



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia



**“INVESTIGAÇÃO DE PREDITORES CARDIORRESPIRATÓRIOS EM PACIENTES
INTERNADOS E SOBREVIVENTES DE COVID-19 ACOMPANHADOS POR 6
MESES APÓS ALTA HOSPITALAR”**

Thais Batistella Boteon

Tese de Doutorado apresentada ao Programa ao
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da
Universidade Federal de São Carlos.

Orientador:

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani

Co-orientadora:

Profa. Dra. Daniela Kuguimoto Andaku

**São Carlos – SP
2025**

THAIS BATISTELLA BOTEON

“Investigação de preditores cardiorrespiratórios em pacientes internados e sobreviventes de COVID-19 acompanhados por 6 meses após alta hospitalar”

Tese apresentada ao Programa de Doutorado em Biotecnologia do Programa de Pós Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Orientador:

Profa. Dra. Meliza Goi Roscani

Co-orientadora:

Prof. Dra. Daniela Kuguimoto Andaku

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Adriana Sanches Garcia de Araújo

Profa. Dra. pelo Departamento de Fisioterapia da UFSCar

Profa. Dra. Renata Trimer

Profa. Dra. pelo Departamento de Fisioterapia da UFSCar

Prof. Dr. Alessandro Domingues Heubel

Prof. Dr. pelo Hospital Universitário da UFSCar/EBSERH

Profa. Dra. Silmeia Garcia Zanati Bazan

Profa. Dra. pelo Departamento de Medicina da UNESP, Botucatu

Profa. Dra. Fernanda de Freitas Anibal

Profa. Dra. pelo Departamento de Morfologia e Patologia da UFSCar – suplente

Profa. Dra. Renata Pedrolongo Basso Vanelli

Profa. Dra. pelo Hospital Universitário da UFSCar/EBSERH – suplente

Profa. Dra. Erika Zavaglia Kabbach

Profa. Dra. pelo Hospital Universitário da UFSCar/EBSERH – suplente

Profa. Dra. Luciana Ditomaso Luporini

Profa. Dra. pela Santa Casa de Misericórdia de São Carlos – suplente

São Carlos
2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Relatório de Defesa de Tese

Candidata: Thais Batistella Boteon

Aos 04/07/2025, às 09:00, realizou-se na Universidade Federal de São Carlos, nas formas e termos do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, a defesa de tese de doutorado sob o título: Investigação de preditores cardiorrespiratórios em pacientes internados e sobreviventes de COVID-19 acompanhados por 6 meses após alta hospitalar, apresentada pela candidata Thais Batistella Boteon. Ao final dos trabalhos, a banca examinadora reuniu-se em sessão reservada para o julgamento, tendo os membros chegado ao seguinte resultado:

Table with 4 columns: Participantes da Banca, Função, Instituição, Conceito, Resultado. Rows include Prof. Dra. Meliza Goi Roscani (Presidente, UFSCar, Aprovado), Prof. Dra. Renata Trimer (Titular, UFSCar, Aprovado), Prof. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan (Titular, UNESP, Aprovado), Prof. Dra. Adriana Sanches Garcia de Araujo (Titular, UFSCar, Aprovado), Prof. Dr. Alessandro Domingues Heubel (Titular, HU-UFSCar, Aprovado). Final result: Aprovada.

Parecer da Comissão Julgadora:

Encerrada a sessão reservada, o presidente informou ao público presente o resultado. Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada e, para constar, eu, Cláudia Regina Pastega, representante do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, lavrei o presente relatório, assinado por mim e pelos membros da banca examinadora.

Signatures of Prof. Dra. Meliza Goi Roscani, Representante do PPG: Cláudia Regina Pastega, Prof. Dra. Renata Trimer, Prof. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan, Prof. Dra. Adriana Sanches Garcia de Araujo, Prof. Dr. Alessandro Domingues Heubel.

Certifico que a defesa realizou-se com a participação à distância do(s) membro(s) Renata Trimer, Silméia Garcia Zanati Bazan, Adriana Sanches Garcia de Araujo, Alessandro Domingues Heubel e, depois das arguições e deliberações realizadas, o(s) participante(s) à distância está(ão) de acordo com o conteúdo do parecer da banca examinadora redigido neste relatório de defesa.

Signature of Prof. Dra. Meliza Goi Roscani

() Não houve alteração no título () Houve alteração no título. O novo título passa a ser:

Observações: a) Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório. b) Para gozar dos direitos do título de Mestre ou Doutor em Biotecnologia, o candidato ainda precisa ter sua dissertação ou tese homologada pelo Conselho de Pós-Graduação da UFSCar.

DEDICATÓRIA

A todos os pacientes que aceitaram fazer parte deste estudo apesar dos desafios enfrentados durante sua recuperação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus! Por tudo!

Em seguida a todos que colaboraram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse possível:

À professora Meliza, uma das melhores pessoas que eu conheço e a melhor orientadora que eu poderia ter;

À minha avó, que não chegou a ver este trabalho finalizado;

À minha família, que sempre torceu por mim, mesmo nos momentos difíceis;

Aos amigos, que acompanharam essa trajetória;

Aos voluntários que se dispuseram a fazer parte do estudo;

Aos colegas de trabalho que possibilitaram tempo e condições para a realização deste projeto;

Por último, mas não menos importante, aos membros das bancas de qualificação e defesa pelos apontamentos edificantes.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 (CAPES – GAC, nº 88887.569677/2020-00); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil (FAPESP) Processo N° (MGR, 2021/05231-7 e GSF, N° 2021/05355-8 e 2023/04876-0) e pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBiotec).”

"This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001 (CAPES – GAC, nº 88887.569677/2020-00); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil (FAPESP) Process N° (MGR, 2021/05231-7 and GSF, N° 2021/05355-8 and 2023/04876-0) and by Postgraduate Program in Biotechnology (PPGBiotec).”

Produções científicas e apresentações relacionadas

Produção científica:

“mMRC scale and left ventricular longitudinal strain are markers of impaired quality of life in the 6-month post-discharge follow-up of COVID-19 patients: a cohort study”, em revisão para revista Clinics, 2025;

“Death Risk Score Model of Hospitalized COVID-19 Patients: A Cohort Study”, International Journal of Clinical Practice, 2025;

“Lymphopenia may be considered a marker for the need for invasive mechanical ventilation (IMV) in COVID-19 surviving patients “, Fisioterapia & Saúde Funcional, 2023.

Apresentação em congressos:

SOCESP 2025: “Escala mMRC e Strain Global longitudinal do ventrículo esquerdo como marcadores de prejuízo na qualidade de vida de pacientes com COVID-19: estudo de coorte”;

SOCESP 2024: “Estudo longitudinal demonstra melhora a longo prazo na função cardiorrespiratória, tolerância ao exercício e qualidade de vida de pacientes internados por COVID-19”;

SOCESP 2022: “Contagem de linfócitos apresenta boa acurácia para detecção de maior gravidade em pacientes hospitalizados e sobrevivente de COVID-19: dados preliminares de estudo longitudinal”, 3º lugar no Departamento de Fisioterapia.

Boteon, Thais Batistella. **Investigação de preditores cardiopulmonares em pacientes internados e sobreviventes de COVID-19 acompanhados por 6 meses após alta hospitalar.** 2025. Tese (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2025.

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença multissistêmica em que os paciente com maior número de comorbidades tendem a evoluir de forma mais grave, sendo que a pneumonia viral parece ser a manifestação respiratória mais grave da doença. Pacientes podem manter a presença de sintomas meses após a resolução da fase aguda da COVID-19, com grande variação entre intensidade, sistema de comprometimento e tempo de duração. Acredita-se que pacientes com maior comprometimento pulmonar durante a internação possam apresentar desfechos cardiopulmonares desfavoráveis no seguimento pós internação, com maiores comprometimentos funcionais. **Objetivos:** I) Identificar a presença de preditores clínicos, laboratoriais e radiológicos durante internação da COVID-19; II) Acompanhar os desfechos respiratórios desfavoráveis no seguimento de 1, 3 e 6 meses após alta hospitalar. **Métodos:** Estudo clínico prospectivo observacional e longitudinal com pacientes diagnosticados e internados por COVID-19 e não vacinados. Na internação, foram avaliados para a presença de comorbidades, fatores de risco cardiovasculares, sintomas, além de exames laboratoriais e de imagem. Os pacientes que tiveram alta hospitalar foram acompanhados com 1, 3 e 6 meses e submetidos a avaliação clínica e aos seguintes exames complementares: exames laboratoriais, ecocardiograma transtorácico, tomografia de tórax, espirometria, teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e questionários de qualidade de vida (SF-36) e dispneia (*mMRC*). **Resultados:** Foram avaliados 44 pacientes, 45,5% foram internados em UTI e 22,7% necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI). 90,9% dos pacientes fizeram uso de oxigênio suplementar e 61,4% utilizaram ventilação mecânica não invasiva (VNI). A análise dos dados de internação mostrou correlação entre menor contagem de linfócitos e necessidade de VMI ($p = 0,011$), sendo que a análise da curva ROC determinou valores de corte para contagem de linfócitos ≤ 971 células/mm³, ($p = 0,01$), sensibilidade de 80,0% e especificidade de 61,0% para identificar a necessidade de VMI, havendo recuperação completa dos linfócitos até um mês após a alta hospitalar. Quanto ao seguimento até 6 meses, houve melhora dos resultados relacionados às imagens tomográficas, *strain* global ($p = 0,045$), tolerância ao esforço no TC6 (Borg de dispneia pico, $p = 0,007$), qualidade de vida (limitação por aspectos físicos no SF-36, $p = 0,02$)

e espirometria com resultados estatisticamente significativos para capacidade vital forçada ($p = 0,005$), volume expiratório forçado no primeiro segundo ($p = 0,021$) e capacidade vital lenta ($p = 0,002$) e suas respectivas porcentagens em relação aos valores preditos ($p = 0,011$, $p = 0,015$ e $p = 0,001$, respectivamente). Os resultados demonstraram que $mMRC > 2$ tem boa sensibilidade e especificidade para identificar média de SF-36 < 70 no primeiro e terceiro mês após a alta (AUC = 0,85 [IC 95%: 0,72-0,97; $p < 0,001$] e AUC = 0,91 [IC 95%: 0,8-1,0; $p = 0,001$], respectivamente, assim como *strain* longitudinal global $> -14,5\%$ consegue prever SF-36 < 70 no sexto mês após a alta (AUC = 0,98 [IC 95%: 0,9-1,0; $p = 0,023$]). **Conclusão:** A contagem de linfócitos ≤ 971 células/mm³ apresentou boa acurácia na predição da necessidade de VMI em pacientes sobreviventes hospitalizados por COVID-19. Além disso, houve recuperação em até 6 meses da função cardiorespiratória, tolerância ao exercício e qualidade de vida de pacientes internados por COVID-19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; marcadores prognósticos; acompanhamento; linfopenia; COVID-19

Boteon, Thais Batistella. **Investigation of cardiorespiratory predictors in hospitalized and survivors patients of COVID-19 followed for 6 months after hospital discharge.** 2025. Tese (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2025.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a multisystem disease in which patients with a higher number of comorbidities tend to experience more severe progression, with viral pneumonia appearing to be the most severe respiratory manifestation. Patients may continue to experience symptoms for months after the resolution of the acute phase of COVID-19, with wide variability in intensity, affected systems, and duration. It is believed that patients with greater pulmonary involvement during hospitalization may present with unfavorable cardiorespiratory outcomes in the post-discharge follow-up, associated with greater functional impairment. **Objectives:** I) To identify clinical, laboratory, and radiological predictors during COVID-19 hospitalization; II) To monitor unfavorable respiratory outcomes at 1, 3, and 6 months after hospital discharge. **Methods:** This was a prospective, observational, and longitudinal clinical study involving unvaccinated patients diagnosed with and hospitalized for COVID-19. During hospitalization, patients were assessed for comorbidities, cardiovascular risk factors, symptoms, as well as laboratory and imaging tests. Patients who were discharged were followed up at 1, 3, and 6 months and underwent clinical evaluation and the following complementary tests: laboratory tests, transthoracic echocardiography, chest computed tomography, spirometry, six-minute walk test (6MWT), and quality of life (SF-36) and dyspnea (*m*MRC) questionnaires. **Results:** A total of 44 patients were evaluated; 45.5% were admitted to the ICU, and 22.7% required invasive mechanical ventilation (IMV). A total of 90.9% of patients required supplemental oxygen, and 61.4% underwent non-invasive mechanical ventilation (NIV). Hospitalization data analysis showed a correlation between lower lymphocyte counts and the need for IMV ($p = 0.011$). ROC curve analysis identified a lymphocyte count ≤ 971 cells/mm³ ($p = 0.01$) with 80.0% sensitivity and 61.0% specificity for predicting the need for IMV, with complete lymphocyte recovery observed within one month after hospital discharge. Regarding the six-month follow-up, there was improvement in chest CT findings, global longitudinal strain ($p = 0.045$), exercise tolerance on the 6MWT (post-test Borg dyspnea scale, $p = 0.007$), quality of life (physical role limitations on the SF-36, $p = 0.02$), and spirometry results with statistically significant improvements in forced vital

capacity ($p = 0.005$), forced expiratory volume in the first second ($p = 0.021$), and slow vital capacity ($p = 0.002$), as well as in their respective predicted percentage values ($p = 0.011$, $p = 0.015$, and $p = 0.001$, respectively). The results also demonstrated that an mMRC score > 2 showed good sensitivity and specificity for identifying an average SF-36 score < 70 at one and three months post-discharge (AUC = 0.85 [95% CI: 0.72–0.97; $p < 0.001$] and AUC = 0.91 [95% CI: 0.80–1.00; $p = 0.001$], respectively). Similarly, a global longitudinal strain $> -14.5\%$ was able to predict an SF-36 score < 70 at six months post-discharge (AUC = 0.98 [95% CI: 0.90–1.00; $p = 0.023$]). **Conclusion:** A lymphocyte count ≤ 971 cells/mm³ showed good accuracy in predicting the need for invasive mechanical ventilation among hospitalized COVID-19 survivors. Additionally, there was significant recovery in cardiorespiratory function, exercise tolerance, and quality of life within six months after hospital discharge in this patient population.

Keywords: SARS-CoV-2; prognostic markers; lymphopenia; follow-up; COVID-19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Plano geral de trabalho	39
Figura 2: Diagrama de fluxo	42
Figura 3: Taxa de uso de antimicrobianos	45
Figura 4: Uso de O ₂ por dia de internação hospitalar, gráfico de linhas empilhadas	50
Figura 5: Uso de O ₂ por tempo de início dos sintomas, gráfico de linhas empilhadas	51
Figura 6: Contagem de linfócitos na admissão e após um mês da alta	53
Figura 7: Curva ROC: Contagem de linfócitos	53
Figura 8: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de <i>Strain</i> entre o 1º e o 6º mês após alta hospitalar	58
Figura 9: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de CVF entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar	61
Figura 10: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias da Porcentagem de CVF alcançada entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar	62
Figura 11: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de VEF ₁ entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar	62
Figura 12: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias da Porcentagem do VEF ₁ atingida entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar	62
Figura 13: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de CI entre 1,3 e 6 meses de alta hospitalar	63
Figura 14: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de CVL entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar	63
Figura 15: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias da Porcentagem de CVL entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar	63
Figura 16: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias da Escala de Borg de Dispneia após o TC6 com 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar	66
Figura 17: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de Limitação por Aspectos Físicos da Escala SF-36 de Qualidade de Vida entre 1, 3 e 6 meses após alta hospitalar	68
Figura 18: Curva ROC de mMRC para predição de média de qualidade de vida pela SF-36 < 70 no 1º mês após alta hospitalar	76

- Figura 19:** Curva ROC de *mMRC* para predição de média de qualidade de vida pelo SF-36 < 70 no 3º mês após alta hospitalar 77
- Figura 20:** Curva ROC de *strain* global para predição de média de qualidade de vida pelo SF-36 < 70 no 6º mês após alta hospitalar 77
- Figura 21:** Papel da ECA2 na regulação da infecção por SARS-CoV-2 80
- Figura 22:** Envolvimento cardiovascular na COVID-19 – principais manifestações e mecanismos hipotéticos 82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características basais dos pacientes hospitalizados com COVID-19	43
Tabela 2: Sinais e sintomas apresentados na internação	44
Tabela 3: Oxigenoterapia e ventilação mecânica	46
Tabela 4: Pacientes internados em UTI x Pacientes internados exclusivamente em enfermaria	48
Tabela 5: Principais complicações encontradas	52
Tabela 6: Amostra dividida de acordo com a contagem de linfócitos das primeiras 24h de internação	54
Tabela 7: Eletrocardiograma	56
Tabela 8: Ecocardiograma - ANOVA de medidas repetidas	57
Tabela 9: Tomografia computadorizada de tórax	59
Tabela 10: Espirometria – ANOVA de medidas repetidas	60
Tabela 11: Teste de Caminhada de 6 Minutos - ANOVA de medidas repetidas	64
Tabela 12: Questionário de Qualidade de Vida SF-36 - ANOVA de medidas repetidas	67
Tabela 13: Escala Modificada de Dispneia - Medical Research Council (<i>mMRC</i>)	68
Tabela 14: Comparação entre os valores de <i>mMRC</i> com 1, 3 e 6 meses após alta hospitalar	70
Tabela 15: Comparação entre valores de <i>Strain</i> global com 1,3 e 6 meses após alta hospitalar	73

Lista de Abreviaturas e Siglas

% Δ D	Porcentagem de variação do diâmetro ventricular
A	Velocidade máxima de enchimento tardio durante contração atrial, cm/s
A'	Velocidade máxima de excursão do anel mitral durante contração atrial, cm/s
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
ANOVA	Análise de variância
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUC	<i>Area under curve</i> (Área sob a curva)
bpm	Batimentos por minuto
CI	Capacidade inspiratória
CK-MB	Creatinofosfoquinase MB
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i> (Doença do coronavírus 2019)
CPK	Creatinofosfoquinase
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
CVF %pred	Porcentagem do predito para a capacidade vital forçada
CVL	Capacidade vital lenta
CVL %pred	Porcentagem do predito para a capacidade vital lenta
DAC	Doença arterial coronariana
DDVE	Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DHL	Desidrogenase láctica
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSVE	Diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo
E	Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido, cm/s
E'	Velocidade máxima de excursão do anel mitral na fase de enchimento ventricular rápido, cm/s
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2 (<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>)
ECG	Eletrocardiograma
ERP	Espessura relativa de parede ventricular

FC	Frequência cardíaca
FC _{máx}	Frequência cardíaca máxima
FEF 25-75%	Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75%
FEF _{25-75%} %pred	Porcentagem do predito para o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75%
FEF _{max}	Fluxo expiratório forçado máximo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
GGT	Gama-GT
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCO ₃ ⁻	Concentração de ânion bicarbonato
HU-UFSCar	Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
INR	<i>International normalized ratio</i> (Razão normalizada internacional)
IVAE	Índice do volume do átrio esquerdo
LFA-1	<i>Lymphocyte function-associated antigen-1</i> (Antígeno 1 associado à função linfocitária)
MDI	<i>Metered-dose inhaler</i> (Inalador dosimetrado)
MERS-CoV	<i>Middle east respiratory syndrome</i> (Síndrome respiratória do oriente médio)
mMRC	<i>Modified medical research council</i> (Escala modificada de dispneia)
MVE	Massa de ventrículo esquerdo
NA	Não avaliável
NRP1	Neuropilina-1
O ₂	Oxigênio
OR	Odds <i>Ratio</i>
PA	Pressão arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbônico arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
PAS	Pressão arterial sistêmica
PCR	Proteína C reativa

PCV	<i>Pressure-controlled ventilation</i> (Ventilação com pressão controlada)
PEEP	<i>Positive end expiratory pressure</i> (Pressão positiva expiratória final)
PFE	Pico de fluxo expiratório
PP	Espessura diastólica da parede posterior de ventrículo
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
rpm	Respirações por minuto
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa
S	Proteína Spike viral
S'	Velocidade máxima de excursão sistólica do anel mitral, cm/s
SARS-Cov-1	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1</i> (Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 1)
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> (Coronavírus da Síndrome respiratória aguda grave 2)
SatO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SC	Superfície corporal
SF-36	<i>Short form health survey 36</i> (Questionário de qualidade de vida SF-36)
SIV	Espessura diastólica do septo interventricular
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
TC	Tomografia computadorizada
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEF 25-75%	Tempo expiratório forçado médio entre 25% e 75%
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TMPRSS2	<i>Transmembrane serine protease 2</i> (Receptor serina protease transmembrana 2)
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UTI	Unidade de terapia intensiva
VAE	Volume do átrio esquerdo
VCV	<i>Volume-controlled ventilation</i> (Ventilação com volume controlado)
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ %pred	Porcentagem do predito para o volume expiratório forçado no primeiro segundo
VMI	Ventilação mecânica invasiva
VNI	Ventilação não invasiva
VRE	Volume de reserva expiratório

Apresentação

Acho que só quem VIVEU a pandemia consegue ter ideia sobre como foi realizar esse projeto. Vou tentar descrever aqui um pouco das experiências e do contexto em que este trabalho foi realizado, pelo meu ponto de vista.

Ficamos sabendo sobre o novo vírus no começo de 2020, a princípio fiquei preocupada mas ainda era algo distante, que afetava apenas a China e não tinha relação imediata com nada na minha vida. Continuamos trabalhando, festejando e viajando normalmente.

Foi logo após o carnaval de fevereiro de 2020 que os casos começaram a aparecer no Brasil, mas ainda eram casos pontuais em cidades distantes, a preocupação aumentou, mas a vida não mudou em nada.

Foi no início de março que os desafios começaram. O governo orientou isolamento social. As pessoas começaram a entrar em pânico e estocar papel higiênico e água, álcool em gel sumiu das prateleiras. As Fake News aumentaram de volume e gravidade, gerando preocupação e muitas atitudes desesperadas.

Para quem estiver lendo isto e não me conhecer pessoalmente, sou fisioterapeuta formada desde o fim de 2010 e atuo na área hospitalar profissionalmente desde 2013. Retornei para São Carlos após passar num concurso público e estava trabalhando no Hospital Universitário desde julho de 2019, e foi ali que eu vivi a pandemia.

As precauções e preparações para o atendimento e isolamento dos pacientes com COVID-19 começaram e recebemos muitas informações conflitantes tanto dos meios de comunicação, chefias, internet, familiares, mídias sociais e especialistas. Compreensivelmente todos achavam ter informações relevantes quanto aos cuidados para a prevenção e tratamento, mas para falar a verdade, estávamos todos perdidos e assustados. Era uma doença nova, com características iniciais iguais a qualquer gripe comum a qual ninguém dava atenção, mas de contágio rápido e evolução ruim e ninguém sabia tratar esses pacientes.

Precisamos filtrar as informações, escolher quais delas tinham maior chance de estar corretas e aplicá-las diretamente aos pacientes e a nós mesmo para não nos infectarmos no trabalho. Nem sempre escolhemos certo.

Os exames para confirmação demoravam a sair e eram cada vez mais caros, com espera de 20 a 30 dias para confirmação se os casos suspeitos eram positivos para COVID-19 ou não. E chegavam atrasados, levando muitas pessoas que morreram nesse período a serem enterradas sem velório e sem a chance de se despedir da família nesses últimos momentos por risco de infecção. E foram muitos que morreram sozinhos. Eram levados aos postos de atendimento conversando e com sintomas gripais e nunca mais seriam vistos por seus familiares, tendo como única companhia nós, profissionais da saúde, também amedrontados, mas que fizemos todo o possível para que se recuperassem. Não tivemos sucesso em muitos casos nesse período.

Não fui visitar minha família por mais de 3 meses e, quando fui, fiquei dentro da casa dos meus pais com máscara e não tive coragem de abraçá-los por medo de transmitir o vírus para eles, fazendo as refeições a distância.

A orientação era manter distância, usar máscaras e lavar as mãos para “acharmos a onda”. Precisávamos que os casos fossem distribuídos ao longo do tempo para que o sistema de saúde não entrasse em colapso completamente e as pessoas pudessem ser atendidas e tivessem a oportunidade de receber tratamento e não morrerem simplesmente (não que algo ali fosse simples) por falta de leitos de internação.

Fake News surgiram para matar muita gente. Eu gostaria que quem inventou muitas delas pudesse ser encontrado e responsabilizado por essas mortes. Pessoas que orientavam métodos alternativos de prevenção e tratamento, pessoas que nunca foram da área da saúde espalhando notícias e assustando muito mais a população. Muita gente deixou de procurar ajuda médica quando os sintomas se agravaram devido a essas notícias, e quando tais sintomas se tornavam insustentáveis e procuravam ajuda, não era mais possível que nós os ajudássemos como é preciso e muitos morreram por isso.

Em maio de 2020 abrimos uma UTI COVID em caráter emergencial no HU e fui para o setor onde sempre me identifiquei como profissional. Ironicamente, meu presente de aniversário deste ano foi começar a trabalhar na UTI COVID a noite.

Só quem trabalhou a noite sabe os desafios e dificuldades do trabalho noturno, imaginem isso adicionado à UTI COVID. Só havia um fisioterapeuta a noite no hospital e eram muitos pacientes respiratórios internados.

Estudei muito, via palestras, procurava informações por todos os meios, mas achava que iria me infectar e morrer em todos os plantões.

