOB para leitura.

RESPOSTA: O documento HOB_anuencia.pdf foi reenviado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. O TCLE é um documento único no qual o pesquisador informa ao participante como será a pesquisa, fornecendo a ele(a) todos os esclarecimentos necessários para que decida se quer participar ou não. Dessa forma, as informações inseridas como "adendo" (Termo de Autorização de uso de Imagem - anexo) devem ser incorporadas às informações contidas no corpo do TCLE. O TCLE deve ser considerado o único documento válido para reger as relações entre o participante de pesquisa e pesquisadores/patrocinadores. Salienta-se que, cada termo deve ser submetido em arquivos separados na Plataforma Brasil.

RESPOSTA: As informações anteriormente inseridas como "adendo" (Termo de Autorização de uso de Imagem - anexo) foram incorporadas às informações contidas no corpo do TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Dessa forma solicita-se, com linguagem apropriada a quem se destina o termo:

1. Submeter TCLE para o participante da pesquisa que tem capacidade de consentir.

RESPOSTA: O TCLE para o participante da pesquisa foi enviado como arquivo separado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Submeter TCLE para o representante legal, quando o participante não tem capacidade de consentir.

RESPOSTA: O TCLE para o representante legal, quando o participante não tem capacidade de consentir, foi enviado como arquivo separado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Excluir o "Termo de Constituição de Biorrepositório", pois esse documento não deve ser incluído no TCLE voltado aos participantes ou ao responsável legal.

RESPOSTA: O "Termo de Constituição de Biorrepositório" foi excluído.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**



Continuação do Parecer: 4.044.101

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES BASICAS DO PROJETO_1536589.pdf	19/05/2020 18:47:18		Aceito
Outros	Carta_resposta_19mai2020.doc	19/05/2020 18:44:58	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Resp_legal_19mai2020_editavel_sem_destaque.doc	19/05/2020 18:44:02	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Resp_legal_19mai2020_editavel_negrito.doc	19/05/2020 18:42:17	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Participante_19mai2020_editavel_sem_destaque.doc	19/05/2020 18:42:00	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Participante_19mai2020_editavel_destaque_em_negrito.doc	19/05/2020 18:41:29	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Outros	Coleta_Portugues.pdf	09/05/2020 19:20:17	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Outros	HOB_anuencia.pdf	09/05/2020 19:18:41	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	23/04/2020 17:33:58	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compromisso_pesquisador.pdf	09/04/2020 21:33:32	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	HC_UFMG_anuencia.pdf	09/04/2020 20:09:39	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	FHEMIG_anuencia.pdf	09/04/2020	ARNALDO SANTOS	Aceito

Endereço: SRTVM 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.044.191

Outros	FHEMIG_anuencia.pdf	19:48:53	LEITE	Aceito
Outros	HRTN_Parecer.pdf	09/04/2020 19:48:25	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	HPM_anuencia.pdf	09/04/2020 19:36:25	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	HJK_anuencia.pdf	09/04/2020 19:35:45	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	HMG_anuencia.pdf	09/04/2020 19:06:53	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Declaração de concordância	Ambulatorio_anuencia.pdf	09/04/2020 19:02:12	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	09/04/2020 19:00:52	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 24 de Maio de 2020

Assinado por:

Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO C – Carta de Anuência - FHEMIG



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS
FHEMIG Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

Carta de Anuência – 002/2020

Em princípio, concordamos em participar do projeto de pesquisa intitulado "COVID-19 E ACOMETIMENTO PULMONAR: ASPECTOS FUNCIONAIS E TOMOGRÁFICOS NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES APÓS DOENÇA AGUDA PELA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2", sob a responsabilidade do pesquisador principal Carolina Coimbra Marinho.

No entanto, salientamos que o projeto somente será iniciado em qualquer uma das Unidades da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - Fhemig - após sua aprovação pelas instâncias éticas devidas e posterior aprovação do projeto pela Gerência de Ensino e Pesquisa da Fhemig quanto aos aspectos técnicos, de risco estratégico e de potencial de patentes e, finalmente, pelo *Comitê de Ética em Pesquisa da Fhemig*. Tal decisão está baseada na Carta CONEP nº 0212, de 2010.

A Fhemig, enquanto Instituição Coparticipante, conhecendo a Resolução CONEP nº 466, de 2012, está ciente de suas responsabilidades no resguardo da segurança e do bem estar dos sujeitos de pesquisa que possam vir a ser nela recrutados por esse projeto.