E a primeira parada cardíaca que auxiliiei de um paciente suspeito de COVID? lembrem-se que os resultados demoravam 20 dias para chegar. A área COVID era separada do restante, a “área limpa”, e esse paciente de 20 anos chegou com dispneia, havia sido encontrado caído na rua e chegou muito mal, teve uma parada cardíaca enquanto era transportado para atendimento.

Na época foi muito difundido que era nos procedimentos de reanimação e intubação em que os profissionais mais eram infectados, criaram várias regrinhas inventadas para que esse risco diminuísse mas que dificultavam os procedimentos que já conhecíamos e nos quais tínhamos expertise.

Imagine o quadro: paciente jovem, só 20 anos, em PCR por hipóxia, que precisava ser reanimado, intubado e, segundo as informações que tínhamos na época, não poderia ser ambulado por risco de contaminação da equipe. A equipe que estava comigo foi maravilhosa. Era inadmissível deixá-lo morrer por falta de atendimento, então a médica intubou de primeira, durante a reanimação, sem utilizar o ambu, sem ventilador montado ainda e o paciente sobreviveu. Viva! Mas eu saí de lá chorando porque achei que eu fosse morrer, tinha certeza de que havia me infectado. Afinal de contas, “reanimação, intubação e ambusar” geram aerossóis e é assim que os profissionais da saúde se contaminam e morrem. O medo também matou muitas pessoas nessa época.

A UTI cresceu, os casos aumentaram e ficamos bons. Não havia me contaminado ainda, ganhamos confiança nos procedimentos e aprendemos que intubar logo salvava mais vidas. Os atendimentos passaram a ser em linha de produção. Não que não pensávamos individualmente em cada paciente e em cada caso, mas foram 2 anos cuidando apenas de um tipo de paciente, com uma única doença principal, então os casos e histórias eram todos muito parecidos e o tratamento também: oxigênio, VNI, intuba, prona, titula, extuba e repete. E repete infinitas vezes. Foram dois anos que pareceram 20 e um piscar de olhos ao mesmo tempo. Anos que demoraram demais a passar enquanto eram vividos e agora, olhando para trás ao escrever essa história, parece que foram um suspiro, mas tenho certeza que marcaram a vida de muitas pessoas assim como marcaram a minha.

Há casos e pessoas que marcaram essa época. Situações que nunca poderei esquecer, como a de um homem da minha idade, muito dispneico, prestes a ser intubado, que me olhou com olhos verdes desesperados e pediu para não deixá-lo morrer, fizemos todo o possível. Como a noite em que meu avô morreu, graças a Deus não de COVID, e eu estava lá trabalhando e um senhor também foi a óbito mais ou menos no mesmo horário. Eu pude velar meu avô, a família deste senhor não teve a mesma chance.

Foi nesse contexto que este trabalho começou: comigo trabalhando a noite com pacientes COVID internados na UTI e as coletas sendo realizadas durante o dia com os pacientes que se recuperaram e

aceitaram participar. Pacientes, claro que não todos, que cuidei pessoalmente durante a internação, que acompanhei a alegria de terem alta e voltarem para suas famílias, afinal de contas foram muitos que não conseguiram voltar.

Sumário

Produções científicas e apresentações relacionadas	6
RESUMO	7
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE TABELAS	13
Lista de Abreviaturas e Siglas	14
Apresentação.....	18
Sumário	22
1. Introdução.....	25
1.1. Caracterização do Problema	25
1.1.1. Alterações cardiovasculares.....	25
1.1.2. Alterações respiratórias	26
1.1.3. Linfopenia e COVID-19.....	27
1.1.4. Manifestações a longo prazo	28
2. Objetivos.....	30
2.1. Objetivos Principais	30
2.2. Objetivos Secundários	30
3. Métodos.....	31
3.1. Desenho do estudo.....	31
3.2. Sujeitos	31
3.3. Descrição dos procedimentos	32
3.3.1. Avaliação Clínica	32
3.3.2. Análise retrospectiva do suporte ventilatório e oxigenoterapia oferecidos ...	32
3.3.3. Exames laboratoriais.....	33

3.3.4.	Eletrocardiograma de 12 derivações	33
3.3.5.	Ecocardiograma transtorácico	34
3.3.6.	Tomografia de Tórax.....	35
3.3.7.	Espirometria pré e pós broncodilatador.....	36
3.3.8.	Teste de caminhada de 6 minutos (TC6).....	37
3.3.9.	Questionário de Qualidade de vida - <i>Short Form Health Survey 36</i> (SF-36) ...	38
3.3.10.	Questionário de dispneia (<i>mMRC</i>)	38
3.4.	Plano Geral de Trabalho.....	39
3.5.	Análise Estatística	40
4.	Resultados.....	42
4.1.	Resultados descritivos de hospitalização.....	42
4.2.	Resultados comparativos de internação e seguimento até um mês após alta	52
4.3.	Resultados de seguimento até 6 meses	56
4.3.1.	Análise estratificada pelo <i>mMRC</i> e <i>Strain</i> global.....	68
5.	Discussão	78
5.1.	Dados de hospitalização	78
5.2.	Dados de seguimento até 1 mês considerando período de internação.....	79
5.3.	Dados de seguimento até 6 meses	81
5.3.1.	Eletrocardiograma	81
5.3.2.	Ecocardiograma transtorácico	83
5.3.3.	Tomografia computadorizada de tórax.....	84
5.3.4.	Espirometria.....	84
5.3.5.	Teste de caminhada de 6 minutos (TC6).....	85
5.3.6.	Questionário de qualidade de vida SF-36.....	86
5.3.7.	Escala de dispneia <i>mMRC</i>	87

5.3.8.	<i>m</i> MRC, <i>Strain</i> global e Qualidade de vida	87
5.3.9.	Considerações finais sobre os dados de seguimento	88
5.4.	Limitações	89
6.	Conclusão.....	90
7.	Referências Bibliográficas	91

1. Introdução

1.1. Caracterização do Problema

Mesmo com o grande número de estudos já publicados sobre a doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)¹⁻¹⁰, ainda há muito a estudar sobre quais pacientes podem apresentar complicações durante a hospitalização e no seguimento após alta hospitalar. Desde a descrição inicial da COVID-19, a apresentação da doença clinicamente sintomática é variável, incluindo manifestações leves até críticas da doença. Embora a doença grave possa ocorrer em indivíduos jovens e previamente hígidos, fatores de risco para manifestações clínicas mais graves e maior mortalidade incluem a idade mais avançada e a presença de comorbidades cardiovasculares, diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças pulmonares e renais crônicas, obesidade e tabagismo¹¹⁻¹³.

As apresentações clínicas da COVID-19 são sistêmicas, incluindo manifestações cutâneas¹⁴, cardiovasculares^{15,16}, respiratórias, neurológicas¹⁷, renais e gastrointestinais¹⁸, entre outras¹⁹. Quanto às manifestações respiratórias, a pneumonia viral parece ser a manifestação respiratória mais grave da doença, caracterizada por febre, tosse, dispneia e infiltrados pulmonares bilaterais nos exames de imagem^{20,21}.

1.1.1. Alterações cardiovasculares

Estudos mostram que 10 a 40% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentam distúrbios de ritmo no eletrocardiograma (ECG) dependendo da gravidade da doença, do método de monitoramento utilizado e das características da população estudada^{22,23}. Durante a internação, cerca de 17% também podem apresentar marcadores de necrose miocárdica elevados²⁴ e há relatos de pacientes que desenvolvem disfunção miocárdica tardia ou morte súbita^{13,25}. As alterações eletrocardiográficas podem variar desde taquicardia sinusal, extrassistolia frequente, fibrilação e flutter atriais e taquicardias ventriculares mono e polimórficas. O intervalo QT e QT corrigido no eletrocardiograma também deve ser avaliado em todos os pacientes na admissão para avaliação de distúrbios congênitos e servir como base para o uso de medicações terapêuticas que possam prolongar o intervalo QT^{16,26}. Segundo Berti *et al.* (2020)²⁷, 93% dos pacientes críticos avaliados no estudo apresentaram anormalidades no ECG, percentual que se elevou para 99% entre os indivíduos com mais de 74 anos.

Diversos estudos descrevem a ocorrência de taquicardia supraventricular, bloqueio atrioventricular, elevação do segmento ST, padrão S1Q3T3 e que evoluem clinicamente de maneira

desfavorável^{27,28}. No entanto, ainda há poucos estudos que investigam se distúrbios eletrocardiográficos e sintomas cardiovasculares podem ser preditores de evolução desfavorável no seguimento pós alta de pacientes com COVID-19^{24,29-31}.

Também não está completamente elucidado qual o comportamento da função cardíaca sistólica e diastólica, avaliada por ecocardiografia, bem como da capacidade funcional, mensurada por meio do teste de caminhada de 6 minutos (TC6), durante o acompanhamento ambulatorial de pacientes que apresentaram comprometimento pulmonar, elevação de marcadores de necrose miocárdica e/ou anormalidades eletrocardiográficas nos primeiros dias de internação pela doença³²⁻³⁵.

1.1.2. Alterações respiratórias

As manifestações clínicas e os achados iniciais de imagem em pacientes com COVID-19 são particularmente importantes na suspeição e confirmação diagnóstica, avaliação da progressão da gravidade da doença, ajuste terapêutico e dedução do prognóstico. Um estudo que avaliou dados retrospectivos clínicos, laboratoriais e radiológicos de pacientes com COVID-19 observou que os achados de opacidades em vidro fosco na tomografia (TC) de tórax correlacionaram-se positivamente com os valores de proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação e desidrogenase láctica (DHL)³⁶. A correlação entre os achados clínicos e as alterações tomográficas foi fraca. No mesmo estudo, também foram realizadas avaliações seriadas de TC de tórax e os pesquisadores observaram que 83% dos pacientes apresentaram progressão das lesões tomográficas, enquanto 17% apresentaram tomografia inalterada ou com melhora das áreas de opacidade. O acometimento pulmonar bilateral e difuso foi observado nos pacientes mais graves³⁶. Outros autores também descrevem que a maior extensão de acometimento pulmonar à TC de tórax se correlacionaria com aumento da gravidade do quadro clínico³⁷.

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é a complicação mais grave nos pacientes com COVID-19, podendo ocorrer rapidamente após a instalação da dispneia. Cerca de 20% dos pacientes com COVID-19 podem evoluir com SRAG em período médio de 8 dias após o início dos sintomas, com necessidade de suporte ventilatório invasivo para alguns desses pacientes. A presença de dispneia na admissão, idade superior a 65 anos, diabetes e hipertensão estiveram associadas com a progressão para SRAG. Os fatores de risco para o desenvolvimento de SRAG foram: febre, idade mais avançada, presença de neutrofilia, de disfunção orgânica (por exemplo, evidenciada por elevação de DHL), distúrbios de coagulação (elevação de produtos de degradação de fibrina – Dímero D)³⁸.

Um dos recursos adotados para tratar as formas mais graves da COVID-19 é o uso de ventilação mecânica invasiva (VMI), o que influencia no tempo de internação e na morbimortalidade dos pacientes hospitalizados^{39,40}. Em revisão sistemática e metanálise realizadas por Chang *et al.* (2021)⁴¹, 69% de todos os pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) necessitaram de VMI e, destes, 43% a 74% morreram. Tais dados tornam relevante a identificação de preditores para a necessidade de VMI.

1.1.3. Linfopenia e COVID-19

Alguns pacientes com a doença grave apresentam evidência laboratorial de resposta inflamatória importante, semelhante à síndrome de liberação de citocinas, com febre persistente, elevação de marcadores inflamatórios (Dímeros D, ferritina) e de citocinas pró-inflamatórias. Esses marcadores estiveram associados com a doença muito grave e de evolução fatal¹. Outro aspecto bem reconhecido é que a linfopenia pode ser um preditor de gravidade e mortalidade na COVID-19^{1,2,42}.

A linfopenia é característica de outras infecções virais, como a causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 1 (SARS-CoV-1) e pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV)^{43,44}. Estudos sobre SRAG anteriores à pandemia de COVID-19 sugeriram que a linfopenia precoce e consistente encontrada nesses pacientes pode ser devido à infecção direta^{43,44}, destruição por outras células do sistema imunológico⁴⁴, sequestro de linfócitos nos tecidos, morte celular mediada por citocinas, bem como supressão da produção de células T pela medula óssea ou pelo timo⁴³. Mais recentemente, em um estudo sobre infecção pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, Shen *et al.* (2022)³ deduziram que o SARS-CoV-2 infecta linfócitos T independentemente da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que é uma proteína transmembrana encontrada em células endoteliais vasculares, coração, rins, testículos e, em menor extensão, intestino e pulmões^{4,45}. A ECA2 é reconhecida como uma das vias de entrada do vírus nas células³⁴. Além disso, a regulação negativa dos linfócitos pelo SARS-CoV-2 contribui para o desenvolvimento de formas graves da doença^{45,46}. O estudo de Shen *et al.* (2022)³ também sugere que os linfócitos infectados não só perdem a capacidade de controlar a infecção viral, mas também podem transportar o vírus para outras regiões do corpo através do fluxo sanguíneo, o que pode resultar em infecções mais graves em pacientes com COVID-19.

Embora a maioria dos estudos descreva o papel dos linfócitos na gravidade e mortalidade por SARS-CoV-2^{1,2,6,47}, ainda faltam dados na literatura sobre se os linfócitos podem ser bons preditores de gravidade em pacientes sobreviventes durante e após hospitalização por COVID-19.

1.1.4. Manifestações a longo prazo

Segundo Vasarmidi *et al.* (2020)⁴⁸ deve-se considerar o possível comprometimento pulmonar a longo prazo após a eliminação do SARS-CoV-2, particularmente a fibrose pulmonar intersticial sendo uma seqüela reconhecida da SRAG possivelmente relacionada à inflamação crônica. No estudo realizado por Thille *et al.* (2013)⁴⁹, achados *post mortem* em pacientes com SRAG sugerem o início de processo fibrótico já na primeira semana de evolução da doença, processo esse que aumenta em proporção e gravidade à medida que a SRAG perdura, sugerindo que pacientes que cursa com tempo mais prolongado de SRAG também apresentariam maior grau de comprometimento após a alta hospitalar.

O SARS-CoV-2 está associado à manutenção de sintomas mesmo após a resolução da fase aguda, sendo nomeada de Condição Pós-COVID (ou COVID longa) e definida, segundo Soriano *et al.* (2022)⁵⁰ juntamente com a Organização Mundial da Saúde⁵¹, como condição que ocorre “*em indivíduos com história provável ou confirmada de infecção por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19 e com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo. Os sintomas comuns incluem fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva, entre outros, e geralmente afetam o funcionamento diário. Os sintomas podem surgir após a recuperação inicial de um episódio agudo de COVID-19 ou persistir desde o início da doença*”⁵⁰.

A proporção de pessoas com sintomas persistentes varia consideravelmente entre estudos, sendo que o *The Office for National Statistics in the UK*, encontrou que 11,4% dos pacientes positivos para COVID-19 relataram sintomas por pelo menos cinco semanas após a infecção, caindo para 3,0% com 12 semanas⁵². Já Carfi *et al.* (2020)⁵³ observaram que até 87,4% dos pacientes recuperados de COVID-19 apresentaram pelo menos um sintoma após 60 dias do início dos sintomas, com predominância de fadiga e dispneia.

Tarazona *et al.* (2022)⁵⁴, em estudo comparando pacientes ambulatoriais com e sem diagnóstico prévio de COVID-19, encontrou que o grupo que teve COVID-19 apresentou significativamente mais fadiga (39,6%), dispneia (24,0%), dor no peito (8,3%) e ageusia (5,2%) um ano de seguimento, além de apresentarem qualidade de vida relacionada a saúde significativamente menor que o grupo controle.

A grande diferença entre os resultados dos estudos pode estar relacionada a população estudada, levando em conta pacientes sintomáticos com diversos graus de gravidade, hospitalizados e formas assintomáticas.

Huang *et al.* (2023)⁵⁵ relatam prevalência de ansiedade ou depressão como complicação psicológica importante 6 meses após o início dos sintomas, além de fadiga ou fraqueza muscular e distúrbios de sono, sendo mais importantes nos pacientes mais graves.

Oliveira *et al.* (2023)⁵⁶, em estudo com pacientes com persistência de sintomas respiratórios após 3 meses da fase aguda da COVID-19 e que não foram hospitalizados, encontraram que quase um terço da amostra analisada apresentava distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos inferior a 80% do valor predito.

Fayol *et al.* (2021)⁵⁷, em estudo com pacientes pós-hospitalização por COVID-19, encontrou que apesar de apresentarem ecocardiograma normal em repouso 6 meses após a hospitalização, 60,0% dos pacientes continuaram a apresentar sintomas clínicos e 56,0% relataram dispneia ao exercício. Porém, ao comparar pacientes 2-3 meses após hospitalização por COVID-19 e um grupo controle, Lassen *et al.* (2021)⁵⁸ encontraram menores valores de *strain* global no grupo COVID-19, apesar dos valores estarem dentro de parâmetros normais.

Com relação à função pulmonar, estudos prévios em pacientes sobreviventes de SRAG de outras causas sugerem valores medianos normais para capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e capacidade pulmonar total (CPT) após um ano, sendo que os valores de quartil inferior foram consistentemente abaixo do normal⁵⁹. Ainda no mesmo estudo, Burnham *et al.* (2014)⁵⁹ relatam que comprometimentos respiratórios e neuromusculares residuais podem influenciar em escores mais baixos em questionários de qualidade de vida relacionados a saúde, dentre eles o *Short Form Health Survey 36* (Questionário de qualidade de vida SF-36).

Outro estudo utilizando o SF-36 após 5 meses de internação por COVID-19, encontrou pior desempenho geral em relação ao bem-estar geral, vitalidade, dor, saúde mental, aspectos físicos e sociais⁶⁰. Outros trabalhos de seguimento após internação por COVID-19 mostraram que os pacientes mais graves foram os que apresentaram maiores pontuações no questionário de dispneia *mMRC* (*Modified medical research council*) mesmo após 6 meses de alta quando comparados aos que cursaram com formas menos graves da doença^{55,61}.

Apesar das evidências científicas sobre as consequências da SRAG, até a presente data, não se sabe quais são as consequências cardiorrespiratórias crônicas que pacientes com diagnóstico da COVID-

19, na ausência ou presença de SRAG, podem enfrentar nos meses que se seguem ao quadro infeccioso agudo¹.

Considerando-se o quadro clínico respiratório e cardiovascular e as alterações tomográficas comumente observadas em pacientes com COVID-19, levanta-se a hipótese de que pacientes hospitalizados com maior comprometimento inflamatório e orgânico, além de maior extensão de acometimento do parênquima pulmonar, apresentariam disfunção pulmonar, redução da capacidade funcional e pior qualidade de vida quando avaliados após 6 meses da alta hospitalar.

2. Objetivos

2.1. Objetivos Principais

- Identificar preditores de gravidade a partir dos exames de admissão hospitalar, considerando como desfecho a necessidade de ventilação mecânica ou internação em UTI;
- Comparar os achados clínicos, laboratoriais e tomográficos de pacientes com COVID-19 no período de internação e com 1, 3 e 6 meses após alta hospitalar;
- Avaliar se anormalidades no ECG e/ou elevação de marcadores de necrose miocárdica ou injúria pulmonar na admissão de pacientes hospitalizados pelo COVID-19 são preditoras de desfechos desfavoráveis no seguimento ambulatorial com 1, 3 e 6 meses após internação;
- Investigar a associação de alterações de função pulmonar após 1, 3 e 6 meses da alta hospitalar com os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos da fase aguda da doença.

2.2. Objetivos Secundários

- Investigar a associação entre a função pulmonar após 1, 3 e 6 meses da alta hospitalar com o suporte ventilatório e oxigênio suplementar necessários durante a fase aguda da doença;
- Investigar as principais anormalidades eletrocardiográficas e de tomografia de tórax presentes em pacientes hospitalizados por COVID-19 no serviço;
- Avaliar a associação da função pulmonar com a capacidade funcional, queixa de dispneia e qualidade de vida após 1, 3 e 6 meses da alta hospitalar;
- Investigar e correlacionar os principais sintomas respiratórios presentes na internação com os achados subsequentes da tomografia de tórax de 1, 3 e 6 meses.

3. Métodos

3.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte observacional prospectivo de pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 internados no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos (HU-UFSCar) e acompanhados no ambulatório de pós-alta de COVID-19, sendo reavaliados com 1, 3 e 6 meses de seguimento.

O estudo foi desenvolvido na enfermaria do Bloco C e áreas destinadas à internação e atendimento ambulatorial dos pacientes com o diagnóstico confirmados de COVID-19 do HU-UFSCar, localizado à rua Luís Vaz de Camões, 111 - Vila Celina, São Carlos - SP, CEP: 13566-448.

O estudo seguiu as diretrizes estabelecidas pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e todos os procedimentos envolvendo os participantes da pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar (CAAE: 34344520.8.0000.5504).

Conforme Emenda (Parecer nº 5.572.107), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, houve dispensa de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e incorporação de termo de sigilo e confidencialidade ao prontuário de cada paciente devido à dificuldade de contatá-los e trazê-los ao hospital após a alta.

Durante a internação foram realizadas avaliação clínica, análise retrospectiva do suporte ventilatório e oxigênio suplementar oferecidos, exames laboratoriais, exame para detecção do SARS-CoV-2 e tomografia de Tórax.

Após 1, 3 e 6 meses da alta hospitalar os pacientes foram submetidos a nova avaliação clínica, exames laboratoriais, TC6, ecocardiograma transtorácico, espirometria, tomografia de tórax, questionário de qualidade de vida SF-36 e escala modificada de dispneia (*m*MRC). Para melhor ilustração do desenho do estudo, vide figura do Item “Plano geral do trabalho” (Figura 1).

3.2. Sujeitos

A população do estudo incluiu indivíduos com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de COVID-19 e não vacinados, internados num hospital universitário no período de junho/2020 a janeiro/2021. Todos os indivíduos tiveram o diagnóstico de COVID-19 confirmado pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR) pelo menos 72 horas após o início dos sintomas.

Os critérios de não inclusão incluíram diagnóstico conhecido de fibrose pulmonar intersticial ou doença pulmonar grave cursando com fibrose na tomografia de tórax; diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE < 50%) e/ou arritmias supraventriculares ou ventriculares previamente conhecidas; pacientes provenientes de outras unidades de saúde com mais de 24 horas de internação; recusa em participar do estudo.

Foram excluídos deste estudo os pacientes que faleceram durante a internação, os que não compareceram ao acompanhamento após a alta e os que optaram por não participar ou não permanecer no estudo.

3.3. Descrição dos procedimentos

No momento da admissão hospitalar foram registrados os parâmetros clínicos gerais; dados sociodemográficos, comorbidades e fatores de risco por meio de entrevistas presenciais com pacientes ou seus familiares nos casos em que os pacientes não conseguiram responder (tais informações foram validadas e completadas com dados encontrados em prontuário). Nas primeiras 24 horas de internação foram coletados sangue venoso e arterial para análise de parâmetros laboratoriais. Após inclusão na pesquisa, um profissional envolvido no estudo acompanhou a evolução clínica de cada indivíduo ao longo da internação e retorno para acompanhamento ambulatorial após um mês da alta.

3.3.1. Avaliação Clínica

Foram coletados dados de idade, sexo, etnia, escolaridade, presença de fatores de risco previamente conhecidos, presença de sintomas cardiovasculares e respiratórios e grau de intensidade, uso de medicações incluindo nome e dosagem diária. Tais informações foram obtidas através de entrevistas com os pacientes e/ou seus familiares e complementados posteriormente com dados do prontuário.

3.3.2. Análise retrospectiva do suporte ventilatório e oxigenoterapia oferecidos

- Consulta ao prontuário quanto ao uso de ventilação mecânica invasiva e não invasiva, duração e fração inspirada de oxigênio máxima utilizada por mais de 6 horas;
- Consulta ao prontuário quanto à modalidade, duração e fluxo de oxigênio suplementar utilizados durante internação.

Para estimar aproximadamente a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) para dispositivos de baixo fluxo de oxigênio utilizou-se a seguinte equação:

$$FiO_2(\%) = 20 + 4 \times \text{fluxo de } O_2 \text{ (em L/min)}^{62}$$

Tal fórmula, apesar de não ser o mecanismo mais adequado para encontrar a FiO_2 que realmente foi utilizada, mas na falta de uma ferramenta mais específica, foi utilizada apenas para a elaboração das Figuras 4 e 5, sendo o único meio encontrado para uniformizar as unidades de medida de FiO_2 encontradas tanto para dispositivos de oxigenoterapia de baixo fluxo quanto valores registrados em ventilação mecânica invasiva e não invasiva. Tais figuras são gráficos de linhas empilhadas que ilustram os diferentes valores de FiO_2 utilizados por cada paciente ao longo do tempo considerando, respectivamente, os dias de internação hospitalar e os dias desde o início dos sintomas.

Nos gráficos, cada linha corresponde à FiO_2 de um paciente, sendo que os valores são empilhados verticalmente para representar a demanda acumulada de oxigênio de todos os pacientes em cada dia.