Belo Horizonte, 09 de abril de 2020

Aline Branco Macedo
Gerente de Desempenho, Desenvolvimento, Inovação e Pesquisa
Diretoria de Gestão de Pessoas
Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais



Documento assinado eletronicamente por **Aline Branco Macedo**, Gerente, em 09/04/2020, às 15:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **13314866** e o código CRC **5469128F**.



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS
Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

Parecer Técnico FHEMIG/DIGEPE/GEP/NAP nº. 47/2020

Belo Horizonte, 09 de abril de 2020.

PARECER TÉCNICO 035/2020

Projeto de pesquisa: **COVID - 19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais e tomográficos no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2**

Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Pesquisador responsável: Carolina Coimbra Marinho

Projeto submetido em caráter extraordinário, no contexto da Emergência COVID-19, solicita tramitação acelerada com vistas ao atendimento de prazos de Edital da FAPEMIG.

Aprovado preliminarmente pelo diretor do Hospital Julia Kubitschek, um dos centros em que será desenvolvido.

Trata-se de pesquisa multicêntrica, observacional, prospectiva, com objetivo de avaliar desfechos de longo prazo associados à infecção pelo COVID-19 em egressos de internação hospitalar.

Serão avaliadas as condições clínicas dos sujeitos, incluindo propedêutica laboratorial, tomográfica, a função pulmonar e a qualidade de vida.

Um dos componentes do estudo envolve a comparação de testes diagnósticos através de amostras de sangue e através de armazenamento em papel de filtro. Não está claro no projeto se essa comparação se presta ao desenvolvimento de nova tecnologia diagnóstica.

O orçamento do estudo não foi apresentado.

Diante do exposto, e levando em conta o caráter excepcionalmente emergencial da tramitação, consideramos:

- do ponto de vista científico-metodológico, o estudo encontra-se APROVADO
- caso exista desenvolvimento de produto sujeito a proteção de propriedade intelectual, os pesquisadores devem se comprometer a compartilhar os direitos com a FHEMIG, contactando o NIT para os trâmites necessários (3239-9545)
- o estudo não deve produzir ônus para a FHEMIG, sendo integralmente financiado pelos recursos captados junto à agência financiadora
- toda e qualquer eventual transferência de recursos ou bens envolvendo o projeto deverá ser adequadamente contratualizada entre as instituições

Cordialmente,

Fernando Madalena Volpe

Médico da Gerência de Ensino e Pesquisa – DIGEPE - FHEMIG



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Madalena Volpe, Servidor (a) Público(a)**, em 09/04/2020, às 11:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **13312049** e o código CRC **D3209F25**.

9. APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulários para Coleta de Dados

Confidential

ESTUDO COVID-19 - revisado
Page 1 of 1**DADOS CLÍNICOS INICIAIS**

Record ID _____

Relato de febre à admissão hospitalar (TAX > 37,8)

Dor de garganta

 Yes No
(Considerar até o momento de inclusão no estudo)

Tosse

 Yes No
(Considerar até o momento de inclusão no estudo)

Tosse seca ou produtiva

 Seca Produtiva

Rinorreia

 Yes No
(Considerar até o momento de inclusão no estudo)

Dispneia

 Yes No
(Considerar até o momento de inclusão no estudo)

Diarreia

 Yes No
(Considerar até o momento de inclusão no estudo)

Dor abdominal

 Yes No
(Considerar até o momento de inclusão no estudo)

Radiografia de tórax inicial

 Yes No
(Primeiro exame realizado)

Alterações RX tórax inicial

 Normal infiltrado < 50%
 infiltrado > 50%

Realizou TC tórax

 Yes No

Alterações TC tórax (conforme laudo do hospital)

 exame alterado, típico de pneumonia viral
 exame alterado, indeterminado
 exame alterado, atípico para pneumonia viral
 sem alterações