3.3.3. Exames laboratoriais

Colhidos durante a internação e repetidos, conforme disponibilidade, com 1, 3 e 6 meses após a alta. Os exames bioquímicos de rotina a serem analisados já preconizados nos *guidelines* para esses pacientes foram:

- Dosagem de gasometria arterial, lactato arterial, hemograma completo, *International normalized ratio* (INR), Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), Tempo de protrombina (TP), dímero-D, troponina I, PCR, DHL, Creatinofosfoquinase MB (CK-MB), Creatinofosfoquinase (CPK), Transaminase glutâmica oxalacética (TGO), Transaminase glutâmica pirúvica (TGP), Gama-GT (GGT), fosfatase alcalina, bilirrubina total, bilirrubina direta, ureia, creatinina, sódio e potássio na admissão hospitalar.
- Dosagem de eletrólitos, função renal e hemograma, troponina, dímero-D, lactato, DHL, TP e TTPA e gasometria arterial a cada 48 a 72 horas, durante todo o período de internação (nos dias 6/7; 10-14 e, após a alta hospitalar nos dias: 20-24; com 30 dias, com 45 dias e com 120 dias).
- Dosagem de fibrinogênio, caso a dosagem de dímero-D esteja alterada e conforme indicação médica.

3.3.4. Eletrocardiograma de 12 derivações

Realizado na internação e após a alta hospitalar com 1, 3 e 6 meses e avaliado quanto às seguintes alterações:

- Avaliação dos distúrbios do ritmo:

- Taquicardia (FC>100bpm) ou bradicardia (FC<50bpm);
- Frequência e aparecimento de extrassístolias supra ventricular e ventricular;
- Presença de fibrilação ou flutter atrial persistente ou paroxístico;
- Presença de taquicardia monomórfica ou polimórfica;
- Análise do intervalo QT (medido e corrigido pela frequência cardíaca);
- Investigação de distúrbio da condução atrioventricular:
 - Bloqueios atrioventriculares de primeiro, segundo e terceiro grau;
- Investigação de distúrbio de condução intraventricular:
 - Distúrbios da condução pelo ramo direito e esquerdo;
- Presença de sobrecargas atriais e ventriculares;
- Análise do segmento ST:
 - Presença de supra ou infradesnívelamento do segmento ST;
 - Investigação de *strain* em derivações esquerdas e direitas;
- Investigação de S1Q3T3

3.3.5. Ecocardiograma transtorácico

Realizado ecocardiograma transtorácico com 1, 3 e 6 meses após alta para avaliar função diastólica e sistólica, *strain* longitudinal e doppler tecidual.

Os exames Doppler-Ecocardiográficos foram realizados por um único examinador, utilizando-se o equipamento Philips Affiniti 70, dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Durante o procedimento, os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo as recomendações da *American Society of Echocardiography*⁶³.

Variáveis morfométricas:

- Diâmetro máximo do átrio esquerdo (cm): AE;
- Diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE) (mm): DDVE e DSVE, respectivamente;
- Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (mm): SIV e PP, respectivamente;
- Espessura relativa da parede ventricular (ERP) = $(2 \times PP) / DDVE$;

- Massa de VE (MVE, g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(SIV + PP + DDVE)^3 - DDVE^3]\} + 0,6$;
- Índice de MVE (ImVE, g/m²) = MVE/SC².

Variáveis de função sistólica:

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), obtida pelo método de Teicholz;
- Porcentagem de variação do diâmetro ventricular (% ΔD) = $\frac{DDVE - DSVE}{DDVE} \times 100$;
- Velocidade máxima de excursão sistólica do anel mitral: onda S', obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções medial e lateral;
- Índice de deformação miocárdica (*Strain*) longitudinal.

Variáveis de função diastólica:

- Volume do átrio esquerdo (VAE, mL), obtido pelo método de Simpson em dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras;
- Índice do volume do átrio esquerdo (IVAE, mL/m²), normalizado para a superfície corporal;
- Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;
- Velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro;
- Razão E/A;
- Velocidades máximas de excursão do anel mitral, na fase de enchimento ventricular rápido (onda E', cm/s) e durante a contração atrial (onda A', cm/s), obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções medial e lateral;
- Razão E/E'.

3.3.6. Tomografia de Tórax

Realizada na admissão, antes da alta hospitalar (ou entre 8-14 dias de sintomas) e com 1, 3 e 6 meses após a alta hospitalar. Os laudos são descritos conforme sugerido pela Sociedade Britânica de Radiologia (*Thoracic Imaging Radiology*)⁶⁴, acrescida de uma quantificação adotada localmente para classificar a extensão do comprometimento do parênquima pulmonar:

- Estimativa de acometimento pulmonar < 50,0% do parênquima pulmonar;
- Estimativa de acometimento pulmonar \geq 50,0% do parênquima pulmonar.

3.3.7. Espirometria pré e pós broncodilatador

Realizada com 1, 3 e 6 meses após a alta hospitalar, através do espirômetro KOKO SX 1000 (nSpire Health Inc., Longmont, CO, EUA), previamente calibrado antes do início de cada coleta, para a execução de uma espirometria simples, sem análise de gases, permitindo a avaliação da função pulmonar com informações sobre volumes e capacidades pulmonares. Para a interpretação dos resultados, foram utilizados os valores previstos de referência para a população brasileira descritos por Pereira *et al.* (2008)⁶⁵.

Os pacientes foram previamente pesados e tiveram suas alturas medidas. O procedimento foi realizado com os pacientes sentados, após período de repouso de 5 a 10 minutos. Inicialmente orientados sobre o posicionamento correto do bucal e a sequência de execução das manobras a serem realizadas. Para evitar escape de ar foi utilizado um clipe nasal.

Foram realizadas as medidas de Capacidade Vital Forçada (CVF) e Capacidade Vital Lenta (CVL), antes e após a administração de 400 mg de salbutamol via MDI (*Metered-dose inhaler* – Inalador dosimetrado) com espaçador. Em cada medida de CVF e CVL, os pacientes realizaram no mínimo três manobras aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia^{66,67}.

- Capacidade Vital Forçada (CVF): consiste de uma inspiração máxima seguida de uma expiração rápida de pelo menos 6 segundos para obtenção de duas curvas: volume-tempo e fluxo-volume para avaliação dos seguintes parâmetros: CVF, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), Relação VEF₁/CVF, fluxo expiratório forçado máximo (FEF_{máx}) ou pico de fluxo expiratório (PFE), fluxo expiratório forçado 25-75% (FEF 25-75%), tempo expiratório forçado médio (TEF 25-75%) (para mais detalhes, vide Pereira, 2002)⁶⁷.
- Capacidade Vital Lenta (CVL): mudança de volume entre as posições de inspiração máxima seguida de uma expiração completa, sem esforço máximo⁶⁷.

Distúrbios obstrutivos e restritivos foram definidos segundo os critérios apresentados por Pereira (2002)⁶⁷ com VEF₁/CVF < 70% caracterizando distúrbio obstrutivo e %CVF < 80% e %VEF₁/CVF ≥ 70% como distúrbio restritivo.

Nas avaliações de três e seis meses não foram realizadas as medidas após o uso de broncodilatador.

3.3.8. Teste de caminhada de 6 minutos (TC6)

Realizado com 1, 3 e 6 meses após alta hospitalar, teve como objetivo estabelecer a capacidade funcional da marcha por desempenho e resistência física. O teste mensura a distância máxima alcançada ao longo de um corredor de 30 metros em 6 minutos. A distância prevista alcançada para o paciente foi calculada baseada na idade, sexo, peso e altura do mesmo⁶⁸. Para o teste foram necessários: cronômetro, cones para delimitação do circuito, esfigmomanômetro, estetoscópio e oxímetro de pulso. De acordo com o protocolo proposto pela *American Thoracic Society* (ATS), o avaliador não caminhou junto ao paciente, porém permaneceu atrás do paciente caso necessário, como por exemplo, para carregar fonte de oxigênio ou em caso de déficits de equilíbrio. Durante o teste, frases de encorajamento padronizadas foram utilizadas. Sinais vitais foram coletados no início e final do teste. A mínima mudança detectável para o teste foi de 30 metros⁶⁹. O TC6 foi aplicado apenas uma vez a cada avaliação. O estudo de Volckaerts *et al.* (2023)⁷⁰ sugere não haver efeito aprendido em pacientes que apresentem COVID longa.

- As seguintes variáveis foram mensuradas antes e ao término do teste: frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e a percepção subjetiva de cansaço em membros inferiores e dispneia (através da escala de Borg);

- O paciente permaneceu sentado por no mínimo 10 minutos em local imediatamente antes do início do corredor delimitado de 30 metros, quando foram aferidas as variáveis pré-teste (em repouso);

- O paciente foi orientado a caminhar a maior distância possível, em sua própria cadência, sem correr, no corredor sinalizado, podendo interromper completamente ou momentaneamente o teste, assim como diminuir o ritmo, de acordo com suas necessidades;

- Ao fim dos seis minutos, o paciente foi orientado a parar onde estivesse e a distância percorrida foi registrada, o paciente sentou-se e as mesmas variáveis pré-teste foram aferidas (pico)⁷¹.

- Para o cálculo da frequência cardíaca máxima foi usada a seguinte equação:

$$FC_{\text{máx}} = 220 - \text{idade (bpm)} \quad ^{72}$$

- Para os cálculos das distâncias preditas foram utilizadas as seguintes equações⁶⁸:

Homens:

$$\text{Distância predita (m)} = 511 + (6 \times \text{altura (m)}) - (0,55 \times \text{idade (anos)}) - (0,73 \times \text{peso (Kg)})$$

Mulheres:

$$\text{Distância predita (m)} = 501 + (2,62 \times \text{altura (m)}) - (2,82 \times \text{idade (anos)}) - (1,56 \times \text{peso (Kg)})$$

3.3.9. Questionário de Qualidade de vida - *Short Form Health Survey 36 (SF-36)*

Aplicado com 1, 3 e 6 meses após a alta hospitalar. O questionário padronizado SF-36, traduzido e validado para uso no Brasil, é constituído por 36 perguntas, agrupadas em 8 diferentes domínios, cujas pontuações mais altas indicam melhor estado de saúde⁷³. O questionário foi aplicado por meio de entrevista e registrado através de um formulário eletrônico.

Os domínios avaliados pela SF-36 são: capacidade funcional (10 questões), aspectos físicos (4 questões), dor (2 questões), estado geral de saúde (5 questões), vitalidade (4 questões), aspectos sociais (2 questões), aspectos emocionais (3 questões) e saúde mental (5 questões) e uma questão em que o indivíduo compara sua saúde atual com sua saúde de um ano atrás. Cada domínio recebe pontuação de 0 a 100 (*raw scale*, sem unidade de medida), sendo que quanto maior a pontuação, melhor a percepção em relação a qualidade de vida em cada domínio⁷³.

Utilizou-se como diferença mínima clinicamente importante alteração de 3 a 5 na pontuação da escala⁷⁴.

3.3.10. Questionário de dispneia (*mMRC*)

A escala *mMRC* (*Modified Medical Research Council*) foi aplicada com 1, 3 e 6 meses após alta hospitalar. Escala esta que consiste de uma lista com cinco itens dos quais o paciente escolhe o que mais se adequa a sua sensação de dispneia em suas atividades de vida diária, sendo 0 (zero) a indicação de menor comprometimento e 4 (quatro) a indicação de maior dispneia⁷⁵.

Utilizou-se ponte de corte de *mMRC* < 2 e *mMRC* ≥ 2, assim como outros estudos⁷⁶⁻⁷⁸.

3.4. Plano Geral de Trabalho

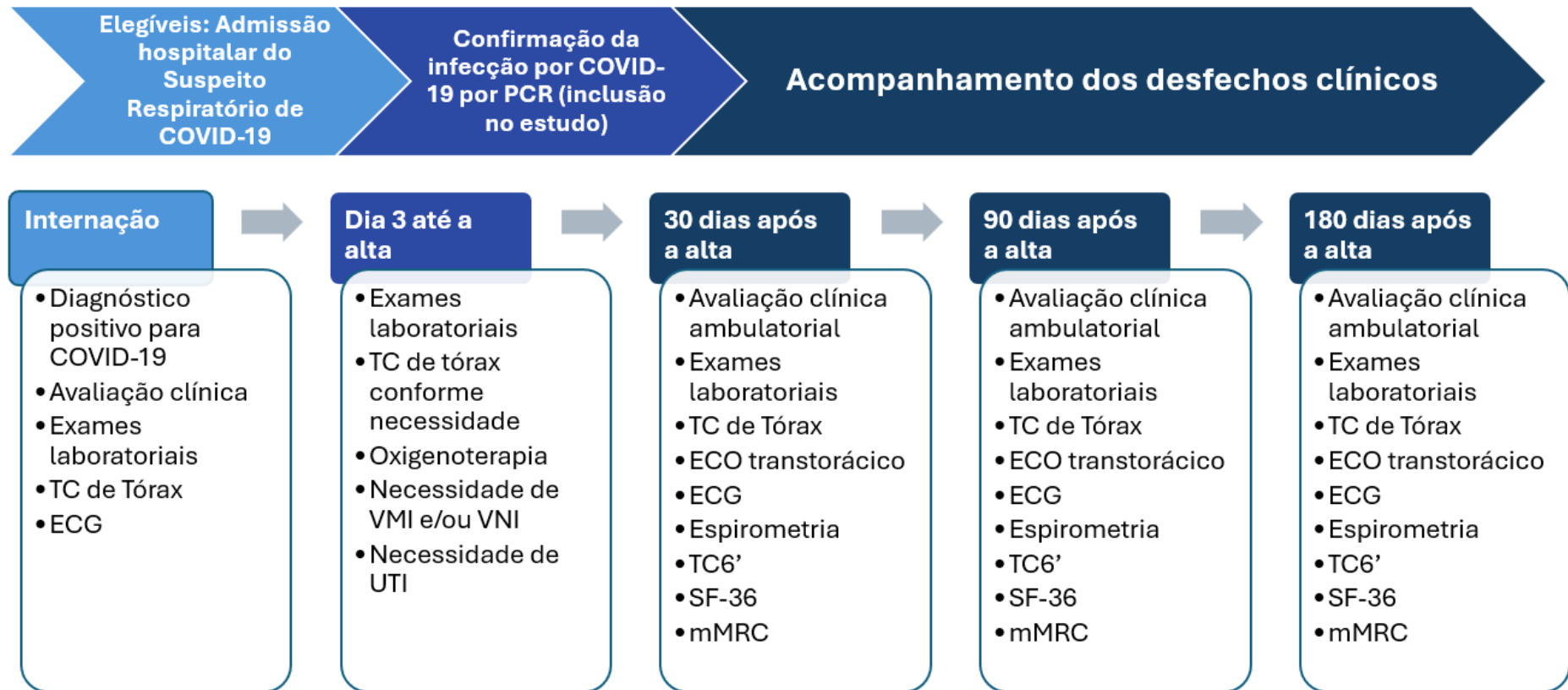


Figura 1: Plano geral de trabalho

3.5. Análise Estatística

Para a estimativa do tamanho da amostra, assumimos uma prevalência de 25% de disfunção ventricular, anormalidades eletrocardiográficas e/ou biomarcadores cardíacos elevados entre pacientes com COVID-19 grave, conforme definido pela Organização Mundial da Saúde. Considerando um nível de significância de 5% e um poder estatístico de 80%, o tamanho mínimo necessário da amostra foi calculado em 44 pacientes para acompanhamento.

A análise estatística foi feita por etapas. Primeiramente, realizou-se a análise descritiva dos dados e a divisão da amostra em grupos considerando internação em UTI e internação apenas em enfermaria, em seguida a comparação dos dados de internação com os dados de seguimento após um mês de alta e posteriormente analisou-se os dados de seguimento entre 1 e 6 meses de alta. As etapas estão detalhadas a seguir.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Os dados descritivos foram apresentados em média, desvio padrão e frequência (%). O teste *t* de Student e o teste de Mann-Whitney foram utilizados para variáveis com distribuição normal e não normal, respectivamente. Todas as análises foram feitas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) e valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

A comparação entre os grupos Internação em UTI e Internação apenas em enfermaria utilizou-se testes *t* para amostras independentes e qui-quadrado para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos

Para determinar o efeito independente da contagem de linfócitos sobre o desfecho, foi realizada uma análise de regressão logística múltipla, tendo como variável dependente a necessidade de VMI e como variáveis independentes a idade, o sexo, o Índice de Massa Corporal (IMC) e a contagem de linfócitos na admissão.

Análise da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC): foram determinados os pontos de corte para discriminar a acurácia da contagem de linfócitos na predição da necessidade de VMI. O intervalo de confiança (IC) de 95% foi utilizado para determinar a capacidade preditiva das variáveis clínicas, considerando-se significativo quando o

limite inferior do IC foi superior a 0,5. Posteriormente, foram identificados os pontos de corte das variáveis que obtiveram áreas sob a curva ROC significativas, com seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

A partir dos resultados obtidos na análise da curva ROC, os pacientes foram divididos em dois grupos com base no ponto de corte encontrado para contagem de linfócitos. A comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste *t* de Student para variáveis com distribuição normal ou do teste de Mann Whitney para aquelas com distribuição não paramétrica, conforme verificado pelo teste de Shapiro-Wilk. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Para a análise de seguimento de 1, 3 e 6 meses, foi realizado o teste ANOVA de medidas repetidas com *post-hoc* de Sidak, sendo que o pressuposto de esfericidade foi avaliado e corrigido pelo teste de Greenhouse-Geisser. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

A seguir, para uma análise mais aprofundada dos resultados de *strain* longitudinal global e *mMRC*, os sujeitos foram divididos em grupos considerando *mMRC* < 2 e ≥ 2 , e *strain* global normal ($\leq -17,0\%$) e alterado ($> -17,0\%$). Para a comparação entre os grupos, utilizou-se testes *t* para amostras independentes e qui-quadrado para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Para determinar o efeito do *mMRC* e do *strain* global sobre a qualidade de vida, foi realizada uma análise de regressão linear simples, utilizando-se a média dos escores do SF-36, obtidos nas avaliações de 1, 3 e 6 meses, como variável dependente, e o *mMRC* e o *strain* global como variáveis independentes.

Posteriormente realizou-se novas análises de curva ROC para determinar os pontos de corte para avaliar a acurácia do *mMRC* e do *strain* global na predição da qualidade de vida em cada avaliação. Utilizou-se o IC de 95% para verificar a capacidade preditiva das variáveis, sendo considerado significativo quando o limite inferior do IC foi superior a 0,5. Em seguida, identificaram-se os pontos de corte das variáveis que apresentaram áreas significativas sob a curva ROC, com seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

4. Resultados

Em relação aos critérios de inclusão, não inclusão e exclusão, 100 pacientes foram internados no hospital no período do estudo, 19 faleceram durante a internação e 37 pacientes foram excluídos, por atenderem a pelo menos um dos critérios de não inclusão, por optarem por não participar do estudo ou por não comparecerem à consulta ambulatorial após um mês da alta. Portanto, a amostra inicialmente considerada para análise estatística foi composta por 44 pacientes (Figura 2).

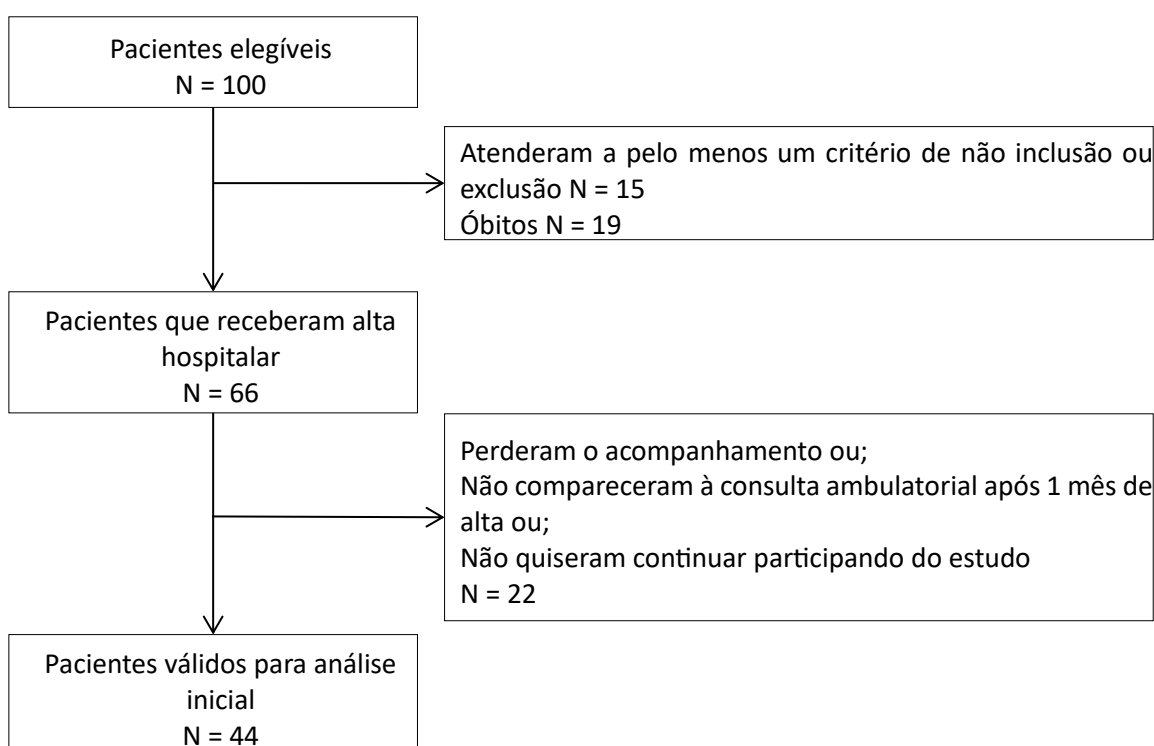


Figura 2: Diagrama de fluxo

4.1. Resultados descritivos de hospitalização

Foram avaliados 44 pacientes, com idade entre $54,5 \pm 13,7$ anos, 29 homens e 15 mulheres (59,9% e 34,1%, respectivamente), dos quais 20 (45,5%) foram internados em UTI e 10 (22,7%) necessitaram de VMI, sendo que 7 eram homens, com tempo médio de VMI de $11,0 \pm 6,0$ dias. A maioria dos indivíduos apresentava sobrepeso/obesidade (77,3%) e os principais fatores de risco foram: hipertensão (HAS) (50,0%), tabagismo (36,4%), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (29,6%) e doença arterial coronariana (DAC)

(13,6%), conforme descrito na Tabela 1. Os principais sintomas encontrados na admissão foram dispneia e tosse (88,6% e 81,8%, respectivamente), seguidos de febre (65,9%) e mal-estar (56,8%), e a duração média dos sintomas na admissão foi de $8,5 \pm 3,7$ dias. O tempo total médio de internação foi de $10,5 \pm 8,6$ dias (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Características basais dos pacientes hospitalizados com COVID-19

Variáveis	Pacientes (n = 44)
Idade, anos	$54,5 \pm 13,7$
Sexo	
Masculino, n(%)	29,0 (59,9)
Feminino, n(%)	15,0 (34,1)
IMC, Kg/m ²	$30,3 \pm 5,1$
Comorbidades	
Taxa de antecedentes pessoais, comorbidade/nº pacientes	$2,0 \pm 1,0$
Índice de Charlson	2,0 [0,6-3,4]
Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²), n(%)	22,0 (50,0)
Sobrepeso (IMC ≥ 25 e < 30 Kg/m ²), n(%)	12,0 (27,3)
HAS, n(%)	22,0 (50,0)
Tabagismo, n(%)	16,0 (36,4)
DM2, n(%)	13,0 (29,6)
DAC, n(%)	6,0 (13,6)
Dados de Hospitalização	
Duração dos sintomas no momento da admissão, dias	$8,5 \pm 3,7$
Tempo internação antes da transferência para UTI, dias	$1,4 \pm 1,6$
Tempo de hospitalização, dias	$10,5 \pm 8,6$
Pacientes que precisaram de UTI, n(%)	20,0 (45,5)
Tempo de internação em UTI, dias	$9,8 \pm 7,4$

Os valores foram apresentados como média \pm desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). IMC: Índice de Massa Corpórea; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DAC: Doença arterial coronariana; UTI: Unidade de terapia intensiva.

Tabela 2: Sinais e sintomas apresentados na internação

Variáveis	Pacientes (n = 44)
Dispneia, n(%)	39,0 (88,6)
Tosse, n(%)	36,0 (81,8)
Febre, n(%)	29,0 (65,9)
Mal-estar, n(%)	25,0 (56,8)
Diarreia, n(%)	17,0 (38,6)
Dor de cabeça, n(%)	16,0 (36,4)
Mialgia, n(%)	15,0 (34,1)
Coriza, n(%)	13,0 (29,5)
Hipo/anosmia, n(%)	10,0 (22,7)
Ageusia, n(%)	8,0 (18,2)
Vômito, n(%)	8,0 (18,2)
Expectoração, n(%)	8,0 (18,2)
Odinofagia, n(%)	8,0 (18,2)
Dor torácica, n(%)	3,0 (6,8)
Broncoespasmo, n(%)	3,0 (6,8)
Obstrução nasal, n(%)	2,0 (4,6)
Parâmetros Clínicos na Admissão	
FR, rpm	24,8 ± 6,2
FC, bpm	94,0 ± 22,4
PAS, mmHg	132,6 ± 28,6
PAD, mmHg	81,2 ± 17,5
Temperatura corporal, °C	36,8 ± 1,0
SpO ₂ , %	90,4 ± 5,2

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). FR: Frequência respiratória; rpm: respirações por minuto; FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; SpO₂: Saturação periférica de oxigênio.

Dos 44 pacientes acompanhados, 35 (cerca de 80,0%) utilizaram antimicrobiano com taxa de uso de $2,0 \pm 1,5$, sendo a Azitromicina e Ceftriaxona os mais utilizados com 63,6% e 43,2%, respectivamente (Figura 3). Os pacientes internados em UTI foram os que mais utilizaram antimicrobianos, com os valores subindo para $3,0 \pm 2,0$ antimicrobianos por paciente (Tabela 4).

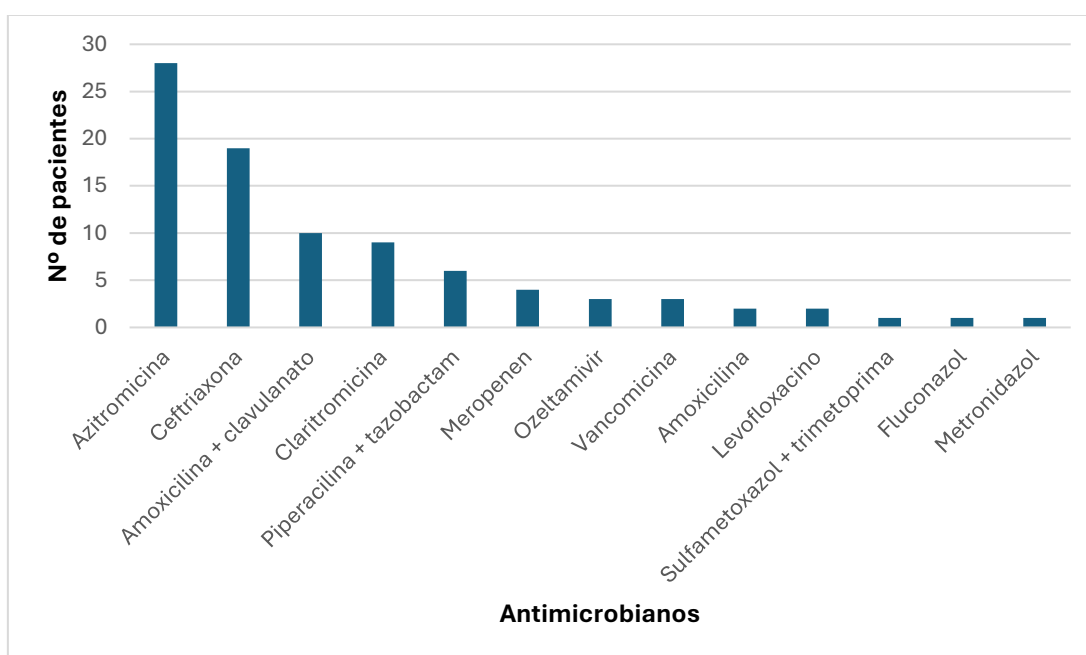


Figura 3: Taxa de uso de antimicrobianos

90,9% dos pacientes avaliados fizeram uso de algum tipo de oxigenoterapia (incluindo dispositivos de baixo fluxo e/ou ventilação mecânica) por 9 dias em média, 61,4% utilizaram ventilação não invasiva (VNI) por $7,0 \pm 5,0$ dias e cerca de 22,7% necessitaram de VMI (para mais detalhes vide Tabela 3).

Tabela 3: Oxigenoterapia e ventilação mecânica

Variáveis	Pacientes (n = 44)
Oxigenoterapia	
Pacientes que utilizaram O ₂	40,0 (90,9)
O ₂ máximo utilizado, L/min	6,9 ± 5,8
Tempo de utilização de O ₂ , dias	8,7 ± 9,0
VNI	
Pacientes que fizeram uso de VNI, n(%)	27,0 (61,4)
Tempo máximo em VNI, horas/dia	3,8 ± 2,2
Tempo de uso total de VNI, horas	16,5 ± 16,0
Tempo de uso total de VNI, dias	6,7 ± 4,8
FiO ₂ máxima utilizada em VNI, %	50,2 ± 1,0
PEEP máxima utilizada em VNI, cmH ₂ O	8,0 [8,0-10,0]
VMI	
Total de pacientes que necessitaram VMI, n(%)	10,0 (22,7)
Tempo total de VMI, dias	11,2 ± 6,3
PEEP máxima em VMI, cmH ₂ O	13,2 ± 3,2
FiO ₂ máxima utilizada em VMI, %	96,0 ± 12,6
Modalidade ventilatória predominante, n(%)	
	PVC
	6,0 (60,0)
	VCV
	5,0 (50,0)
Pronas	
Pacientes que foram pronados sob VMI, n(%)	6,0 (13,6)
Média de pronas por paciente sob VMI	2,3 ± 1,2
Tempo em prona em VMI, horas	46,7 ± 21,4
Pacientes que realizaram prona espontânea, n(%)	26,0 (59,1)

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). O₂: Oxigênio; VNI: Ventilação mecânica não invasiva; VMI: Ventilação mecânica invasiva; FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PCV: *Pressure-controlled ventilation* (Ventilação com pressão controlada); VCV: *Volume-controlled ventilation* (Ventilação com volume controlado).

Os pacientes com maior gravidade, que necessitaram de internação em UTI, apresentaram valores mais elevados de IMC ($p = 0,022$) e maior tempo de internação ($p < 0,001$). Embora não tenham apresentado diferença nos exames laboratoriais de interação quando comparados aos pacientes internados exclusivamente em enfermaria, utilizaram oxigênio suplementar em fluxos mais elevados ($p < 0,001$) e por período mais prolongado ($p < 0,001$). Além disso, foram os que mais utilizaram VNI ($p = 0,003$), também por mais tempo ($p = 0,007$), sendo, como esperado, os únicos a utilizarem VMI ($p < 0,001$). Os pacientes internados em UTI também apresentaram maior número de complicações ($3,0 \pm 2,0$; $p = 0,002$) (Tabela 4) e quando se considera apenas os indivíduos que necessitaram de VMI, essa diferença torna-se ainda mais evidente, com esses pacientes apresentando, em média, $5,0 \pm 2,0$ complicações, em comparação a $1,0 \pm 1,0$ entre aqueles que não utilizaram VMI ($p < 0,001$).

Os pacientes que necessitaram de VMI apresentaram tempo médio de internação significativamente maior ($22,0 \pm 11,0$ dias) em comparação aqueles que não utilizaram ($7,0 \pm 4,0$; $p = 0,002$), sendo que 70% eram do sexo masculino, 60% hipertensos e 60% obesos. No entanto não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ao comparar as médias de sexo, HAS e IMC ($p = 0,76$, $p = 0,73$ e $p = 0,93$, respectivamente).

A Tabela 3 também traz os dados de pronas espontâneas e sob ventilação mecânica nos pacientes hospitalizados.

Nas Figuras 4 e 5, o empilhamento das linhas permite visualizar os períodos em que a necessidade global de oxigênio foi mais elevada, indicando que nos primeiros 4 dias de internação e entre o 9º e o 15º dia de sintoma, respectivamente, a maioria dos pacientes necessitavam de altos níveis de FiO_2 simultaneamente, sugerindo maior gravidade clínica nesses períodos.

Tabela 4: Pacientes internados em UTI x Pacientes internados exclusivamente em enfermaria

Variáveis		Internação em UTI (n = 20)	Internação apenas em Enfermaria (n = 24)	p
Idade, anos		51,9 ± 10,6	56,5 ± 15,7	0,27
Sexo	Masculino, n(%)	14,0 (70,0)	15,0 (62,5)	0,6
	Feminino, n(%)	6,0 (30,0)	9,0 (37,5)	
IMC, Kg/m ²		32,1 ± 5,3	28,4 ± 4,4	0,022*
Comorbidades				
Taxa de antecedentes pessoais, comorbidade/paciente		2,0 ± 1,0	2,0 ± 1,0	0,14
Obesidade (IMC ≥ 30Kg/m ²), n(%)		14,0 (70,0)	8,0 (33,3)	0,57
Sobrepeso (IMC ≥ 25 e < 30 Kg/m ²), n(%)		5,0 (25,0)	7,0 (29,2)	0,49
HAS, n(%)		11,0 (55,0)	11,0 (45,8)	0,54
DM2, n(%)		5,0 (25,0)	8,0 (33,3)	0,54
DAC, n(%)		3,0 (15,0)	3,0 (12,5)	0,81
Duração dos sintomas no momento da admissão, dias		9,6 ± 4,5	9,4 ± 5,9	0,934
Dados de hospitalização				
Tempo de hospitalização, dias		15,9 ± 10,0	6,0 ± 2,6	<0,001*
Pacientes que utilizaram O ₂ , n(%)		20,0 (100,0)	20,0 (83,3)	0,056
O ₂ máximo utilizado, L/min		11,8 ± 4,8	2,8 ± 2,2	< 0,001*
Tempo de utilização de O ₂ , dias		14,4 ± 10,5	4,1 ± 3,0	< 0,001*
Pacientes que fizeram uso de VNI, n(%)		17,0 (85,0)	10,0 (41,7)	0,003*
Tempo de uso de VNI, dias		8,4 ± 5,1	4,0 ± 2,7	0,007*
Total de pacientes que necessitaram VMI, n(%)		10 (50)	0,0 (0,0)	< 0,001*
Acometimento ≥ 50% em TC de tórax, n(%)		14 (70)	13 (54,2)	0,2
Uso de antimicrobianos, antimicrobiano/paciente		3,0 ± 2,0	1,0 ± 1,0	0,004*
Taxa de complicações, complicação/paciente		3,0 ± 2,0	1,0 ± 1,0	0,002*
Parâmetros clínicos na admissão				
FR, rpm		26,0 ± 7,6	23,9 ± 4,8	0,305
FC, bpm		99,2 ± 29,3	89,6 ± 13,8	0,161
PAS, mmHg		134,0 ± 21,2	131,4 ± 34	0,770
PAD, mmHg		83,1 ± 9,3	79,6 ± 22,2	0,513
SpO ₂ , %		89,2 ± 6,4	91,5 ± 3,8	0,164

Exames laboratoriais na admissão hospitalar

D-Dímero, mg/L	1,4 ± 2,3	1,3 ± 1,3	0,906
PH	7,5 ± 0,0	7,4 ± 0,0	0,343
PaO ₂ , mmHg	65,3 ± 13,3	66,4 ± 12,9	0,790
PaCO ₂ , mmHg	34,2 ± 5,8	35,2 ± 6,7	0,618
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	24,0 ± 2,9	24,3 ± 3	0,706
SatO ₂ , %	91,9 ± 4,5	92 ± 5,9	0,982
Ureia, mg/dL	34,5 ± 12,7	47,3 ± 29,1	0,060
Creatinina, mg/dL	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,5	0,292
Sódio, mEq/L	135,3 ± 3,6	134,3 ± 5,1	0,459
Potássio, mEq/L	4,1 ± 0,6	4,3 ± 0,7	0,283
Hemoglobina, g/dL	13,9 ± 2,1	14,6 ± 1,7	0,233
Leucócitos, células/mm ³	9628,5 ± 8349,5	7655 ± 3765,1	0,304
Linfócitos, células/mm ³	1033,3 ± 549,8	1139,8 ± 448,1	0,483
PCR, mg/dL	14,3 ± 7,8	10,4 ± 8,1	0,126
INR	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,143

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). UTI: Unidade de terapia intensiva; IMC: Índice de massa corpórea; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DAC: Doença arterial coronariana; O₂: Oxigênio; VNI: Ventilação não invasiva; VMI: Ventilação mecânica invasiva; TC: tomografia computadorizada; FR: Frequência respiratória; rpm: respirações por minuto; FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; SpO₂: Saturação periférica de oxigênio; PaO₂: Pressão parcial de oxigênio arterial; PaCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbônico arterial; HCO₃⁻: Concentração de ânion bicarbonato; SatO₂: Saturação arterial de oxigênio; PCR: Proteína C reativa; INR: *International normalized ratio* (Razão normalizada internacional); * Nível de significância, $p < 0,05$.

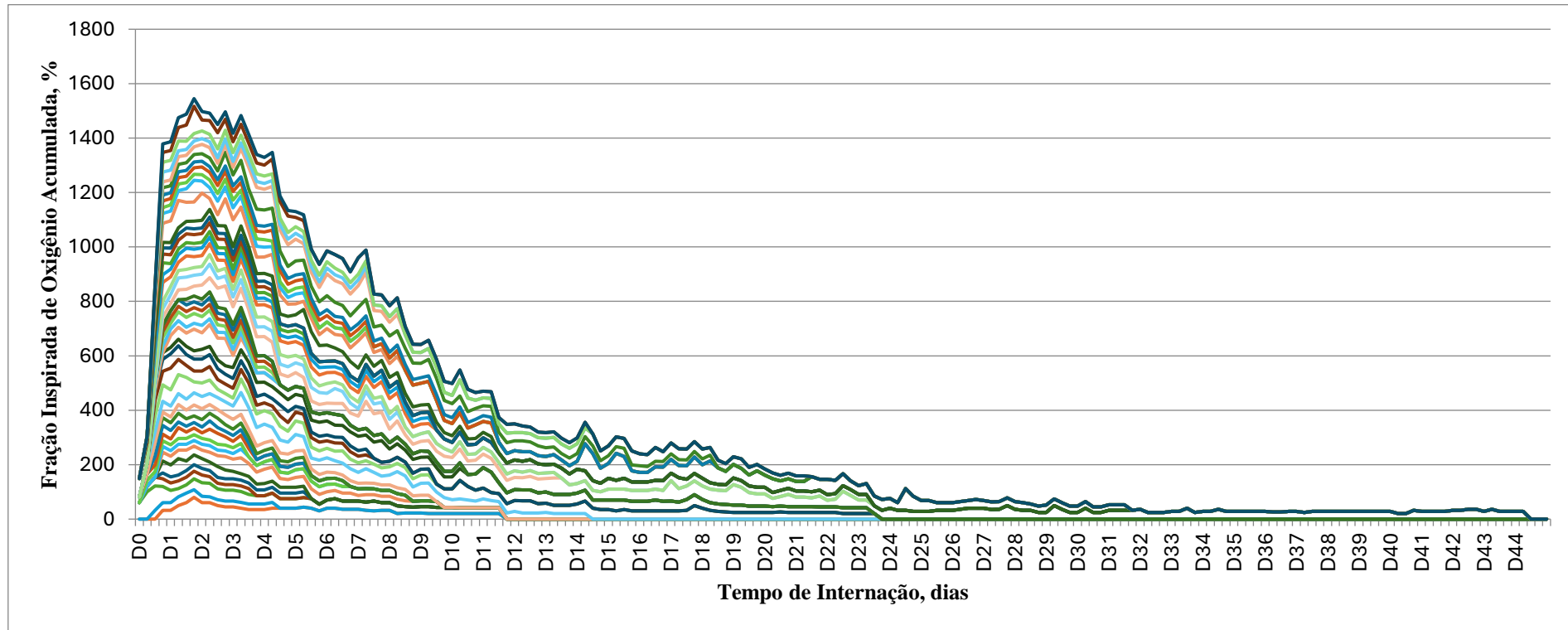


Figura 4: Uso de O_2 por dia de internação hospitalar, gráfico de linhas empilhadas. Valores do eixo Y correspondem à soma das FiO_2 individuais dos pacientes em cada ponto do eixo X.

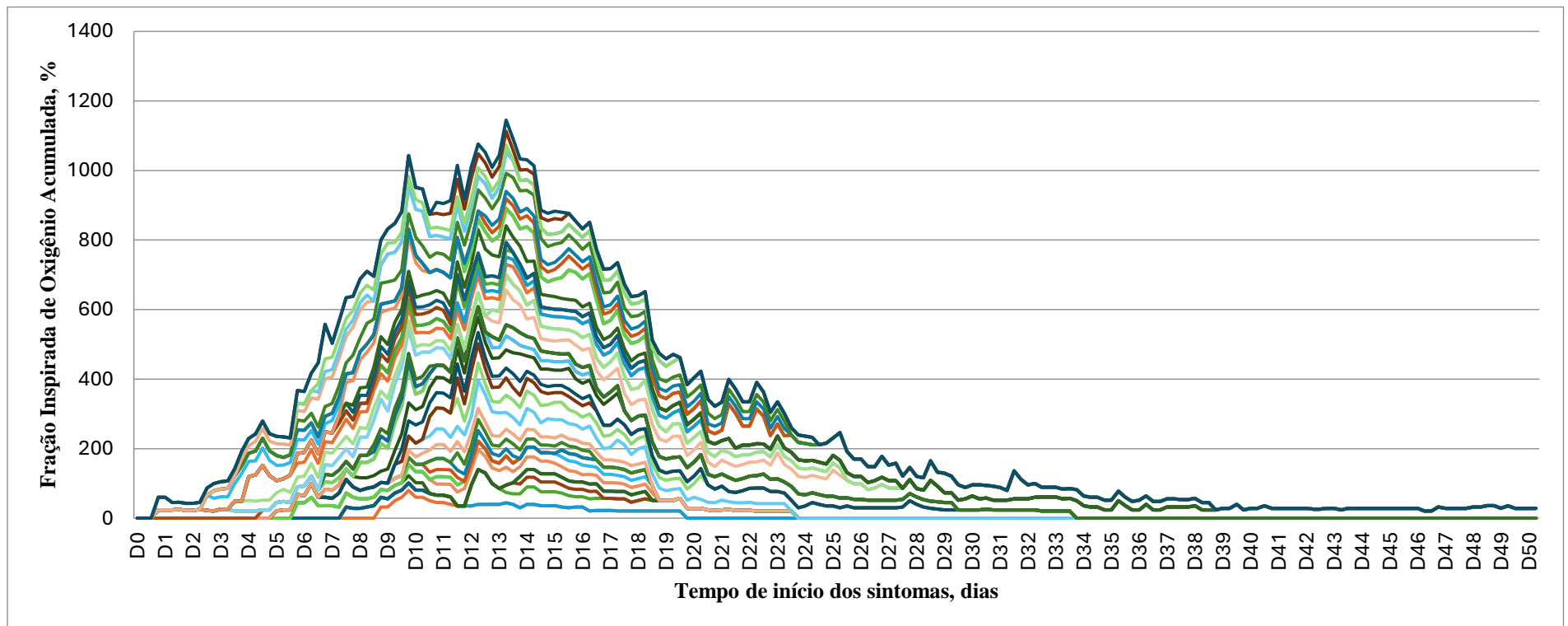


Figura 5: Uso de O₂ por tempo de início dos sintomas, gráfico de linhas empilhadas. Valores do eixo Y correspondem à soma das FiO₂ individuais dos pacientes em cada ponto do eixo X.

As complicações observadas durante a internação são relatadas na Tabela 5. Aproximadamente 41,0% dos pacientes apresentaram SRAG e 30,0% pneumonia bacteriana, sendo estas as complicações mais prevalentes.

Tabela 5: Principais complicações encontradas

Complicações	Pacientes (n = 44)
Síndrome respiratória aguda grave, n(%)	18,0 (40,9)
Pneumonia bacteriana sobreposta, n(%)	13,0 (29,5)
Uso de drogas vasoativas, n(%)	4,0 (9,1)
Lesão renal aguda, n(%)	4,0 (9,1)
Pneumonia associada a ventilação mecânica, n(%)	4,0 (9,1)
Sepse, n(%)	3,0 (6,8)
Tromboembolismo pulmonar, n(%)	1,0 (2,3)
Necessidade de diálise, n(%)	0,0 (0,0)
Infarto agudo de miocárdio (IAM), n(%)	0,0 (0,0)
Trombose venosa profunda, n(%)	0,0 (0,0)
Acidente vascular cerebral, n(%)	0,0 (0,0)
Outras	1,0 ± 1,0

Os valores foram apresentados como média \pm desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%).

4.2. Resultados comparativos de internação e seguimento até um mês após alta

A Figura 6 mostra a comparação entre menor contagem de linfócitos e necessidade de VMI ($p = 0,011$) durante a internação, sendo que tal relação não foi observada nesses pacientes no acompanhamento de um mês após a alta. A partir disso, foi realizada uma regressão logística múltipla, e a contagem de linfócitos esteve independentemente associada à necessidade de VMI (Odds Ratio (OR) = 0,995; IC 95%: 0,991–0,999; $p = 0,026$) quando consideradas outras covariáveis como idade (OR = 1,069; $p = 0,153$), sexo (OR = 0,552; $p = 0,538$) e IMC (OR = 1,256; $p = 0,134$).

Considerando esses achados, realizou-se análise de curva ROC para calcular um ponto de corte para a contagem de linfócitos e os valores de corte que produzem sensibilidade e especificidade ideais são: sensibilidade de 80,0% e especificidade de 61,0%, determinando

contagem de linfócitos ideal $\leq 971,0$ células/mm³ para detectar necessidade de VMI, conforme ilustrado na Figura 7.

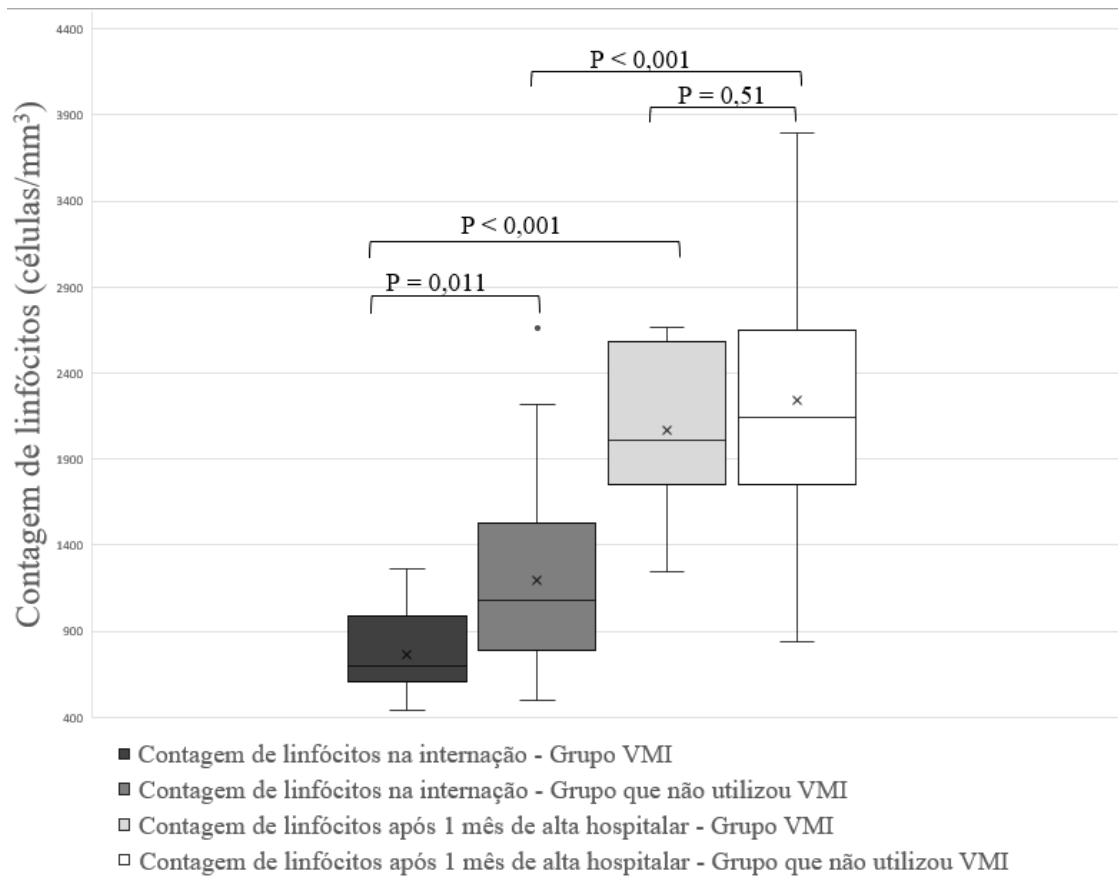


Figura 6: Contagem de linfócitos na admissão e após um mês da alta. Comparação entre a contagem de linfócitos do grupo que necessitou de VMI e do grupo que não necessitou de VMI no momento da admissão e após um mês da alta.

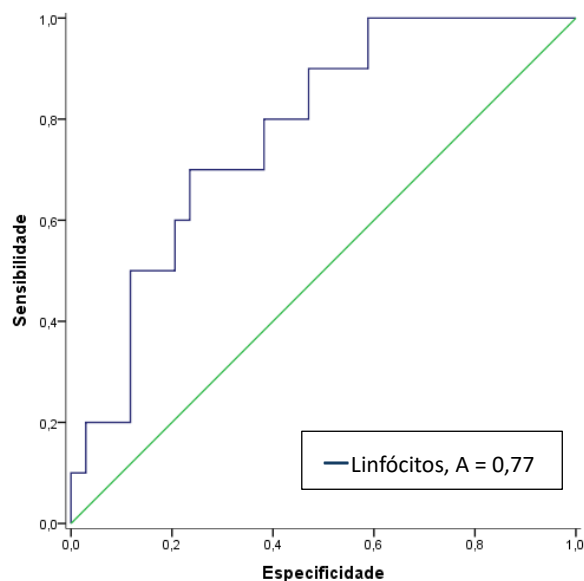


Figura 7: Curva ROC: Contagem de linfócitos. Área sob a curva (AUC) 0,77 [IC: 0,61-0,92; $p = 0,01$], sensibilidade de 80,0% e especificidade de 61,0%, determinando contagem ideal de linfócitos $\leq 971,0$ células/mm³ para detectar necessidade de ventilação mecânica invasiva.