Desfechos

Record ID	_____
Recebeu ventilação mecânica invasiva	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Dias VM invasiva	_____
Recebeu ventilação não invasiva	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Momento VNI	<input type="radio"/> Antes VM invasiva <input type="radio"/> Após VM invasiva <input type="radio"/> Somente VNI, sem VM invasiva
Resposta à VNI	<input type="radio"/> Sucesso <input type="radio"/> Falha
Recebeu oxigênio por cateter nasal de alto fluxo (CNAF)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Resposta ao CNAF	<input type="radio"/> Sucesso <input type="radio"/> Falha
SARA durante internação	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Lesão renal aguda durante internação	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
KDIGO	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
Terapia de substituição renal durante a internação hospitalar	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
PEEP máxima	_____
Recebeu ventilação em prona	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Foi submetido à traqueostomia durante internação	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Óbito na UTI	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Óbito no hospital	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Recebeu vasopressores durante a internação	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (considerar toda a internação hospitalar)
Dias de uso de vasopressores	_____
	(Podem ser dias não consecutivos)

Uso de inotrópico	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Notadamente, dobutamina)
Antibióticos durante a internação	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Inclui antibióticos prescritos para o quadro respiratório inicial)
Quais antibióticos durante a internação	<input type="checkbox"/> Ceftriaxone <input type="checkbox"/> Amoxicilina-clavulanato <input type="checkbox"/> Fluorquinolona <input type="checkbox"/> Azitromicina <input type="checkbox"/> Claritromicina <input type="checkbox"/> Outros
Uso de profilaxia TVP_TEP	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Se profilaxia TVP qual o regime predominante	<input type="radio"/> Heparina baixo peso <input type="radio"/> Liquepine bid <input type="radio"/> Liquepine tid
Apresentou trombose vascular	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Se trombose vascular, qual o tipo	<input type="radio"/> Arterial <input type="radio"/> Venosa profunda
Sangramento com requerimento de transfusão de hemoderivado	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Uso de hidroxicloroquina para covid	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Uso de cloroquina para COVID	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Uso de oseltamivir durante a internação	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Incluído Solidarity	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Esquema tratamento Solidariy	<input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Cloroquina <input type="radio"/> Hidroxicloroquina <input type="radio"/> Lopinavir/ritonavir <input type="radio"/> Lopinavir/ritonavir + interferon <input type="radio"/> Remdesivir

Diagnóstico de COVID-19

RT-PCR	<input type="radio"/> negativa (2 amostras neg > 24h intervalo) <input type="radio"/> positiva <input type="radio"/> inconclusivo ou apenas 1 amostra negativa <input type="radio"/> não realizado
Sorologia	<input type="checkbox"/> 1-teste rápido <input type="checkbox"/> 2-sorologia laboratorial CLIA ou ELISA <input type="checkbox"/> 3-não fez sorologia

Confidential

Sorologia

- negativo
- positivo IgM
- positivo, IgG
- positivo, IgA
- positivo, Ig Total
- não realizado

Confidential

ESTUDO COVID-19 - revisado
Page 1 of 1**ESCORE SOFA INICIAL**

Record ID	_____
PaO2	_____
FI02	_____
PaO2 / FI02:	_____
PaO2 / FI02:	<input type="radio"/> ≥ 400 (+0); <input type="radio"/> < 400 (+1); <input type="radio"/> < 300 (+2); <input type="radio"/> < 200 com suporte ventilatório (+3); <input type="radio"/> < 100 com suporte ventilatório (+4);
Plaquetas (x1000):	_____
Plaquetas (10^3):	<input type="radio"/> ≥ 150 (+0); <input type="radio"/> < 150 (+1); <input type="radio"/> < 100 (+2); <input type="radio"/> < 50 (+3); <input type="radio"/> < 20 (+4);
Bilirrubina - mg/dL:	_____
Bilirrubina - mg/dL:	<input type="radio"/> $< 1,2$ (+0); <input type="radio"/> Entre 1,2 - 1,9 (+1); <input type="radio"/> Entre 2,0 - 5,9 (+2); <input type="radio"/> Entre 6,0 - 11,9 (+3); <input type="radio"/> $\geq 12,0$ (+4);
Cardiovascular:	<input type="radio"/> PAM ≥ 70 (+0); <input type="radio"/> PAM < 70 (+1); <input type="radio"/> Dopamina < 50 ou dobutamina (qualquer dose) (+2); <input type="radio"/> Dopamina entre 5,1-15 ou adrenalina $\geq 0,1$ ou noradrenalina $\geq 0,1$ (+3); <input type="radio"/> Dopamina > 15 ou adrenalina $> 0,1$ ou noradrenalina $> 0,1$ (+4);
Escore de Glasgow:	<input type="radio"/> 15 (+0); <input type="radio"/> 14 - 13 (+1); <input type="radio"/> 12 - 10 (+2); <input type="radio"/> 9 - 6 (+3); <input type="radio"/> < 6 (+4);
Creatinina (mg/dL):	_____
Débito urinário (mL/dia)	_____
Creatinina ou Débito Urinário (mL/dia):	<input type="radio"/> $< 1,2$ (+0); <input type="radio"/> 1,2 - 1,9 (+1); <input type="radio"/> 2 - 3,4 (+2); <input type="radio"/> 3,5 -4,9 ou DU < 500 (+3); <input type="radio"/> > 5 ou DU < 200 (+4);
Escore total SOFA (primeiras 24h da admissão):	_____