Após a constatação desse ponto de corte e excluídos os três pacientes sem dados de contagem de linfócitos na admissão, os 41 pacientes restantes foram divididos em dois grupos: um com contagem de linfócitos $> 971,0$ células/mm³ e outro com contagem de linfócitos $\leq 971,0$ células/mm³ (Tabela 6). Houve associação significativa entre contagem de linfócitos $\leq 971,0$ células/mm³ e sexo masculino ($p = 0,031$), presença de ageusia ($p = 0,017$) e menores valores de bicarbonato na gasometria arterial nas primeiras 24 horas de internação ($p = 0,042$). Os resultados detalhados estão descritos na Tabela 6.

Após um mês de acompanhamento, os pacientes com contagens de linfócitos $\leq 971,0$ células/mm³ tiveram recuperação completa dos valores de linfócitos (2146,0 [1754,8 - 2511,3] células/mm³), não apresentando diferença significativa daqueles com contagens de linfócitos $> 971,0$ células/mm³.

Tabela 6: Amostra dividida de acordo com a contagem de linfócitos das primeiras 24h de internação

Variáveis	Contagem de linfócitos		p
	$> 971,0$ células/mm ³	$\leq 971,0$ células/mm ³	
	(n = 21)	(n = 20)	
Idade, anos	54,1 ± 16,2	54,6 ± 12,1	0,92
Sexo	Masculino, n(%)	10,0 (22,7)	0,03*
	Feminino, n(%)	11,0 (25)	
IMC, Kg/m ²	31,2 ± 6,6	29,0 ± 3,2	0,21
Comorbidades			
HAS, n(%)	11,0 (25,0)	9,0 (20,5)	0,64
DM2, n(%)	7,0 (15,9)	6,0 (13,6)	0,82
DAC, n(%)	3,0 (6,8)	3,0 (6,8)	0,95
Dados da Hospitalização			
Duração dos sintomas até a admissão, dias	9,9 ± 6,0	8,6 ± 3,7	0,41
Tempo de internação, dias	7,9 ± 6,4	12,6 ± 10,3	0,09
Necessidade de UTI, n(%)	7,0 (15,9)	10,0 (22,7)	0,28
Tempo de internação em UTI, dias	7,6 ± 8,9	11,9 ± 7,0	0,28
Necessidade de VMI, n(%)	2,0 (4,6)	8,0 (18,2)	0,023*
Tempo de VMI, dias	15,5 ± 9,2	9,9 ± 6,1	0,4

Sintomas na admissão, n(%)

Dispneia	19,0 (43,2)	17,0 (38,6)	0,59
Tosse	17,0 (38,6)	17,0 (38,6)	NA
Febre	13,0 (29,6)	14,0 (31,8)	0,56
Ageusia	1,0 (2,3)	7,0 (15,9)	0,017*

Parâmetros clínicos na admissão

FR, rpm	25,0 ± 7,0	25,3 ± 5,7	0,88
FC, bpm	94,7 ± 14,8	93,65 ± 30,0	0,89
PAS, mmHg	133,7 ± 36,7	132,5 ± 20,4	0,90
PAD, mmHg	80,8 ± 22,8	82,0 ± 11,8	0,84
Temperatura, °C	36,7 ± 1,0	36,87 ± 1,0	0,67
SpO ₂ , %	91,0 ± 50,2	89,6 ± 5,5	0,42
Intervalo QT corrigido (Hodges), ms	528,9 ± 48,2	551,5 ± 40,4	0,27
Pelo menos 1 alteração no ECG, n(%)	9,0 (20,5)	4,0 (9,1)	0,25

Exames laboratoriais na admissão hospitalar

PH	7,5 ± 0,1	7,5 ± 0,0	0,74
PaO ₂ , mmHg	64,7 ± 14,1	67,4 ± 12,1	0,53
PaCO ₂ , mmHg	36,2 ± 7,5	33,6 ± 5,2	0,21
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	25,3 ± 3,5	23,3 ± 1,8	0,042*
SatO ₂ , %	91,5 ± 6,4	92,8 ± 3,7	0,45
D-Dímero, mg/L	1,2 ± 1,2	1,2 ± 1,1	0,94
Ureia, mg/dL	44,8 ± 30,1	37,9 ± 18,2	0,39
Creatinina, mg/dL	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,94
Hemoglobina, g/dL	14,2 ± 1,8	14,2 ± 2,1	0,89
Contagem de leucócitos, células/mm ³	10327,1 ± 7888,4	6494,0 ± 3410,5	0,05

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). IMC: Índice de Massa Corpórea; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DAC: Doença arterial coronariana; UTI: Unidade de terapia intensiva; VMI: Ventilação mecânica invasiva; FR: Frequência respiratória; rpm: respirações por minuto; FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; SpO₂: Saturação periférica de oxigênio; ECG: Eletrocardiograma; PaO₂: Pressão parcial de oxigênio arterial; PaCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbônico arterial; HCO₃⁻: Concentração de ânion bicarbonato; SatO₂: Saturação arterial de oxigênio. * Nível de significância, $p < 0,05$.

4.3. Resultados de seguimento até 6 meses

Os dados de seguimento até 6 meses são apresentados nas tabelas e figuras subsequentes.

A Tabela 7 traz os principais resultados de ECG observados, sendo a sobrecarga atrial esquerda e o distúrbio de condução pelo ramo direito as alterações mais encontradas.

Tabela 7: Eletrocardiograma

Variáveis	Internação (n = 22)	1 mês após a alta (n = 40)	3 meses após a alta (n = 24)	6 meses após a alta (n = 10)
Ritmo sinusal	20,0 (91,0)	40,0 (100,0)	24,0 (100,0)	10,0 (100,0)
Frequência cardíaca	87,4 ± 26,0	75,1 ± 13,7	75,1 ± 11,2	67,1 ± 11,0
Extrassístoles atriais, n(%)	0,0 (0,0)	1,0 (2,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Extrassístoles ventriculares, n(%)	0,0 (0,0)	1,0 (2,5)	1,0 (4,2)	0,0 (0,0)
Fibrilação atrial, n(%)	1,0 (4,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Flutter, n(%)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Taquicardia atrial, n(%)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Duração de P, ms	98,1 ± 17,2	100,5 ± 18,3	87,5 ± 37,6	97,0 ± 19,5
Duração de PR, ms	160,0 [135,0-182,7]	160,0 [133,0-207,0]	161,7 ± 22,0	160,0 [145,1-218,3]
Duração de QRS, ms	87,3 ± 20,7	91,7 ± 9,8	100,0 [72,4-107,6]	81,0 ± 13,7
Sobrecarga atrial esquerda, n(%)	6,0 (27,3)	17,0 (42,5)	10,0 (42,0)	4,0 (40,0)
Sobrecarga atrial direita, n(%)	2,0 (9,1)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Bloqueio atrioventricular, n(%)	0,0 (0,0)	1,0 (2,5)	1,0 (4,2)	2,0 (20,0)
Distúrbio de condução pelo ramo direito, n(%)	6,0 (27,3)	10,0 (25)	3,0 (12,5)	3,0 (30,0)
Distúrbio de condução pelo ramo esquerdo, n(%)	2,0 (9,1)	3,0 (7,5)	2,0 (8,3)	2,0 (20,0)
Bloqueio de ramo direito, n(%)	1,0 (4,5)	2,0 (5,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Bloqueio de ramo esquerdo, n(%)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%).

Os resultados dos ecocardiogramas transtorácicos realizados ao longo do seguimento estão apresentados na Tabela 8. Não foram encontradas complicações da função cardiovascular ao longo do seguimento. No entanto nota-se melhora significativa do *strain* global aos 6 meses (Figura 8). A ANOVA de medidas repetidas entre os três momentos

(primeiro, terceiro e sexto mês) não pôde ser realizada, pois não foram encontrados casos o bastante com dados válidos para todas as três medidas. Assim, foram conduzidas análises entre pares comparando apenas os dados de 1 e 6.

Tabela 8: Ecocardiograma - ANOVA de medidas repetidas

Variáveis	1 mês pós-alta (n = 24)	3 meses pós-alta (n = 14)	6 meses pós-alta (n = 14)	p
Diâmetro diastólico de aorta, mm	34,5 ± 3,4	32,3 ± 4,3	34,4 ± 4,1	NA
Diâmetro anteroposterior de AE, mm	40,3 ± 2,8	37,8 ± 4,7	39,5 ± 6,0	0,71
Diâmetro diastólico de VE, mm	46,7 ± 6,1	44,7 ± 7,2	45,5 ± 6,5	0,54
Diâmetro sistólico de VE, mm	29,4 ± 3,8	29,3 ± 6,3	29,9 ± 7,3	0,78
Diâmetro Diastólico de VD, mm	33,7 ± 6,0	35,0 [31,5-38,5]	37,8 ± 8,2	0,11
Espessura diastólica do septo atrioventricular, mm	10,4 ± 2,5	9,0 [5,5-12,5]	9,9 ± 1,9	0,46
PP, mm	9,9 ± 1,7	9,7 ± 1,3	9,3 ± 1,9	0,46
Espessura relativa de VE	0,4 ± 0,2	0,4 [0,4-0,5]	0,5 ± 0,1	0,14
Massa indexada de VE, g/m ²	89,3 ± 19,8	82,0 [69,0-95,0]	76,1 ± 22,7	0,22
Volume de AE Indexado, mL/m ²	29,1 ± 7,4	30,0 [21,0-39,0]	28,9 ± 8,8	0,96
A mitral, cm/s	71,0 ± 23,1	69,8 ± 20,4	69,9 ± 17,3	0,8
E mitral, cm/s	62,6 ± 17,3	71,1 ± 19,4	56,4 ± 16,0	0,17
E/A mitral	0,9 ± 0,4	0,9 [0,4-1,4]	0,8 ± 0,2	0,2
A' mitral, cm/s	7,0 ± 1,7	10,0 [-]	NA	NA
E' mitral, cm/s	7,7 ± 0,7	7,5 ± 1,4	7,1 ± 1,1	0,06
E/E' mitral	7,0 ± 2,8	8,8 ± 3,0	9,6 ± 1,9	0,07
S' mitral, cm/s	9,6 ± 2,5	8,8 ± 1,8	7,3 ± 1,9	0,13
FEVE (Teicholz), %	66,2 ± 7,7	64,1 ± 12,7	63,5 ± 10,8	0,57
Strain longitudinal global, %	-16,2 ± 0,4	-16,4 ± 3,1	-19,3 ± 2,5	0,045*

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). AE: Átrio esquerdo; VE: Ventrículo esquerdo; VD: Ventrículo direito; PP: Espessura da parede posterior na diástole; A mitral: Onda A da valva mitral; E mitral: Onda E da valva mitral; A' mitral: Velocidade de excursão do anel mitral durante a contração atrial; E' mitral: Velocidade diastólica precoce do anel mitral; S' mitral: Velocidade sistólica do anel mitral; FEVE: Fração de ejeção de ventrículo esquerdo; NA: Não avaliável. *Nível de significância, $p < 0,05$.

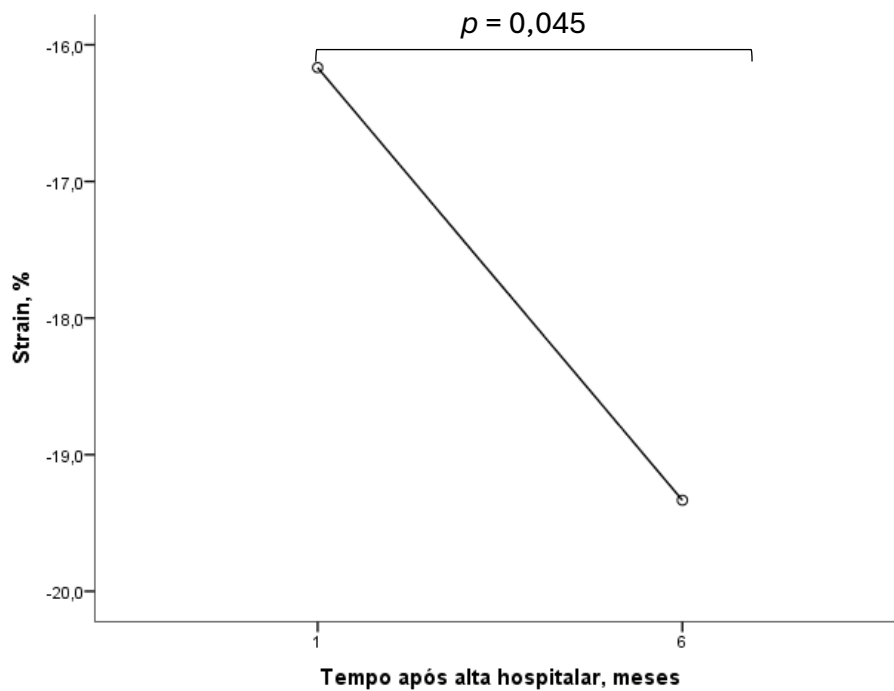


Figura 8: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de *strain* entre o 1º e o 6º mês após alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta no *strain* global [$F(1, 5) = 7,02$; $p = 0,045$].

A Tabela 9 mostra o padrão de tomografia de tórax apresentado pelos pacientes até 6 meses de seguimento. Houve melhora do acometimento tomográfico ao longo do tempo quando considera-se o exame de internação, sendo que 65,9% dos pacientes apresentaram 50% ou mais de acometimento enquanto hospitalizados. Vidro fosco foi a alteração mais encontrada (90,2%) seguida por consolidação pulmonar (80,5%). No entanto, os dados de acompanhamento com 3 e 6 meses foram inconclusivos devido ao baixo número de exames realizados no período decorrente de problemas técnicos no agendamento e realização dos exames.

Ao comparar-se a ocorrência de vidro fosco no primeiro mês após a alta com a necessidade de VMI, uso de VNI e ocorrência de SRAG, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,822$, $p = 0,064$ e $p = 0,572$, respectivamente).

Tabela 9: Tomografia computadorizada de tórax

Acometimento	Internação (n = 41)	1 mês após a alta (n = 24)	3 meses após a alta (n = 5)	6 meses após a alta (n = 9)
Acometimento ≥ 50%, n(%)	27,0 (65,9)	4,0 (16,7)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Outros acometimentos, n(%)				
Vidro fosco	37,0 (90,2)	20,0 (83,3)	4,0 (80,0)	4,0 (44,4)
Consolidação	33,0 (80,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Halo invertido	8,0 (19,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Espessamento septal	4,0 (9,8)	1,0 (4,2)	1,0 (20,0)	1,0 (11,1)
Bronquiectasia de tração	2,0 (4,9)	2,0 (8,3)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Fibrose	1,0 (2,4)	1,0 (4,2)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%).

Em relação ao seguimento espirométrico, conforme mostra a Tabela 10, houve melhora da CVF, VEF₁ e Capacidade Inspiratória (CI). Os pacientes apresentaram melhora significativa da CVF (L e % pred) (Figuras 9 e 10) e do VEF₁ (L e % pred) ao longo dos 6 meses de seguimento (Figuras 11 e 12), assim como a CI (Figura 13). Em relação a CVL (L e % pred), nota-se melhora significativa com 3 e 6 meses, conforme expresso nas Figuras 14 e 15.

Outro resultado encontrado foi com relação aos pacientes com padrão ventilatório restritivo. Sendo que este foi mais prevalente em todas as fases do estudo (com 58,8%, 64,0% e 54,1% com 1, 3 e 6 meses, respectivamente) quando comparado a distúrbios obstrutivos (11,8%, 8,0% e 8,3% no primeiro, terceiro e sexto mês, respectivamente). Observou-se também uma associação significativa entre padrão ventilatório restritivo em espirometria de um mês após a alta e o diagnóstico de SRAG na internação assim como com os pacientes que fizeram uso de VNI ($p = 0,017$ e $p = 0,026$, respectivamente), mas não houve associação significativa com aqueles que utilizaram maiores doses de oxigênio e VMI ($p = 0,42$ e $p = 0,11$, respectivamente).

Tabela 10: Espirometria – ANOVA de Medidas Repetidas

Variáveis	1 mês pós-alta (n = 34)	3 meses pós alta (n = 25)	6 meses pós-alta (n = 24)	p
CVF, L	2,4 ± 0,9	2,6 ± 0,9	2,6 ± 0,9	0,005*
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,132	<i>p</i> = 0,013*	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,007*	
CVF %pred, %	67,7 ± 17,9	70,5 ± 16,1	73,2 ± 15,6	0,011*
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,27	<i>p</i> = 0,027*	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,01*	
VEF ₁ , L	2,0 ± 0,8	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,8	0,021*
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,221	<i>p</i> = 0,048*	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,072	
VEF ₁ %pred, %	67,6 ± 19,6	70,4 ± 19,2	72,3 ± 19,5	0,015*
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,197	<i>p</i> = 0,04*	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,14	
VEF ₁ /CVF	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,0 ± 1,0	0,37
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,63	<i>p</i> = 0,76	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,73	
VEF ₁ /CVF %pred, %	99,9 ± 16,3	98,8 ± 14,4	95,8 ± 16,2	0,62
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,57	<i>p</i> = 0,12	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,33	
PFE, L/s	5,5 ± 2,2	6,0 ± 2,4	6,0 ± 2,5	0,08
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,26	<i>p</i> = 0,16	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,99	
PFE %pred, %	66,0 ± 23,5	69,9 ± 22,2	70,7 ± 22,9	0,26
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,48	<i>p</i> = 0,45	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,99	
FEF25-75%, L/s	2,3 ± 1,0	2,3 ± 0,9	2,3 ± 1,0	0,97
1 mês após alta		<i>p</i> = 1,0	<i>p</i> = 0,99	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,99	
FEF25-75% % pred, %	80,5 ± 27,7	82,1 ± 28,3	81,7 ± 29,3	0,83
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,95	<i>p</i> = 0,99	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,99	

CVL, L	2,5 ± 0,8	2,8 ± 1,0	2,9 ± 1,0	0,002*
1 mês após alta		$p = 0,03^*$	$p = 0,005^*$	
3 meses após alta			$p = 0,19$	
CVL %pred, %	71,3 ± 17,3	77,9 ± 16,1	80,1 ± 15,4	0,001*
1 mês após alta		$p = 0,022^*$	$p = 0,004^*$	
3 meses após alta			$p = 0,21$	
CI, L	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,8	2,4 ± 0,8	0,001*
1 mês após alta		$p = 0,04^*$	$p = 0,005^*$	
3 meses após alta			$p = 0,05^*$	
VRE, L	0,4 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,5 ± 0,3	0,14
1 mês após alta		$p = 0,31$	$p = 0,66$	
3 meses após alta			$p = 0,35$	

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). CVF: Capacidade vital forçada; CVF %pred: Porcentagem do predito da CVF; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁ % pred: Porcentagem do predito do VEF₁; PFE: Pico de fluxo expiratório; PFE %pred: Porcentagem do predito do PFE; FEF25-75%: Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF; FEF 25-75% %pred: Porcentagem do predito do FEF25-75%; CVL: Capacidade vital lenta; CVL %pred: Porcentagem do predito da CVL; CI: Capacidade inspiratória; VRE: Volume de reserva expiratória. * Nível de significância, $p < 0,05$.

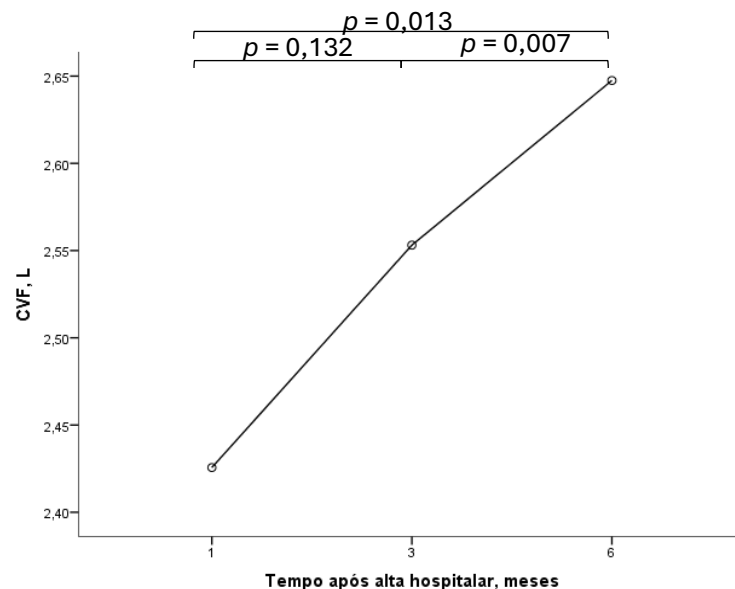


Figura 9: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de CVF entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta na CVF [$F(1,2, 18,6) = 8,8; p = 0,05$] com diferença significativa entre o 1º e o 6º ($p = 0,013$) e o 3º e o 6º mês ($p = 0,007$) após alta, mas não entre o 1º e o 3º mês ($p = 0,132$).

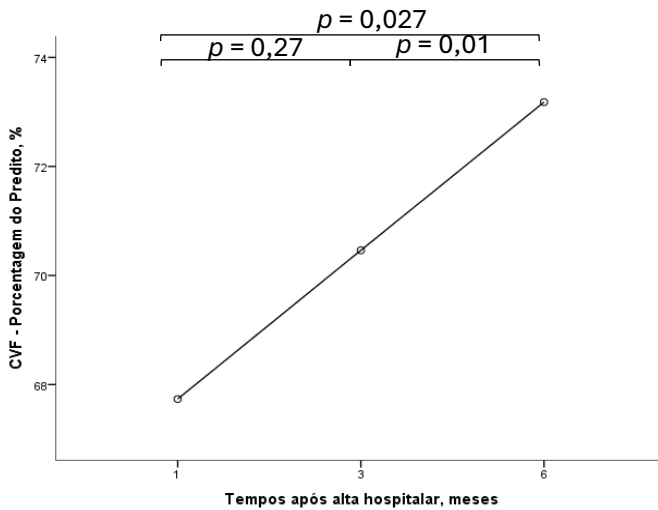


Figura 10: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias da Porcentagem de CVF entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta sobre a Porcentagem do Preditado na CVF [$F(1,3, 19,1) = 7$; $p = 0,011$] com diferença significativa entre o 1º e o 6º ($p = 0,027$) e o 3º e o 6º meses ($p = 0,01$) após alta, mas não entre o 1º e o 3º mês ($p = 0,27$).

Figura 11: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de VEF₁ entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta sobre o VEF₁ [$F(1,3, 19,2) = 5,7$; $p = 0,021$] com diferença entre o 1º e o 6º mês ($p = 0,048$) após alta, mas não entre o 1º e o 3º mês ($p = 0,221$) nem entre o 3º e o 6º mês ($p = 0,072$).

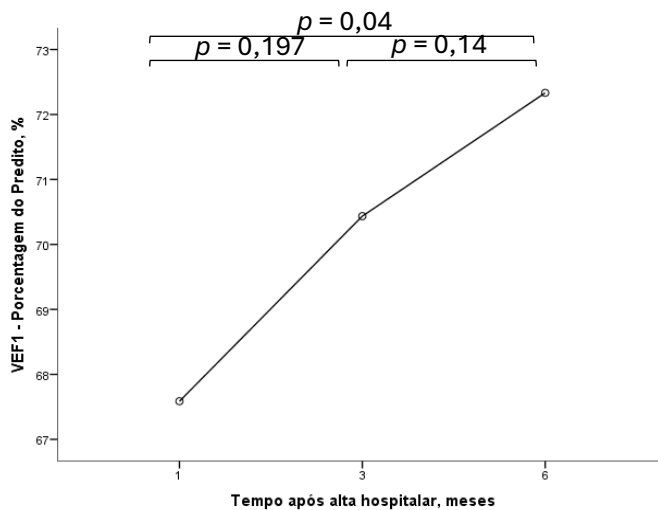
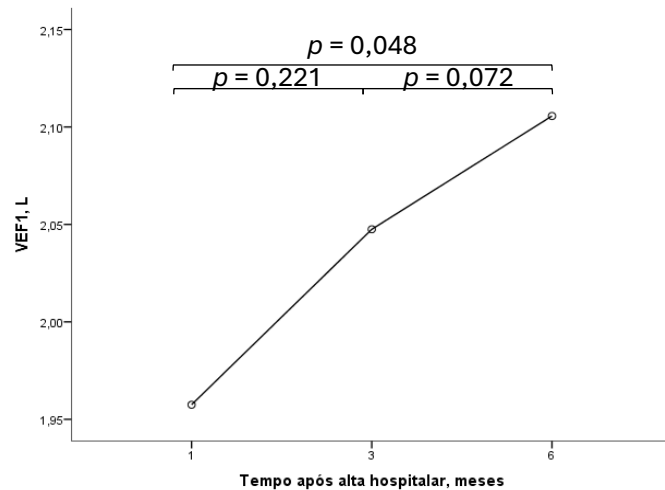


Figura 12: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias da Porcentagem do VEF₁ entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta sobre a Porcentagem do Preditado na VEF₁ [$F(1,4, 21,4) = 5,91$; $p = 0,015$] com diferença entre o 1º e o 6º mês ($p = 0,04$) após a alta mas não entre o 1º e o 3º mês ($p = 0,197$) nem entre o 3º e o 6º mês ($p = 0,14$).

Figura 13: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de CI entre 1,3 e 6 meses de alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta sobre a CI [$F(1,6, 24,2) = 11; 0,001$] havendo diferença entre o 1º e 3º mês ($p = 0,04$), entre o 1º e 6º mês ($p = 0,005$) e entre o 3º e 6º mês ($p = 0,05$).

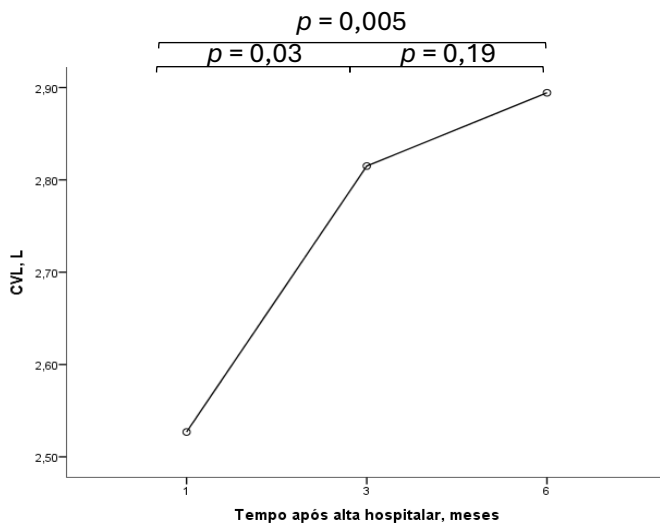
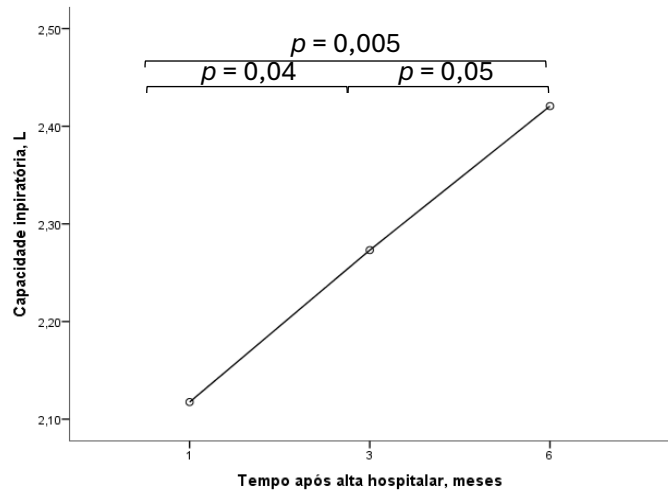
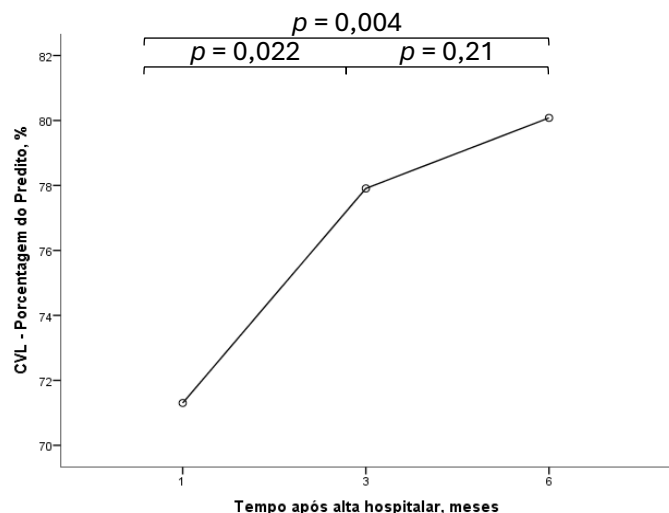


Figura 14: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de CVL entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta sobre a CVL [$F(1,2, 19) = 11,2; p = 0,002$] com diferença entre o 1º e o 3º mês ($p = 0,03$) e entre o 1º e o 6º mês ($p = 0,005$) após alta, mas não entre o 3º e o 6º mês ($p = 0,19$).

Figura 15: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias da Porcentagem de CVL entre 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta sobre a Porcentagem do Predito na CVL [$F(1,4, 21,1) = 11,5; p = 0,001$] havendo diferença entre o 1º e o 3º ($p = 0,022$) e o 1º e o 6º mês ($p = 0,004$) após alta, mas não entre o 3º e o 6º mês ($p = 0,21$).



Os resultados do teste de caminhada de 6 minutos estão apresentados na Tabela 11. Houve melhora significativa na escala Borg pós teste entre o primeiro e sexto mês, conforme mostra a Figura 16.

Os dados apresentaram tendência de redução da FC de repouso ao longo do tempo, com diferença significativa ao comparar as médias entre o primeiro e o sexto mês após a alta ($p = 0,037$), porém não houve diferença entre as médias ao comparar os valores de FC após o TC6 ($p = 0,95$). Também não houve diferença estatística entre os valores totais de distância percorrida (em metros e porcentagem, com $p = 0,67$ e $p = 0,11$, respectivamente), porém houve uma tendência de melhora ao longo do tempo quando observa-se as porcentagens de distância em relação ao valor predito.

Apenas três pacientes apresentaram queda de $SpO_2 \geq 4\%$ durante os testes, 2 pacientes na avaliação de 3 meses e 1 na avaliação de 6 meses. E apenas um paciente ainda fazia uso de oxigênio suplementar após 1 mês de alta.

Tabela 11: Teste de Caminhada de 6 Minutos - ANOVA de medidas repetidas

Variáveis	1 mês pós-alta (n = 36)	3 meses pós-alta (n = 26)	6 meses pós-alta (n = 23)	p
Distância percorrida, m	433,4 ± 152,0	465,1 ± 80,8	461,5 ± 140	0,67
1 mês pós-alta		$p = 0,74$	$p = 0,91$	
3 meses pós-alta			$p = 0,99$	
Distância percorrida, % pred	42,8 ± 18,2	49,1 ± 17,0	52,5 ± 19,7	0,11
1 mês pós-alta		$p = 0,56$	$p = 0,2$	
3 meses pós-alta			$p = 0,28$	
FC em repouso, bpm	78,3 ± 11,6	75,9 ± 15,3	71,7 ± 10,1	0,12
1 mês pós-alta		$p = 0,71$	$p = 0,037^*$	
3 meses pós-alta			$p = 0,64$	
FC em repouso, % FC máx	46,3 ± 7,1	44,9 ± 9,5	42,3 ± 5,7	0,11
1 mês pós-alta		$p = 0,72$	$p = 0,04^*$	
3 meses pós-alta			$p = 0,61$	
FC pico, bpm	96,2 ± 13,4	98,1 ± 21,8	98,3 ± 23,7	0,95
1 mês pós-alta		$p = 0,98$	$p = 0,99$	
3 meses pós-alta			$p = 1,0$	
FC pico, % FC máx	56,3 ± 8,1	57,7 ± 14,3	57,4 ± 12,5	0,94
1 mês pós-alta		$p = 0,97$	$p = 0,99$	
3 meses pós-alta			$p = 1,0$	
PAS em repouso, mmHg	134,3 ± 15,5	142,3 ± 24,8	138,1 ± 25,5	0,43
1 mês pós-alta		$p = 0,4$	$p = 0,94$	
3 meses pós-alta			$p = 0,81$	

PAS pico, mmHg	141,4 ± 12,1	145,2 ± 14,8	143,5 ± 16,7	0,68
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 0,67	<i>p</i> = 0,96	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,97	
PAD em repouso, mmHg	84,7 ± 10,2	85,5 ± 9,7	88,9 ± 7,3	0,38
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 0,99	<i>p</i> = 0,55	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,51	
PAD pico, mmHg	82,3 ± 9,4	88,4 ± 9,1	92,2 ± 9,5	0,51
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 1	<i>p</i> = 0,21	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,09	
SpO ₂ em repouso, %	95,8 ± 1,5	96,1 ± 1,7	97,1 ± 1,8	0,1
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 0,95	<i>p</i> = 0,19	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,1	
SpO ₂ pico, %	96,2 ± 1,4	96,5 ± 3,3	96,9 ± 1,6	0,77
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 0,99	<i>p</i> = 0,63	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,97	
Borg dispneia em repouso	0,0 (0,0)	0,38 ± 0,6	0,15 ± 0,5	0,12
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 0,15	<i>p</i> = 0,71	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,62	
Borg dispneia no 3 minuto	2,3 ± 2,4	1,3 ± 1,4	1,4 ± 1,8	0,11
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 0,15	<i>p</i> = 0,33	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,98	
Borg dispneia pico	3,8 ± 2,8	2,3 ± 1,6	1,6 ± 2,1	0,007*
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 0,11	<i>p</i> = 0,03*	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,54	
Borg fadiga em repouso	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,1 ± 0,3	0,34
1 mês pós-alta		NA	<i>p</i> = 0,71	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,71	
Borg fadiga no 3 minuto	2,3 ± 2,5	0,8 ± 1,3	0,8 ± 1,3	0,06
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 0,12	<i>p</i> = 0,28	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 1,0	
Borg fadiga pico	2,1 ± 3,0	1,5 ± 1,9	1,2 ± 2,1	0,55
1 mês pós-alta		<i>p</i> = 0,8	<i>p</i> = 0,75	
3 meses pós-alta			<i>p</i> = 0,98	

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). % pred: porcentagem do predito; FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; % FC máx: porcentagem da FC máxima; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica, SpO₂: Saturação periférica de oxigênio. *Nível de significância, *p* < 0,05.

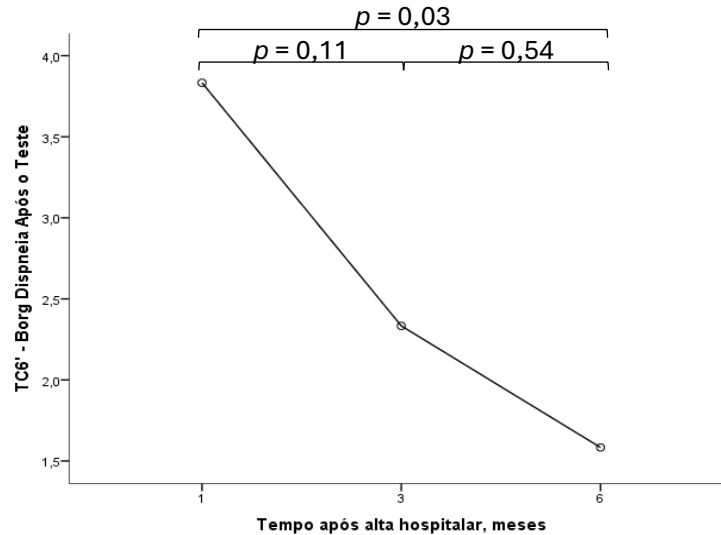


Figura 16: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias da Escala de Borg de Dispneia após o TC6 com 1, 3 e 6 meses de alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta no Borg de dispneia após o TC6 [$F(2, 22) = 6,28$; $p = 0,007$] com diferença estatisticamente significativa entre o 1º e 6º mês ($p = 0,03$) após a alta, mas não entre o 1º e o 3º mês ($p = 0,11$), nem entre o 3º e 6º mês ($p = 0,54$).

Os resultados da análise da qualidade de vida pelo SF-36 e do questionário de dispneia (*mMRC*) estão apresentados nas Tabelas 12 e 13, respectivamente. Observou-se melhora significativa na limitação por aspectos físicos entre o primeiro e terceiro mês (Figura 17) e pequena alteração entre os valores relatados de dispneia entre as diferentes avaliações, mas com tendência a melhora entre as etapas, com cerca de 30,0% dos pacientes relatando grau de dispneia ≥ 2 no primeiro mês após a alta (apenas 16% apresentaram pontuações ≥ 3), caindo para 4,5% no sexto mês. Não foi possível realizar análise comparativa das médias devido aos valores de 6 meses serem praticamente constantes, com apenas um participante apresentando *mMRC* ≥ 2 .

Tabela 12: Questionário de Qualidade de Vida SF-36 - ANOVA de medidas repetidas

Variáveis	1 mês pós alta (n = 38)	3 meses pós-alta (n = 24)	6 meses pós alta (n = 23)	<i>p</i>
Capacidade funcional	64,0 ± 29,6	67,3 ± 25,3	71,3 ± 23,6	0,64
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,92	<i>p</i> = 0,83	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,94	
Limitação por aspectos físicos	20,0 ± 25,4	56,7 ± 48,6	55,0 ± 46,5	0,02*
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,03*	<i>p</i> = 0,06	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,99	
Dor	71,3 ± 17,1	62,9 ± 20,8	64,3 ± 22,1	0,22
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,18	<i>p</i> = 0,56	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,99	
Estado geral de saúde	70,4 ± 17,3	68,6 ± 13,8	68,0 ± 21,0	0,9
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,98	<i>p</i> = 0,97	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,99	
Vitalidade	65,0 ± 22,6	75,3 ± 13,9	71,0 ± 21,8	0,23
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,09	<i>p</i> = 0,73	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,9	
Aspectos sociais	75,0 ± 23,1	74,2 ± 18,6	78,3 ± 26,5	0,85
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,99	<i>p</i> = 0,98	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,93	
Limitação por aspectos emocionais	40,0 ± 47,5	62,2 ± 45,2	60,0 ± 47,5	0,26
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,54	<i>p</i> = 0,51	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,99	
Saúde mental	70,1 ± 18,9	74,9 ± 15,3	74,9 ± 19,0	0,22
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,22	<i>p</i> = 0,47	
3 meses após alta			<i>p</i> = 1,0	
Média da qualidade de vida	63,8 ± 18,3	72,6 ± 16,5	70,3 ± 22,0	0,2
1 mês após alta		<i>p</i> = 0,09	<i>p</i> = 0,58	
3 meses após alta			<i>p</i> = 0,96	

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). *Nível de significância, *p* < 0,05.

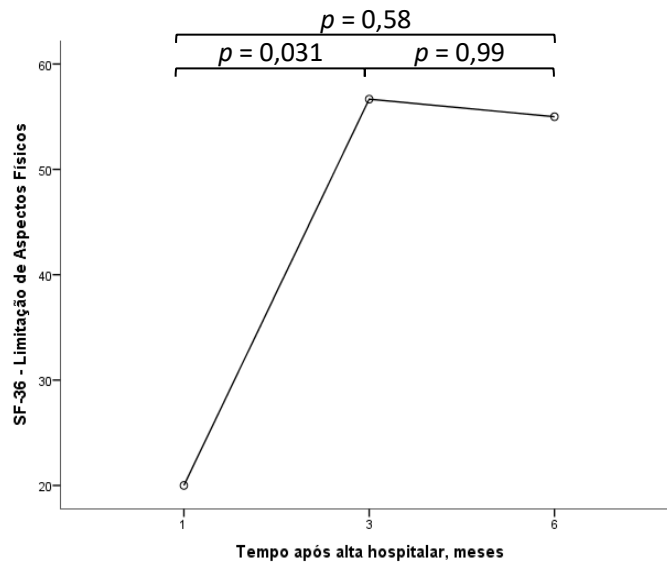


Figura 17: ANOVA de medidas repetidas comparando as médias de Limitação por Aspectos Físicos da Escala SF-36 de Qualidade de Vida entre 1, 3 e 6 meses após alta hospitalar. Houve efeito do tempo após a alta na Limitação por Aspectos Físicos [$F(2, 28) = 4,8; p = 0,02$] com diferença estatisticamente significativa entre o 1º e o 3º mês após a alta ($p = 0,031$), mas não entre o 3º e o 6º mês ($p = 0,99$) nem entre o 1º e o 6º mês ($p = 0,58$).

Tabela 13: Escala Modificada de Dispneia - Medical Research Council (*mMRC*)

Variáveis	1 mês após a alta	3 meses após a alta	6 meses após a alta
	(n = 38)	(n = 25)	(n = 22)
<i>mMRC</i>	1,3 ± 1,1	1,0 [0,3-1,6]	0,0 [0,0-1,0]
<i>mMRC</i> ≥ 2, n(%)	11,0 (28,9)	4,0 (16,0)	1,0 (4,5)

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). *mMRC*: Escala Modificada de Dispneia - Medical Research Council.

4.3.1. Análise estratificada pelo *mMRC* e *Strain* global

As Tabelas 14 e 15 apresentam os pacientes divididos em grupos de acordo com o *mMRC* (*mMRC* < 2 e *mMRC* ≥ 2) e o *Strain* (normal ≤ -17,0% e alterado > -17,0%), respectivamente. Ao analisar a Tabela 14, observou-se que os pacientes com *mMRC* ≥ 2 apresentaram pior desempenho funcional e qualidade de vida nos três momentos avaliados (1, 3 e 6 meses após a alta hospitalar). Verificou-se maiores escores na escala de Borg no TC6 aos 3 minutos e de

pico no primeiro mês ($p = 0,001$ e $p = 0,04$, respectivamente), apesar de não haver diferença estatística entre as distâncias (m e %).

Esses pacientes também apresentaram diferença estatisticamente significativa entre as médias do SF-36 no primeiro e terceiro mês após a alta hospitalar ($p < 0,001$ e $p = 0,01$, respectivamente). Além disso, foram identificadas diferenças significativas em diversos domínios do SF-36 nesses dois momentos, com os pacientes com $mMRC \geq 2$ sempre apresentando scores mais baixos, mesmo nos domínios onde não houve diferença estatística (vide Tabela 14 para mais detalhes).

No primeiro mês, o $mMRC \geq 2$ também esteve associada a menor VEF_1 ($p = 0,04$) e menor VRE ($p < 0,001$). Já no seguimento de 6 meses, as comparações não puderam ser avaliadas devido ao pequeno número de pacientes com $mMRC \geq 2$ (apenas um participante).

Em relação à Tabela 15, pacientes com *strain* longitudinal global alterado ($> -17\%$) apresentaram, como esperado, sinais de disfunção ventricular esquerda, com prolongamento de QT corrigido ($p < 0,01$ no primeiro mês), menor E' mitral ($p < 0,001$ no primeiro mês) e menor FEVE ($p = 0,001$ no terceiro mês). Houve maior prevalência de distúrbios ventilatórios restritivos ($p = 0,035$) com diferenças significativas nos valores percentuais de CVF, VEF_1 e CVL no mesmo período ($p = 0,03$, $p = 0,04$ e $p = 0,03$, respectivamente), embora o $mMRC$ não tenha diferido significativamente entre os grupos com *strain* normal e alterado. Pacientes com *strain* $> -17\%$ apresentaram pior qualidade de vida aos 6 meses ($p = 0,02$), especialmente com relação aos aspectos físicos e emocionais.

Tabela 14: Comparação entre os valores de *mMRC* com 1, 3 e 6 meses após alta hospitalar

Variáveis	1 mês após a alta (n = 38)			3 meses após a alta (n = 25)			6 meses após a alta (n = 22)			
	<i>mMRC</i> < 2 (n=27)	<i>mMRC</i> ≥ 2 (n=11)	<i>p</i>	<i>mMRC</i> < 2 (n=21)	<i>mMRC</i> ≥ 2 (n=4)	<i>p</i>	<i>mMRC</i> < 2 (n=21)	<i>mMRC</i> ≥ 2 (n=1)	<i>p</i>	
Dados de hospitalização										
Sexo	Masculino, n(%)	22,0 (81,5)	5,0 (45,5)	0,026*	14,0 (66,7)	3,0 (75,0)	0,74	12,0 (57,1)	1,0 (100,0)	0,39
	Feminino, n(%)	5,0 (18,5)	6,0 (54,5)		7,0 (33,3)	1,0 (25,0)		9,0 (42,9)	0,0 (0,0)	
IMC, Kg/m ²		30,3 ± 3,5	31,3 ± 6,5	0,55	30,6 ± 4,6	32,3 ± 10,2	0,59	31,3 ± 5,4	31,8 ± 0,0	NA
HAS, n(%)		16,0 (59,3)	3,0 (27,3)	0,07	13,0 (61,9)	1,0 (25,0)	0,17	11,0 (52,4)	1,0 (100,0)	0,35
DM2, n(%)		9,0 (33,3)	2,0 (18,2)	0,35	6,0 (28,6)	1,0 (25,0)	0,88	7,0 (33,3)	1,0 (100,0)	0,18
Tempo de hospitalização, dias		10,7 ± 7,6	13,1 ± 11,6	0,46	13,5 ± 10,4	9,0 ± 1,2	0,4	13,0 ± 11,0	8,0 ± 0,0	NA
Pacientes que precisaram de UTI, n(%)		12,0 (44,4)	6,0 (54,5)	0,57	14,0 (66,7)	2,0 (50,0)	0,52	12,0 (57,1)	0,0 (0,0)	0,26
Tempo de internação em UTI, dias		10,9 ± 7,0	9,7 ± 8,9	0,75	10,5 ± 7,9	3,5 ± 0,7	0,25	12,0 ± 8,0	0,0	NA
Pacientes que necessitaram VMI, n(%)		7,0 (25,9)	3,0 (27,3)	0,93	7,0 (33,3)	0,0 (0,0)	0,17	7,0 (33,3)	0,0 (0,0)	0,48
Tempo de VMI, dias		9,7 ± 5,9	13,3 ± 8,3	0,45	12,0 ± 7,0	0,0	NA	12,0 ± 7,0	0,0	NA
Pacientes que fizeram uso de VNI, n(%)		19,0 (70,4)	6,0 (54,5)	0,35	17,0 (81,0)	1,0 (25,0)	0,022*	16,0 (72,2)	0,0	0,09
Tempo de VNI, dias		6,9 ± 4,8	7,2 ± 6,0	0,91	8,0 ± 6,0	7,0 ± 0,0	NA	7,0 ± 6,0	0,0	NA
Duração dos sintomas no momento da admissão, dias		8,5 ± 3,4	9,0 ± 3,8	0,68	9,0 ± 2,7	8,8 ± 5,9	0,94	8,0 ± 3,0	11,0 ± 0,0	NA
Eletrcardiograma										
FC no ECG, bpm		75,6 ± 15,4	75,0 ± 11,0	0,91	74,6 ± 12,4	79,3 ± 11,1	0,51	66,9 ± 12,3	71,0 ± 0,0	NA
Sobrecarga atrial esquerda, n(%)		9,0 (33,3)	5,0 (45,5)	0,66	6,0 (28,6)	2,0 (50,0)	0,89	3,0 (14,3)	1,0 (100,0)	0,24
RR, s		0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,91	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,77	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,0	NA
Intervalo QT corrigido (Bazett), ms		444,5 ± 52,7	443,4 ± 40,3	0,95	449,9 ± 43,8	449,2 ± 52,1	0,98	486,4 ± 119,4	436,4 ± 0,0	NA
Intervalo QT corrigido (Hodges), ms		426,4 ± 39,9	426,3 ± 29,8	0,99	431,7 ± 39,3	433,7 ± 36,6	0,93	432 ± 22,4	419,3 ± 0,0	NA
Distúrbio repolarização, n(%)		12,0 (44,4)	4,0 (36,4)	0,45	6,0 (28,6)	3,0 (75,0)	0,31	2,0 (9,5)	1,0 (100,0)	NA
Ao menos um distúrbio no ECG, n(%)		17,0 (63,0)	8,0 (72,7)	0,91	9,0 (42,9)	3,0 (75,0)	0,83	4,0 (19,0)	1,0 (100,0)	0,41