EXAMES LABORATORIAIS INICIAIS

Record ID	_____
Leucócito total (x1000)/mm ³	_____
Neutrófilos (x1000)/mm ³	_____
Relação linfócitos/neutrófilos	_____
Plaquetas (x1000)	_____
PTT _a	_____
RNI	_____
Dímero D	_____
Ureia (mg/dL)	_____
Creatinina (mg/dL)	_____
Bilirrubina	_____
Proteína C Reativa	_____
AST	_____
ALT	_____
Lactato desidrogenase	_____
Ferritina	_____

FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA (4 eventos)

Record ID	_____
DATA	_____ (data da avaliação da força muscular periférica)
Dia do evento	<input type="radio"/> FM45 <input type="radio"/> FM180 <input type="radio"/> FM360 <input type="radio"/> FM540 (dia do evento após inclusão)
medida 1 (medida de adaptação)	_____ (primeira medida da força muscular)
medida 2	_____ (segunda medida da força muscular)
medida 3	_____ (terceira medida da força muscular)
medida 4	_____ (quarta medida da força muscular)
média aritmetica das medidas	_____ (média aritméticas das 3 últimas medidas de força muscular periférica)

FUNÇÃO PULMONAR (4 eventos)

Page 1 of 4

Record ID	_____
DATA	_____ (data da realização da avaliação da função pulmonar)
Dia do evento	<input type="radio"/> FP45 <input type="radio"/> FP180 <input type="radio"/> FP360 <input type="radio"/> FP540 (dia do evento após inclusão)
CPT	_____ (capacidade pulmonar total)
CPT - percentual do previsto	_____ (capacidade pulmonar total)
VR	_____ (volume residual)
VR - percentual do previsto	_____ (volume residual)
VR/CPT	_____ (relação volume residual/capacidade pulmonar total)
CV	_____ (capacidade vital pulmonar)
CV - percentual do previsto	_____ (capacidade vital pulmonar)
CV pós-broncodilatador	_____ (medida da capacidade vital pulmonar após broncodilatador)
percentual da variação da cv pós broncodilatador	_____ (variação percentual da capacidade vital após broncodilatador)
variação em volume da cv pós broncodilatador (EM ML)	_____ (variação em volume da capacidade vital após broncodilatador)
CVF	_____ (capacidade vital forçada pulmonar)
CVF - percentual do previsto	_____ (capacidade vital forçada pulmonar)
CVF pós-broncodilatador	_____ (medida da capacidade vital forçada pulmonar após broncodilatador)
percentual da variação da cvf pós broncodilatador	_____ (variação percentual da CVF após broncodilatador)
variação em volume da cvf pós broncodilatador (EM ML)	_____ (variação em volume da CVF pós broncodilatador)

VEF1					<u>(volume expiratório forçado no primeiro segundo)</u>			
VEF1 - percentual do previsto					<u>(volume expiratório forçado no primeiro segundo)</u>			
VEF1 pós broncodilatador					<u>(medida do volume expiratório forçado no primeiro segundo pós broncodilatador)</u>			
percentual da variação da VEF1 pós broncodilatador					<u>(variação percentual da VEF1 após broncodilatador)</u>			
variação em volume do VEF1 pós broncodilatador (EM ML)					<u>(variação em volume do VEF1 pós broncodilatador)</u>			
VEF1/CVF					<u>(relação VEF1/CVF)</u>			
VEF1/CVF pós-broncodilatador					<u>(relação VEF1/CVF pós broncodilatador)</u>			
CONCLUSÃO DA ESPIROMETRIA					<input type="radio"/> EXAME NORMAL <input type="radio"/> EXAME ALTERADO <input type="radio"/> 3. EXAME INCONCLUSIVO (conclusão da espirometria)			
padrão restritivo	ausente	<input type="radio"/>	leve	<input type="radio"/>	moderado	<input type="radio"/>	grave	<input type="radio"/>
padrão obstrutivo		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
RESPOSTA APÓS BRONCODILATADOR?					<input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO (houve resposta após broncodilatador?)			
DCO					<u>(difusão de monóxido de carbono)</u>			
DCO - percentual do previsto					<u>(difusão de monóxido de carbono)</u>			
PIMÁX					<u>(pressão pulmonar inspiratória máxima)</u>			
PIMÁX prevista					<u>(pressão pulmonar inspiratória máxima prevista)</u>			
PIMÁX - percentual da prevista					<u>(percentual da pressão pulmonar inspiratória máxima prevista)</u>			
PEMÁX					<u>(pressão pulmonar expiratória máxima)</u>			
PEMÁX prevista					<u>(pressão pulmonar expiratória máxima prevista)</u>			
PEMÁX - percentual da prevista					<u>(percentual da pressão pulmonar expiratória máxima prevista)</u>			