Ecocardiograma									
Diâmetro diastólico de VE, mm	44,6 ± 3,5	51,0 ± 4,7	0,002*	44,4 ± 7,1	53,0 ± 8,5	0,16	45,4 ± 3,6	61,0 ± 0,0	NA
Diâmetro sistólico de VE, mm	53,6 ± 99,2	31,6 ± 6,6	0,57	29,3 ± 5,1	35,0 ± 14,1	0,67	28,0 ± 4,1	49,0 ± 0,0	NA
Espessura diastólica do septo interventricular, mm	11,4 ± 2,8	8,6 ± 1	0,004*	10,6 ± 2,1	10,5 ± 2,1	0,97	9,1 ± 1,5	13,0 ± 0,0	NA
Espessura relativa de VE, mm	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,005*	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,32	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,0	NA
Massa indexada de VE, g/m ²	97,9 ± 20,4	85,1 ± 8,7	0,07	95,0 ± 35,2	99,5 ± 36,1	0,87	72,2 ± 17,6	150,0 ± 0,0	NA
Volume AE indexado, mL/m ²	28,6 ± 8,5	27,0 ± 5,4	0,67	32,8 ± 15,0	29,5 ± 17,7	0,79	23,9 ± 9,2	40,0 ± 0,0	NA
A mitral, cm/s	79,2 ± 24,5	73,6 ± 24,4	0,67	72,5 ± 21,8	84,0 ± 0,0	NA	77,2 ± 16,2	37,0 ± 0,0	NA
E mitral, cm/s	63,1 ± 21,9	70,1 ± 15,1	0,45	71,8 ± 18,9	100,0 ± 0,0	NA	55,8 ± 13,5	89,0 ± 0,0	NA
Relação E/A mitral	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,5	0,34	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,0	NA	0,7 ± 0,2	2,4 ± 0,0	NA
E' mitral, cm/s	7,8 ± 2,2	7,0 ± 2,0	0,5	7,4 ± 1,6	8,0 ± 0,0	NA	7,3 ± 1,7	7,0 ± 0,0	NA
E/E' mitral	8,1 ± 4,4	9,0 ± 1,8	0,59	8,8 ± 2,4	14,3 ± 0,0	NA	8,6 ± 2,0	13,0 ± 0,0	NA
S' mitral, cm/s	9,5 ± 2,5	8,0 ± 1,2	0,21	8,2 ± 1,7	12,0 ± 0,0	NA	7,7 ± 1,6	5,0 ± 0,0	NA
FEVE (Teicholz), %	68,4 ± 7,1	67,7 ± 11,6	0,88	64,4 ± 10,7	56 ± 29,7	0,76	67,7 ± 10,4	40,0 ± 0,0	NA
Strain global, %	-16,8 ± 1,8	-16,0 ± 1,0	0,5	-15,6 ± 3,5	-18,0 ± 0,0	NA	-17,4 ± 3,2	-10,0 ± 0,0	NA
Teste de Caminhada de 6 minutos									
Distância percorrida, m	455,4 ± 127,5	385,7 ± 88,0	0,14	446,7 ± 81,6	407,6 ± 86,4	0,4	456,8 ± 118,0	425,0 ± 0,0	NA
Porcentagem da distância percorrida predita, %	129,0 ± 35,7	140,2 ± 71,4	0,56	144,2 ± 54,2	113,6 ± 33,0	0,294	154,7 ± 51,4	99,6 ± 0,0	NA
Borg de dispneia pré-TC6	0,1 ± 0,6	1,1 ± 1,8	0,15	0,3 ± 0,7	2,8 ± 3,6	0,27	0,2 ± 0,7	2,0 ± 0,0	NA
Borg de dispneia no 3º minuto	1,6 ± 2,0	4,0 ± 2,9	0,01*	0,9 ± 1,1	3,9 ± 3,5	0,19	1,2 ± 1,7	4,0 ± 0,0	NA
Borg de dispneia pós-TC6	2,5 ± 2,1	4,4 ± 2,5	0,04*	1,8 ± 1,7	4,8 ± 4,1	0,02*	1,6 ± 2,1	5,0 ± 0,0	NA
SF-36									
Capacidade funcional	80,0 [67,5-92,5]	45,9 ± 18,5	0,001*	70,5 ± 23,1	35,0 ± 21,2	0,01*	74,0 ± 22,2	55,0 ± 0,0	NA
Limitação por aspectos físicos	25,0 [0,0-75,0]	0,0 [0,0 -25,0]	0,004*	100,0 [62,5-100,0]	0,0	<0,001*	67,9 ± 41,2	0,0	NA
Dor	74,0 [60,0-88,0]	64,0 ± 22,5	0,26	64,1 ± 18,3	51,8 ± 12,5	0,22	60,1 ± 21,4	74,0 ± 0,0	NA
Estado geral de saúde	72,0 [52,0-92,0]	59,6 ± 22,1	0,15	68,8 ± 15,6	43,0 ± 29,4	0,02*	68,3 ± 21,2	62,0 ± 0,0	NA
Vitalidade	75,0 [70,0-80,0]	40,5 ± 24,1	<0,001*	74,5 ± 19,6	41,3 ± 22,1	0,006*	73,1 ± 18,1	80,0 ± 0,0	NA
Aspectos sociais	75,0 [56,3-93,8]	62,5 ± 23,7	0,14	75,0 [56,3-93,7]	71,9 ± 31,3	0,61	80,4 ± 26,7	62,5 ± 0,0	NA
Limitação por aspectos emocionais	33,3 [0,0-100,0]	0,0 (0,0)	0,04*	100,0 [66,7-100,0]	0,0 [0,0-25,0]	<0,001*	71,4 ± 41,2	0,0	NA
Saúde mental	80,0 [72,0-88,0]	50,5 ± 22,0	0,001*	76,0 [66,0 -86,0]	54,0 ± 9,5	0,03*	74,5 ± 18,4	68,0 ± 0,0	NA
Média da qualidade de vida	71,4 ± 18,4	44,4 ± 19,7	<0,001*	71,7 ± 17,1	45,4 ± 17,0	0,01*	73,0 ± 20,0	62,3 ± 0,0	NA

Escala de dispneia mMRC									
mMRC	0,4 ± 0,5	2,7 ± 0,8	<0,001*	0,6 ± 0,5	2,8 ± 1,0	0,02*	0,4 ± 0,5	3,0 ± 0,0	NA
Espirometria									
CVF, L	3,3 ± 1,0	2,5 ± 0,8	0,08	3,1 ± 1,2	3,0 ± 0,5	0,9	2,9 ± 1,0	2,6 ± 0,0	NA
CVF %pred, %	77,1 ± 13,9	68,5 ± 20,4	0,21	76,1 ± 15,7	69,5 ± 18,7	0,58	78,3 ± 16,3	55,8 ± 0,0	NA
VEF ₁ , L	2,7 ± 0,8	2,0 ± 0,7	0,04*	2,5 ± 1,0	2,5 ± 0,4	0,96	2,3 ± 0,8	2,2 ± 0,0	NA
VEF ₁ %pred, %	78,4 ± 14,0	66,8 ± 23,4	0,22	77,8 ± 16,3	72,8 ± 17,7	0,69	78,3 ± 18,6	58,6 ± 0,0	NA
VEF ₁ /CVF	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,26	0,8 ± 0,0	0,9 ± 0,0	0,21	1,0 ± 0,9	0,9 ± 0,0	NA
VEF ₁ /CVF %pred, %	102,5 ± 8,9	96,9 ± 15,0	0,23	102,6 ± 4,6	104,9 ± 3,5	0,5	98,1 ± 10,9	104,9 ± 0,0	NA
CVL, L	3,5 ± 1,1	2,6 ± 0,7	0,05*	3,3 ± 1,2	3,3 ± 0,3	0,95	3,2 ± 1,0	2,9 ± 0,0	NA
CVL %pred, %	81,7 ± 15,2	70,0 ± 22,0	0,12	82,9 ± 16,7	76,7 ± 13,4	0,62	84,4 ± 15,4	64,1 ± 0,0	NA
CI, L	2,7 ± 0,8	2,3 ± 0,8	0,33	2,7 ± 1,0	2,9 ± 0,4	0,74	9,0 ± 28,9	2,7 ± 0,0	NA
VRE, L	0,8 ± 0,5	0,2 ± 0,2	<0,001*	0,6 ± 0,4	0,4 ± 0,2	0,33	0,5 ± 0,4	0,3 ± 0,0	NA
Distúrbio obstrutivo, n(%)	1,0 (3,7)	1,0 (9,1)	0,49	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	NA	1,0 (4,8)	0,0 (0,0)	NA
Distúrbio restritivo, n(%)	11,0 (40,7)	5,0 (45,5)	0,72	13,0 (61,9)	1,0 (25,5)	0,67	10,0 (47,6)	1,0 (100,0)	0,31

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). mMRC: *Modified medical research council* (Escala modificada de dispneia mMRC); IMC: Índice de massa corporal; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; UTI: Unidade de terapia intensiva; VMI: Ventilação mecânica invasiva; VNI: Ventilação não invasiva; FC: Frequência cardíaca; ECG: Eletrocardiograma; bpm: batimentos por minuto; VE: ventrículo esquerdo; AE: Átrio esquerdo; A mitral: onda A da valva mitral; E mitral: onda E da valva mitral; E' mitral: velocidade diastólica precoce do anel mitral; E/E' mitral: relação E/E' para a valva mitral; S' mitral: velocidade sistólica do anel mitral; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; SF-36: *Short form health survey 36* (Questionário de qualidade de vida SF-36); CVF: Capacidade vital forçada; CVF %pred: Porcentagem do predito para a capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁ %pred: Porcentagem do predito para o VEF₁; CVL: Capacidade vital lenta; CVL %pred: Porcentagem do predito para a capacidade vital lenta; CI: Capacidade inspiratória; VRE: Volume de reserva expiratório; *: valor de *p* inferior a 0,05; NA: não avaliável.

Tabela 15: Comparação entre valores de *Strain* global com 1,3 e 6 meses após alta hospitalar

Variáveis	1 mês após a alta (n = 14)			3 meses após a alta (n = 12)			6 meses após a alta (n = 14)			
	<i>Strain</i> Global normal ≤-17,0% (n=2)	<i>Strain</i> Global alterado > -17,0% (n=12)	<i>p</i>	<i>Strain</i> Global normal ≤-17,0% (n=5)	<i>Strain</i> Global alterado > -17,0% (n=7)	<i>p</i>	<i>Strain</i> Global normal ≤-17,0% (n=6)	<i>Strain</i> Global alterado > -17,0% (n=8)	<i>p</i>	
Dados de hospitalização										
Sexo	Masculino, n(%)	2,0 (100,0)	9,0 (75,0)	0,43	3,0 (60,0)	3,0 (42,9)	0,56	4,0 (66,7)	4,0 (50,0)	0,53
	Feminino, n(%)	0,0 (0,0)	3,0 (25,0)		2,0 (40,0)	4,0 (57,1)		2,0 (33,3)	4,0 (50,0)	
IMC, Kg/m ²		35,9 ± 5,6	28,7 ± 3,5	0,03*	27,3 ± 4,6	32,9 ± 4,9	0,07	29,1 ± 3,5	31,2 ± 7,7	0,56
HAS, n(%)		2,0 (14,3)	5,0 (41,7)	0,13	2,0 (40,0)	4,0 (57,1)	0,56	4,0 (66,7)	2,0 (25,0)	0,12
DM2, n(%)		1,0 (50,0)	2,0 (16,7)	0,29	2,0 (40,0)	2,0 (28,6)	0,67	0,0 (0,0)	3,0 (37,5)	0,09
Tempo de hospitalização, dias		21,0 ± 16,0	13,0 ± 12,0	0,47	11,0 ± 9,0	10,0 ± 7,0	0,82	10,0 ± 8,0	12,8 ± 13,5	0,7
Pacientes que precisaram de UTI, n(%)		1,0 (50,0)	7,0 (58,3)	0,83	3,0 (60,0)	4,0 (57,1)	0,92	3,0 (50,0)	4,0 (50,0)	1
Tempo de internação em UTI, dias		27,0 ± 0,0	12,0 ± 7,0	NA	10,0 ± 6,0	10,0 ± 7,0	0,97	10,0 ± 6,0	10,0 ± 9,0	0,71
Pacientes que necessitaram VMI, n(%)		1,0 (50,0)	4,0 (33,3)	0,65	2,0 (40,0)	2,0 (28,6)	0,68	1,0 (16,7)	2,0 (25,0)	0,73
Tempo de VMI, dias		21,0 ± 0,0	12,0 ± 8,0	NA	7,0 ± 1,0	13,0 ± 5,0	0,35	6,0 ± 0,0	14,0 ± 8,0	NA
Pacientes que fizeram uso de VNI, n(%)		1,0 (50,0)	9,0 (75,0)	0,47	5,0 (100,0)	6,0 (85,7)	0,38	3,0 (50,0)	3,0 (37,5)	0,64
Tempo de VNI, dias		13,0 ± 0,0	9,0 ± 6,0	NA	7,0 ± 6,0	4,0 ± 1,0	0,27	11,0 ± 6,0	10,0 ± 8,0	0,87
Duração dos sintomas no momento da admissão, dias		9,0 ± 1,0	9,0 ± 4,0	0,9	9,0 ± 5,0	8,0 ± 4,0	0,84	9,0 ± 4,0	9,0 ± 5,0	0,96
Eletrocardiograma										
FC no ECG, bpm		97,0 ± 4,2	74,4 ± 13,2	0,04*	80,3 ± 4,6	69,2 ± 9,9	0,12	56,5 ± 4,9	73,7 ± 2,3	0,01*
Sobrecarga atrial esquerda, n(%)		0,0 (0,0)	5,0 (41,7)	0,22	3,0 (60,0)	1,0 (14,3)	0,03*	1,0 (16,7)	2,0 (25,0)	0,71
RR, s		0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,1	0,06	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,28	0,7 ± 0,5	0,8 ± 0,0	0,73
Intervalo QT corrigido (Bazett), ms		534,0 ± 48,1	434,3 ± 33,6	0,004*	332,0 ± 133,5	459,6 ± 46,8	0,23	608,9 ± 238,9	443,6 ± 6,2	0,51
Intervalo QT corrigido (Hodges), ms		484,8 ± 35,7	417,9 ± 23,6	0,005*	328,9 ± 123,6	448,1 ± 50,3	0,09	433,9 ± 8,7	423,9 ± 4,0	0,17
Distúrbio repolarização, n(%)		2,0 (100,0)	4,0 (33,3)	0,1	2,0 (40,0)	2,0 (28,6)	0,47	0,0 (0,0)	2,0 (25,0)	0,14
Ao menos um distúrbio no ECG, n(%)		2,0 (100,0)	7,0 (58,3)	0,31	3,0 (60,0)	2,0 (28,6)	0,09	1,0 (16,7)	2,0 (25,0)	0,5

Ecocardiograma									
Diâmetro diastólico de VE, mm	45,5 ± 2,1	46,0 ± 5,5	0,9	44,8 ± 5,4	40,7 ± 5,3	0,22	42,8 ± 4,4	50,3 ± 6,6	0,04*
Diâmetro sistólico de VE, mm	28,0 ± 0,0	59,3 ± 106,8	0,7	25,4 ± 3,6	29,3 ± 5,0	0,17	26,0 ± 4,1	33,4 ± 9,6	0,11
Espessura diastólica do septo interventricular, mm	9,0 ± 0,0	11,0 ± 3,2	0,05	9,6 ± 1,3	10,6 ± 2,3	0,42	9,8 ± 2,1	9,8 ± 1,9	0,94
Espessura relativa de VE, mm	0,4 ± 0,0	0,5 ± 0,1	0,39	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,17	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,1
Massa indexada de VE, g/m ²	84,5 ± 19,1	95,4 ± 21,2	0,51	81,6 ± 14,4	91,4 ± 43,8	0,64	71,0 ± 15,0	88,4 ± 33,9	0,27
Volume AE indexado, mL/m ²	36,5 ± 10,6	26,5 ± 7,6	0,13	23,7 ± 9,2	32,6 ± 17,3	0,32	25,0 ± 8,1	27,5 ± 10,3	0,63
A mitral, cm/s	103,0 ± 9,9	79,2 ± 16,5	0,08	68,6 ± 19,8	70,6 ± 22,3	0,88	77,0 ± 16,4	72,4 ± 23,2	0,69
E Mitral, cm/s	89,5 ± 4,9	50,8 ± 13,3	0,002*	74,6 ± 19,4	66,7 ± 21,0	0,52	51,2 ± 15,7	61,4 ± 17,3	0,28
Relação E/A mitral	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,3	0,31	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,66	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,6	0,26
E' mitral, cm/s	10,0 ± 0,0	7,0 ± 1,7	<0,001*	8,2 ± 1,3	7,0 ± 1,3	0,14	7,8 ± 1,3	7,2 ± 1,8	0,47
E/E' mitral	7,8 ± 1,1	7,0 ± 2,8	0,72	8,0 ± 2,8	8,4 ± 3,0	0,89	8,4 ± 2,3	8,9 ± 3,2	0,78
S' mitral, cm/s	11,5 ± 2,1	9,2 ± 2,2	0,19	9,4 ± 1,7	8,4 ± 1,9	0,37	7,2 ± 1,9	7,4 ± 1,8	0,9
FEVE (Teicholz), %	71,0 ± 0,0	66,7 ± 9,7	0,15	75,2 ± 3,8	58,0 ± 7,8	0,001*	69,2 ± 10,5	62,0 ± 14,8	0,33
Strain global, %	-19,5 ± 0,8	-16,0 ± 0,9	<0,001*	-19,0 ± 1,0	-14,6 ± 2,8	0,007*	-20,2 ± 1,5	-14,1 ± 2,2	<0,001*
Teste de Caminhada de 6 minutos									
Distância percorrida, m	536,5 ± 0,0	389,0 ± 161,4	NA	466,5 ± 90,5	478,0 ± 79,5	0,84	438,3 ± 60,2	473,2 ± 36,2	0,28
Porcentagem da distância percorrida predita, %	131,1 ± 0,0	112,7 ± 38,7	NA	133,9 ± 41,5	174,0 ± 60,8	0,286	128,1 ± 52,8	185,4 ± 60,2	0,161
Borg de dispneia pré-TC6	0,0	0,3 ± 0,9	NA	2,0 ± 4,0	0,5 ± 0,8	0,51	0,0	0,3 ± 0,8	0,45
Borg de dispneia no 3º minuto	0,0	2,4 ± 2,9	NA	2,1 ± 4,3	2,3 ± 3,0	0,93	0,5 ± 1,0	2,8 ± 1,9	0,06
Borg de dispneia pós-TC6	0,0	2,6 ± 2,3	NA	3,0 ± 4,8	3,2 ± 2,5	0,94	0,3 ± 0,5	3,7 ± 1,5	0,003*
SF-36									
Capacidade funcional	50,0 [-]	75,0 [55,0 -95,0]	0,72	65,0 ± 28,6	78,0 ± 18,2	0,43	82,5 ± 20,6	55,0 [53,0 -57,0]	0,07
Limitação por aspectos físicos	37,5 [-]	0,0 [0,0 -56,0]	0,69	100,0 [62,5-100,0]	100,0 [68,5-100,0]	1,0	100,0 [81,0 -100,0]	0,0 [0,0 -38,0]	0,003*
Dor	81,0 [-]	74,0 [57,5-90,5]	0,57	58,3 ± 21,7	65,2 ± 16,4	0,6	59,8 ± 13,7	41,3 ± 23,5	0,22
Estado geral de saúde	77,0 ± 21,2	63,9 ± 29,9	0,57	45,3 ± 35,0	67,0 [60,0 -73,5]	0,22	78,5 [61,0 -96,0]	67,8 ± 22,5	0,94
Vitalidade	72,5 ± 17,7	65,0 ± 23,5	0,68	72,5 ± 35,7	79,0 ± 11,4	0,71	83,8 ± 7,5	60,8 ± 23,3	0,1
Aspectos sociais	62,5 ± 17,7	77,5 ± 20,2	0,36	93,8 ± 21,7	80,0 ± 20,9	0,37	75,0 ± 30,6	62,5 ± 22,4	0,47
Limitação por aspectos emocionais	33,3 [-]	0,0 [0,0-100,0]	0,87	100,0 [62,5-100,0]	100,0 [83,3-100,0]	0,67	100,0 [87,5-100,0]	0,0 [0,0 -25,0]	0,001*
Saúde mental	82,0 ± 8,5	68,4 ± 24,2	0,46	79,0 ± 21,3	74,4 ± 7,3	0,66	77,0 ± 14	61,3 ± 21,9	0,24
Média da qualidade de vida	65,3 ± 14,5	66,1 ± 24,2	0,96	72,8 ± 30,6	77,0 ± 13,8	0,79	80,0 ± 12,5	52,6 ± 15,2	0,02*

Escala de dispneia mMRC

mMRC	0,5 ± 0,7	1,2 ± 1,4	0,52	0,8 ± 1,5	0,6 ± 0,5	0,84	0,3 ± 0,5	1,0 ± 1,1	0,24
------	-----------	-----------	------	-----------	-----------	------	-----------	-----------	------

Espirometria

CVF, L	2,2 ± 0,0	2,9 ± 1,0	NA	2,3 ± 1,4	2,5 ± 0,7	0,78	3,5 ± 1,1	2,4 ± 0,8	0,08
CVF %pred, %	48,8 ± 0,0	68,0 ± 28,5	NA	63,8 ± 20,2	73,0 ± 11,2	0,38	93,0 ± 10,5	67,0 ± 17,7	0,03*
VEF ₁ , L	1,9 ± 0,0	2,3 ± 0,8	NA	1,8 ± 1,3	2,0 ± 0,7	0,82	2,7 ± 0,7	2,0 ± 0,7	0,14
VEF ₁ %pred, %	52,6 ± 0,0	73,2 ± 22,6	NA	60,7 ± 29,4	71,7 ± 18,6	0,48	92,8 ± 12,7	68,3 ± 17,3	0,04*
VEF ₁ /CVF	0,86 ± 0,0	0,8 ± 0,1	NA	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,69	1,8 ± 2,1	0,8 ± 0,0	0,42
VEF ₁ /CVF %pred, %	108,9 ± 0,0	102,0 ± 9,2	NA	90,4 ± 28,8	96,5 ± 13,2	0,65	93,5 ± 13,1	102,5 ± 5,4	0,17
CVL, L	2,5 ± 0,0	2,9 ± 1,2	NA	2,7 ± 1,5	2,9 ± 0,7	0,85	3,8 ± 1,2	2,6 ± 0,8	0,09
CVL %pred, %	53,1 ± 0,0	73,6 ± 26,3	NA	75,6 ± 18,1	82,5 ± 4,8	0,39	99,4 ± 12,5	71,3 ± 18,6	0,03*
CI, L	2,2 ± 0,0	2,4 ± 0,9	NA	1,9 ± 1,0	2,4 ± 0,4	0,38	2,9 ± 1,0	24,4 ± 54,2	0,46
VRE, L	0,3 ± 0,0	0,6 ± 0,5	NA	0,8 ± 0,5	0,5 ± 0,4	0,31	0,9 ± 0,6	0,4 ± 0,1	0,09
Distúrbio obstrutivo, n(%)	0,0 (0,0)	1,0 (8,3)	0,75	1,0 (20,0)	1,0 (14,3)	0,75	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	NA
Distúrbio restritivo, n(%)	1,0 (50,0)	8,0 (66,7)	0,55	3,0 (60,0)	5,0 (71,4)	0,74	0,0 (0,0)	4,0 (50,0)	0,035*

Os valores foram apresentados como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico para variáveis não paramétricas ou número (n) e porcentagem (%). mMRC: *Modified medical research council* (Escala modificada de dispneia mMRC); IMC: Índice de massa corporal; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; UTI: Unidade de terapia intensiva; VMI: Ventilação mecânica invasiva; VNI: Ventilação não invasiva; FC: Frequência cardíaca; ECG: Eletrocardiograma; bpm: batimentos por minuto; VE: ventrículo esquerdo; AE: Átrio esquerdo; A mitral: onda A da valva mitral; E mitral: onda E da valva mitral; E' mitral: velocidade diastólica precoce do anel mitral; E/E' mitral: relação E/E' para a valva mitral; S' mitral: velocidade sistólica do anel mitral; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; SF-36: *Short form health survey 36* (Questionário de qualidade de vida SF-36); CVF: Capacidade vital forçada; CVF %pred: Porcentagem do predito para a capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁ %pred: Porcentagem do predito para o VEF₁; CVL: Capacidade vital lenta; CVL %pred: Porcentagem do predito para a capacidade vital lenta; CI: Capacidade inspiratória; VRE: Volume de reserva expiratório; *: valor de *p* inferior a 0,05; NA: não avaliável.

As regressões lineares simples que avaliaram a relação entre *mMRC* e SF-36 no primeiro e terceiro meses pós-alta apresentaram resultados estatisticamente significativos ($F(1,36) = 20,1$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,36$ e $F(1,22) = 18,6$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,46$, respectivamente). Os coeficientes de regressão para o *mMRC* nesses períodos foram negativos e estatisticamente significativos ($B = -11$; $t = -4,5$; $p < 0,001$ no primeiro mês e $B = -13,2$; $t = -4,3$; $p < 0,001$ no terceiro mês), resultando nas seguintes equações:

- SF-36 no primeiro mês = $75,4 - 11 \times (\textit{mMRC} \text{ no primeiro mês})$
- SF-36 no terceiro mês = $80 - 13,2 \times (\textit{mMRC} \text{ no terceiro mês})$

No sexto mês após a alta, a análise de regressão que examinou a relação entre o *strain* e escores de SF-36 < 70 também revelou resultados estatisticamente significativos ($F(1,8) = 11,9$; $p = 0,009$; $R^2 = 0,60$), com um coeficiente negativo e significativo ($B = -0,1$; $t = -3,5$; $p = 0,009$), indicando que valores mais elevados de *strain* ($> -17,0\%$) foram preditores de pior qualidade de vida.

Com base nesses achados, foram realizadas análises da curva ROC para determinar os pontos de corte de cada regressão estatisticamente significativa. Os resultados demonstraram que *mMRC* > 2 no primeiro e no terceiro mês após a alta previu redução na qualidade de vida (SF-36 < 70) nesses períodos ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente).

No primeiro mês, *mMRC* > 2 apresentou sensibilidade de 100,0% e especificidade de 71,0% para identificar média de SF-36 < 70 (AUC = 0,85 [IC 95%: 0,72-0,97; $p < 0,001$]) (Figura 18); e, no terceiro mês, *mMRC* > 2 apresentou sensibilidade de 100,0% e especificidade de 85,0% para média de SF-36 < 70 (AUC = 0,91 [IC 95%: 0,8-1,0; $p = 0,001$]) (Figura 19).