RESISTÊNCIA DE VIA AÉREA	$\frac{\text{medida da resistência de via aérea}}{\text{resistência de via aérea prevista}}$
RESISTÊNCIA DE VIA AÉREA PREVISTA	$\frac{\text{resistência de via aérea prevista}}{\text{percentual do previsto na medida de resistência de via aérea}}$
RESISTÊNCIA DE VIA AÉREA - PERCENTUAL DO PREVISTO	$\frac{\text{percentual do previsto na medida de resistência de via aérea}}{\text{medida da condutância de via aérea}}$
CONDUTÂNCIA DE VIA AÉREA	$\frac{\text{medida da condutância de via aérea}}{\text{condutância de via aérea prevista}}$
CONDUTÂNCIA DE VIA AÉREA PREVISTA	$\frac{\text{condutância de via aérea prevista}}{\text{percentual do previsto na medida de condutância de via aérea}}$
CONDUTÂNCIA DE VIA AÉREA - PERCENTUAL DO PREVISTO	$\frac{\text{percentual do previsto na medida de condutância de via aérea}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - DISTÂNCIA CAMINHADA}}$
TC6M - DISTÂNCIA CAMINHADA	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - DISTÂNCIA CAMINHADA}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - DISTÂNCIA PREVISTA}}$
TC6M - DISTÂNCIA PREVISTA	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - DISTÂNCIA PREVISTA}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - percentual da DISTÂNCIA CAMINHADA prevista}}$
TC6M - percentual DISTÂNCIA CAMINHADA prevista	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - percentual da DISTÂNCIA CAMINHADA prevista}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - frequência cardíaca inicial}}$
TC6M - FC INICIAL	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - frequência cardíaca inicial}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - frequência cardíaca final}}$
TC6M - FC FINAL	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - frequência cardíaca final}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - frequência respiratória inicial}}$
TC6M - FR INICIAL	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - frequência respiratória inicial}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - frequência respiratória final}}$
TC6M - FR FINAL	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - frequência respiratória final}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - score Borg de dispneia inicial}}$
TC6M - score Borg de dispneia inicial	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - score Borg de dispneia inicial}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - score Borg de dispneia final}}$
TC6M - score Borg de dispneia final	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - score Borg de dispneia final}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - saturação periférica de oxigênio inicial}}$
TC6M - SpO2 INICIAL	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - saturação periférica de oxigênio inicial}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - saturação periférica de oxigênio final}}$
TC6M - SpO2 FINAL	$\frac{\text{teste de caminhada de 6 minutos - saturação periférica de oxigênio final}}{\text{teste de caminhada de 6 minutos - saturação periférica de oxigênio final}}$

IDENTIFICAÇÃO / DATAS / HISTÓRIA PREGRESSA

Page 1 of 2

Record ID	_____
Nome	_____
Iniciais	_____
Sexo ao nascimento	<input type="radio"/> 1-Feminino <input type="radio"/> 2-Masculino
Data Nascimento	_____
Data inclusão estudo	_____
Data início sintomas COVID	_____
Data admissão hospitalar	_____
Data alta hospitalar	_____
Internação UTI	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Data admissão UTI	_____
	(Se admitido em UTI durante follow-up)
Data alta UTI	_____
Contactante de paciente COVID-19 (suspeito ou confirmado)	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> informação ignorada
Presença de comorbidades	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Apenas se confirmada)
Insuficiência cardíaca	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Apenas se confirmada - com FER ou FEP)
Outras doenças cardiovasculares	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Inclui AVC, aneurisma grandes vasos, placas ateroscleróticas em grandes vasos)
Diabetes mellitus	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Apenas se confirmada ou diagnosticada na internação atual)
DPOC	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Apenas se confirmado ou fortemente suspeito durante a internação atual (TC tórax+ tabagismo > 20 anos/maço))
Asma	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Apenas se confirmada na anamnese)
Câncer órgão sólido em atividade	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Se confirmada e em tratamento ou acompanhamento pós-terapia)
Câncer hematológico em atividade	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Apenas se em tratamento ou em acompanhamento pós-terapia)

Confidential

Page 2 of 2

- Transplante de órgão sólido Yes No
- Transplante de medula óssea Yes No
- Tabagismo Yes No
- Anos-maço _____
- Uso medicamento imunossupressor Yes No
(Inclui: prednisona > 20 mg/dia por mais de 2 semanas, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, rituximabe, azatioprina, quimioterapia nos últimos 30 dias)
- Uso IECA ou BRA ou AINE Yes No
- Qual medicamento? IECA BRA Ibuprofeno
 outro AINE
- Familiar ou cuidador de referência _____
(Nome do responsável pelo contato)
- Telefone 1 _____
(número de telefone com ddd)
- Telefone 2 _____
- E-mail _____
- Local de residência 1- Belo Horizonte 2-Itaúna
 3- Região metropolitana de Belo Horizonte
 4- MG, fora da RMBH
 5- Outro estado ou país

INCLUSÃO E GERENCIAMENTO

Record ID	Hospital das Clínicas	Hospital Júlia Kubitschek	Hospital Manoel Gurgel - Itaipua	Hospital Militar	Hospital Odilon Behnen	Hospital Risoleta Neves
CENTRO DE ESTUDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
DATA DA INCLUSÃO	<input type="text" value="(data da inclusão no estudo)"/>					
DATA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	<input type="text" value="(data do início dos sintomas)"/>					

PERGUNTAS INICIAIS

MAIOR QUE 18 ANOS?	SIM		NÃO			
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG)?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>			
TCLE ASSINADO?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>			
COVID-19 POSITIVO?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>			
SUBMETIDO A VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>			
INTERNADO EM CTI?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>			
ÓBITO NO HOSPITAL?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>			
GRUPO DE ESTUDO	GRUPO 1: COVID+/VM+	<input type="radio"/>	GRUPO 2: COVID+/VM-	<input type="radio"/>	GRUPO 3: COVID-/VM+	<input type="radio"/>
INCLUSÃO NO ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL?	SIM		NÃO			
perda do seguimento ambulatorial?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>			
motivo da perda do seguimento ambulatorial	<input type="radio"/> óbito <input type="radio"/> perda de contato <input type="radio"/> desistência do TCLE <input type="radio"/> outro (motivo da perda do seguimento ambulatorial)					
outro motivo para perda do seguimento ambulatorial	<input type="text" value="(outro motivo para perda do seguimento ambulatorial)"/>					
	SIM		NÃO			

Confidential

Page 2 of 2

INCLUSÃO NO ESTUDO ELUATO?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
perda no seguimento do estudo eluato?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
motivo da perda do seguimento no estudo eluato	<input type="radio"/> perda de material <input type="radio"/> desistência do TCLE <input type="radio"/> outro (motivo da perda do seguimento no estudo eluato)	
outro motivo para perda do seguimento eluato	<hr/> (outro motivo para perda do seguimento eluato)	
INCLUSÃO ESTUDO SOROLOGIA IGA/IGG?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
perda no seguimento Iga/Igg?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
motivo da perda do seguimento Iga/Igg	<input type="radio"/> óbito <input type="radio"/> perda do contato <input type="radio"/> desistência do TCLE <input type="radio"/> outro (motivo da perda do seguimento Iga/Igg)	
outro motivo para perda do seguimento eluato	<hr/> (outro motivo para perda do seguimento eluato)	

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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 Carolina Coimbra Marinho, coordenadora deste projeto na Faculdade de Medicina da UFMG, na Avenida Alfredo Balena, nº 190, sala 246 – Santa Efigênia – Belo Horizonte/MG. Telefone: (31) 3409-9419. E-mail: carolinacmarinho@gmail.com. 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 *coronavirus* 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