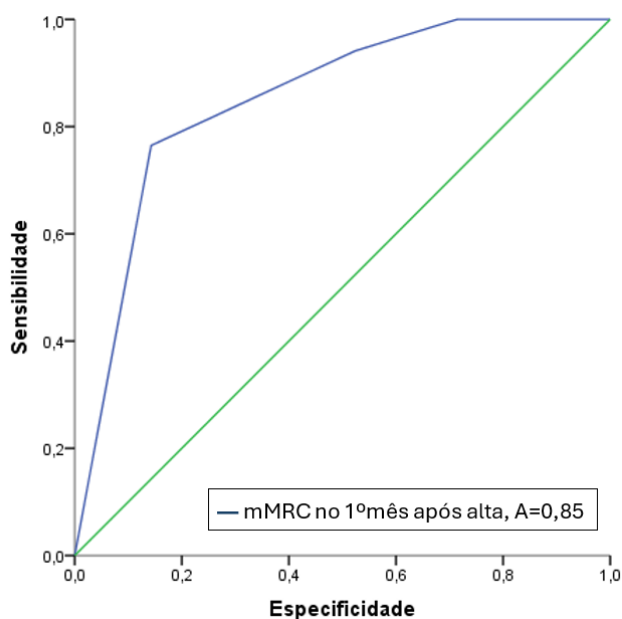
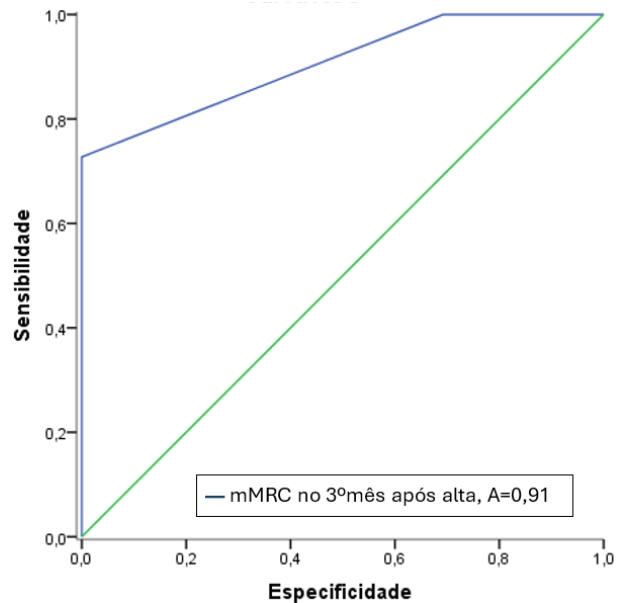


Figura 18: Curva ROC de *mMRC* para predição de média de qualidade de vida pela SF-36 < 70 no 1º mês após alta hospitalar. Área sob a curva (AUC) 0,85 [IC: 0,72-0,97; $p < 0,001$], com sensibilidade de 100,0% e especificidade de 71,0%, determinando *mMRC* > 2 como preditor de pior qualidade de vida (SF-36 < 70) no 1º mês após alta hospitalar.

Figura 19: Curva ROC de *mMRC* para predição de média de qualidade de vida pelo SF-36 < 70 no 3º mês após alta hospitalar. Área sob a curva (AUC) 0,91 [IC: 0,8-1; $p = 0,001$], com sensibilidade de 100,0% e especificidade de 85,0% determinando *mMRC* > 2 como preditor de pior qualidade de vida (SF-36 < 70) no 3º mês após alta hospitalar.



No sexto mês, o ponto de corte de *strain* > -14,5% previu média de SF-36 < 70 ($p = 0,009$), com sensibilidade de 100,0% e especificidade de 57,0% (AUC = 0,98 [IC 95%: 0,9–1,0; $p = 0,023$]) (Figura 20). Diferenças estatisticamente significativas também foram observadas nos domínios Limitação por Aspectos Físicos e Limitação por Aspectos Emocionais do SF-36 ($p = 0,003$ e $p = 0,001$, respectivamente), quando os pacientes foram agrupados em *strain* normal ($\leq -17,0\%$) e alterado ($> -17,0\%$).

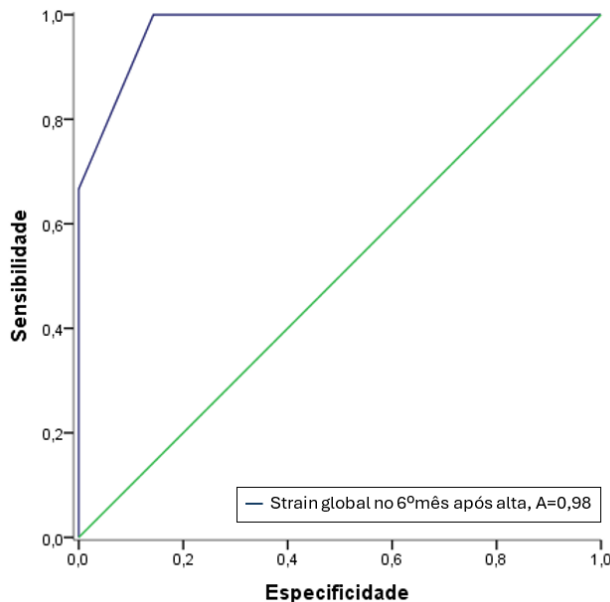


Figura 20: Curva ROC de *strain* global para predição de média de qualidade de vida pelo SF-36 < 70 no 6º mês após alta hospitalar. Área sob a curva (AUC) 0,98 [IC: 0,9-1; $p = 0,023$], com sensibilidade de 100,0% e especificidade de 57,0%, determinando *strain* global $\geq -14,5\%$ como preditor de pior qualidade de vida (SF-36 < 70) no 6º mês após alta hospitalar.

5. Discussão

5.1. Dados de hospitalização

Os pacientes que apresentaram a forma grave da doença e necessitaram de UTI tiveram internação cerca de três vezes mais longa, além de utilizar dose máxima de oxigênio aproximadamente quatro vezes maior que aqueles internados apenas em enfermaria. Os pacientes internados em UTI também apresentaram maior número de complicações, sendo os que utilizaram antimicrobianos em maior quantidade e por mais tempo.

Houve maior prevalência da forma grave da doença em pacientes do sexo masculino e pessoas com comorbidades, principalmente obesidade e hipertensão, assim como em outros estudos^{10,55,61,79,80}. Bretas *et al.* (2022)⁶¹, num estudo longitudinal brasileiro com pacientes pós-hospitalização por COVID-19, relata hipertensão (74,1%), obesidade (39,4%), diabetes mellitus (33,0%) e outras doenças cardiovasculares (15,9%) como as comorbidades mais comuns, sendo a dispneia o sintoma mais comum na admissão (82,4%).

Outro achado importante neste estudo é a prevalência de pacientes com IMC $\geq 25,0$ kg/m² que necessitaram de internação (77,3%), sendo que 50% do total era obeso. Ao considerar-se apenas os pacientes que foram internados em UTI, esse percentual sobe para 70%, porém não houve diferença estatística entre as médias de IMC dos indivíduos que necessitaram ou não de VMI. Keller *et al.* (2022)¹⁰ também observaram que pacientes obesos internados por COVID-19 apresentavam maior gravidade, além de apresentarem mais comorbidades e maior mortalidade.

Interessante salientar que, conforme demonstrado nas Figuras 4 e 5, os períodos de maior utilização de oxigênio suplementar concentram-se nos quatro primeiros dias de internação — lembrando que os pacientes apresentavam, em média, $8,5 \pm 3,7$ dias de sintomas no momento da admissão hospitalar — e entre o 9º e o 15º dia do início dos sintomas, respectivamente. Esse período provavelmente reflete o pico de resposta inflamatória e a fase de maior gravidade dos sintomas respiratórios. Esses achados estão de acordo com a literatura, sendo que Vena *et al.* (2020)⁸¹, em um estudo italiano, relataram uma média de 9,0 dias entre o início dos sintomas e a necessidade de intubação, enquanto Suleyman *et al.* (2020)⁸², em estudo americano, observaram média de 8,0 dias.

5.2. Dados de seguimento até 1 mês considerando período de internação

A partir dos dados analisados, observou-se que a linfopenia foi um preditor independente para a necessidade de VMI com valor de corte para contagem de linfócitos $\leq 971,0$ células/mm³.

Vários estudos relatam a linfopenia como marcador de gravidade e mortalidade para pacientes com COVID-19^{1,2,42}. Contudo, a influência da contagem inicial de linfócitos na evolução clínica dos pacientes sobreviventes não está bem estabelecida. Além disso, diferentemente de outros trabalhos que consideram apenas os valores de referência para contagem de linfócitos^{1,2,6,42}, este estudo definiu um valor de corte específico como preditor da necessidade de VMI em pacientes com COVID-19.

Este estudo mostrou que valores de linfócitos $\leq 971,0$ células/mm³ foram mais prevalentes no sexo masculino, em pacientes que apresentaram ageusia, e menores valores de bicarbonato na gasometria arterial na admissão hospitalar. Não houve relação direta com a idade, assim como no estudo realizado por Ghizlane *et al.* (2021)⁴². Essa alteração nos níveis de bicarbonato pode ser um indicador do início de uma descompensação metabólica que posteriormente contribuiria para a necessidade de VMI (Tabela 6). É interessante notar que a contagem de linfócitos voltou ao normal durante o acompanhamento de um mês após a alta e não houve diferença entre os grupos (Figura 6).

Para explicar os resultados encontrados é necessário compreender o mecanismo de entrada do SARS-COV-2 nas células. Uma das vias de entrada conhecidas é através dos receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e da serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2)⁵. De forma simplificada, a proteína spike viral (S) liga-se ao receptor ECA2, e a TMPRSS2 promove a entrada do vírus na célula^{7,83} (Figura 21). Como afirmado anteriormente, vários tecidos diferentes expressam receptores ECA2^{4,45}, mas neste momento o foco será nas vias aéreas e pulmões.

A maior expressão de ECA2 foi observada no epitélio nasal, seguido pelo epitélio ciliado das vias aéreas condutoras e em menor proporção nas células alveolares tipo II^{4,84}. Na mucosa oral, a maior quantidade de receptores ECA2 está localizada na língua, principalmente nas células gustativas⁸, o que poderia explicar a ageusia em pacientes com COVID-19 caso essas células estivessem infectadas pelo vírus^{8,9}.

Paralelamente, Okwan-Duodu *et al.* (2021)⁷, em estudo sobre TMPRSS2, observaram que a expressão de TMPRSS2 no sexo masculino é significativamente maior, e que o número

de células alveolares tipo II que expressam tanto ECA2 quanto TMPRSS2 são 3 vezes maiores no sexo masculino, o que pode fornecer a base para explicar a maior gravidade da COVID-19 no sexo masculino⁷ e a prevalência de indivíduos do sexo masculino que utilizaram VMI neste estudo.

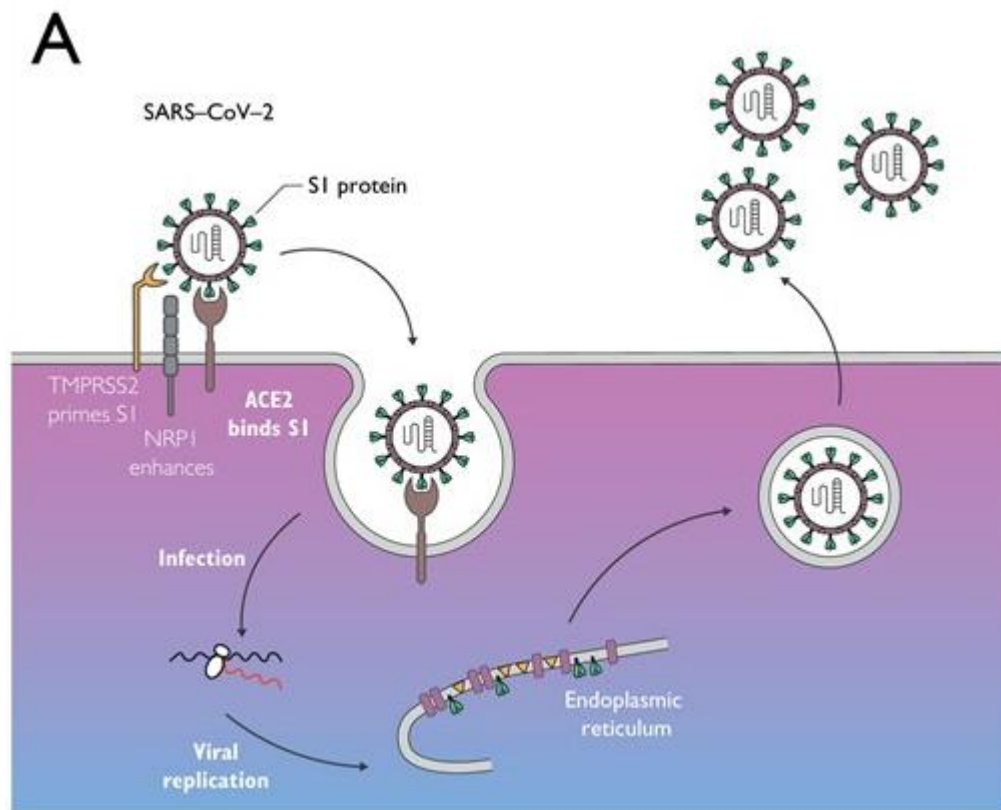


Figura 21: Papel da ECA2 na regulação da infecção por SARS-CoV-2 em células que expressam ECA2 (em inglês, ACE2) (incluindo pneumócitos tipo II, cardiomiócitos, pericitos, endotélio vascular, entre outras). A proteína spike do SARS-CoV-2 (S1) é preparada pela serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), que permite sua interação com a ECA2 ligada à membrana. Isso é necessário para a internalização do vírus e subsequente replicação. Outros receptores, como a neuropilina 1 (NRP1), também podem facilitar a entrada do SARS-CoV-2 na célula. Imagem adaptada de Baigent *et al.* (2022)¹³.

Em relação aos linfócitos, Shen *et al.* (2022)³, demonstraram que os linfócitos T, que na maioria dos casos não possuem receptores ECA2, são infectados diretamente pelo SARS-COV-2 independentemente da ECA2, possivelmente através do Antígeno 1 associado à função linfocitária (LFA-1), mas o mecanismo ainda não foi bem descrito.

5.3. Dados de seguimento até 6 meses

Em estudo longitudinal com pacientes internados por SRAG pelo SARS-CoV-1 em 2003, Wu *et al.* (2016)⁸⁵ identificaram presença de anormalidades em TC de tórax mesmo 7 anos após a infecção, embora a extensão e as características das alterações tenham mudado (predominância de opacidade em vidro fosco para reticulação fina), ainda eram perceptíveis e condiziam com os testes de função pulmonar realizados.

Huang *et al.* (2023)⁵⁵, em estudo de seguimento com 390 pacientes internados por COVID-19, encontraram que a maioria dos pacientes apresentou pelo menos um sintoma, particularmente fadiga ou fraqueza muscular, dificuldade para dormir ou depressão, sendo que aqueles que apresentaram formas mais graves da doença tiveram maior prevalência de anormalidades mesmo após 6 meses.

Tais dados corroboram as informações encontradas neste estudo e detalhadas a seguir.

5.3.1. Eletrocardiograma

A alteração eletrocardiográfica mais encontrada no período de seguimento foi sobrecarga atrial esquerda (cerca de 40,0%) seguida por distúrbio de condução pelo ramo direito (em torno de 30,0%). As alterações eletrocardiográficas encontradas em pacientes COVID-19 são muito variadas e heterogêneas, variando em gravidade e duração^{13,27,28,31}, e estiveram presentes em 93,0% dos pacientes graves estudados por Bertini *et al.* (2020)²⁷ mas permanecem em sua maior parte indefinidas¹³.

Segundo Long *et al.* (2021)²⁸, as anormalidades miocárdicas com alteração de ECG em pacientes com COVID-19 podem advir de lesão hipóxica, alterações eletrolíticas, tempestade de citocinas, microtrombos, assim como lesão endotelial ou miocárdica direta. A Figura 22 mostra algumas dessas vias.

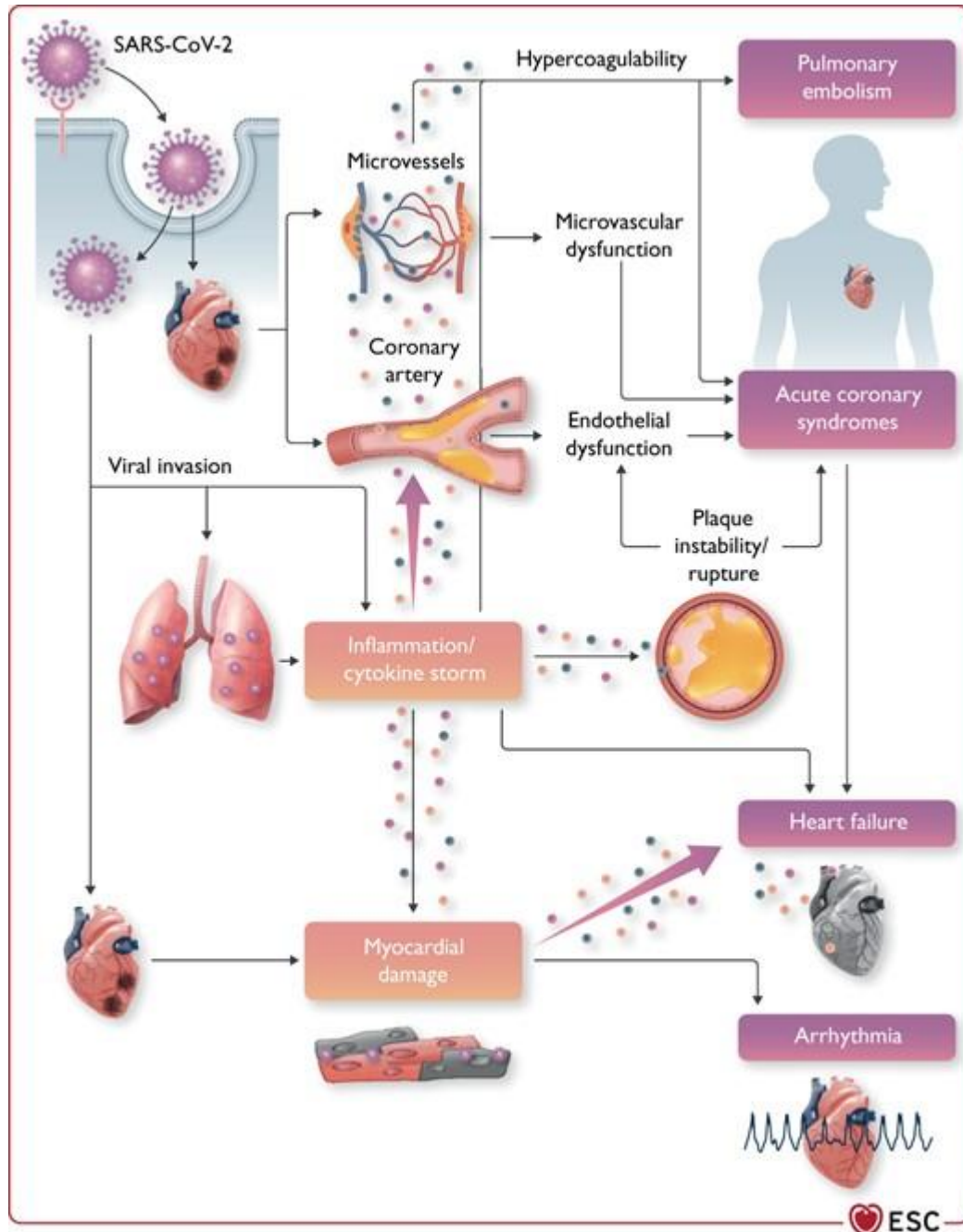


Figura 22: Envolvimento cardiovascular na COVID-19 – principais manifestações e mecanismos hipotéticos. O SARS-CoV-2 ancora-se ao ECA2 para entrar nas células hospedeiras, incluindo pneumócitos tipo II, macrófagos, células endoteliais, pericitos e miócitos cardíacos, levando a inflamação e falência de múltiplos órgãos. A infecção de células endoteliais, particularmente, pode levar a disfunções micro e macrovasculares graves. Além disso, em conjunto com a hiper-reatividade imunitária, pode potencialmente desestabilizar placas ateroscleróticas e explicar o desenvolvimento de síndrome coronariana aguda. A infecção do trato respiratório, dos pneumócitos tipo II especificamente, manifesta-se pela progressão da inflamação sistêmica e pela superativação das células imunológicas, levando a tempestade de citocinas. Posteriormente, é possível que as células T e macrófagos ativados possam infiltrar-se no miocárdio infectado, resultando em miocardite e danos miocárdicos graves. O processo pode ser ainda mais intensificado pela tempestade de citocinas. Da mesma forma, a invasão viral pode causar danos aos miócitos cardíacos levando diretamente à disfunção miocárdica e contribuindo para o desenvolvimento de arritmias. Figura extraída de Baigent *et al.* (2022)¹³.

5.3.2. Ecocardiograma transtorácico

Para a análise comparativa entre os resultados de ecocardiograma, utilizou-se apenas os dados de 1 e 6 meses de seguimento devido ao baixo número de exames válidos para a análise da ANOVA de medidas repetidas aos 3 meses. O baixo número de exames foi decorrente da dificuldade encontrada pelos pacientes para comparecer ao serviço repetidamente para os diferentes exames.

O único resultado com diferença estatisticamente significativa ao comparar os resultados de 1 e 6 meses foi o do *strain* global.

Segundo Karlsen *et al.* (2019)⁸⁶, o *strain* longitudinal global é um método mais reprodutível para a avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo que a FEVE, independentemente do treinamento ecocardiográfico do examinador. Além disso, o *strain* global apresenta melhor capacidade que o FEVE para prever o tamanho do infarto e a viabilidade segmentar em pacientes com IAM, diagnosticar ou excluir doença arterial coronariana e prever riscos de arritmia⁸⁶.

Ecocardiografias transtorácicas realizadas na fase aguda de pacientes com COVID-19 internados revelaram anormalidades diversas, que incluíram disfunção global de ventrículo esquerdo, alterações de mobilidade regional, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou direito, derrame pericárdico, entre outras⁸⁷.

No estudo realizado por Fayol *et al.* (2021)⁵⁷, seis meses após a hospitalização por COVID-19, 60,0% dos pacientes ainda apresentavam sintomas clínicos e 56,0% deles relataram dispneia ao exercício e, assim como neste estudo, os parâmetros ecocardiográficos em repouso foram normais, não observando diferença entre pacientes internados em UTI ou apenas em enfermaria. Porém, no mesmo estudo de Fayol *et al.* (2021)⁵⁷, o exercício de baixa intensidade revelou alteração de marcadores diastólicos de ventrículo esquerdo bem como aumento significativo da pressão sistólica de artéria pulmonar em pacientes que apresentaram lesão miocárdica na fase aguda da doença (identificada pela elevação de troponina cardíaca), revelando comprometimento diastólico significativo sem comprometimento sistólico 6 meses após a alta⁵⁷.

Como dito anteriormente, a lesão direta dos cardiomiócitos e desenvolvimento de fibrose miocárdica pelo SARS-CoV-2, assim como a disfunção endotelial, são mecanismos compatíveis com o desenvolvimento de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo⁵⁷.

5.3.3. Tomografia computadorizada de tórax

Os dados de TC de tórax demonstram tendência a recuperação ao longo do tempo, principalmente no que diz respeito a achados de vidro fosco e consolidação (de 90,2% para 83,3% e de 80,5% para 0,0% após 1 mês de alta, respectivamente), porém os dados de seguimento até 6 meses são inconclusivos devido ao número reduzido de exames realizados com 3 e 6 meses após a alta. O pequeno número de tomografias neste período foi decorrente de problemas técnicos encontrados com o tomógrafo e com o agendamento dos exames, além da dificuldade dos pacientes em se deslocarem várias vezes até o hospital.

So *et al.* (2021)⁷⁹, em revisão sistemática e metanálise, considerando tomografias de seguimento com 1 a 6 meses após o início de sintomas em pacientes hospitalizados por COVID-19, encontraram anormalidades em 55,7% dos casos, sendo o vidro fosco o mais frequente (44,1%) seguido de estrias fibróticas, bronquiectasia e espessamento pleural (33,9%, 23,7% e 19,9%, respectivamente), porém não diferencia em que período de recuperação os achados foram encontrados ou se houve diferença entre as fases. Resultados parecidos foram obtidos por Huang *et al.* (2023)⁵⁵, além de observar que áreas de consolidações encontradas na fase aguda estão quase completamente resolvidas com 6 meses de seguimento, assim como este trabalho constatou a resolução completa das áreas de consolidação já no primeiro mês após a alta.

Bretas *et al.* (2022)⁶¹, em estudo brasileiro de pacientes com até 6 meses de alta após internação por COVID-19, observaram comprometimento pulmonar acima de 50,0% em 34,3% dos pacientes com TC de tórax na admissão e fibrose pulmonar foi descrita em 10,0% dos pacientes com sintomas persistentes após 3 meses.

5.3.4. Espirometria

Os resultados encontrados em espirometria sem análise de gases apontaram melhora significativa da CVF, VEF₁ e CVL e suas respectivas porcentagens em relação aos valores preditos. Tais resultados concordam com o estudo realizado por Bretas *et al.* (2022)⁶¹, também conduzido no Brasil com pacientes avaliados 45 e 180 dias após internação por COVID-19, que encontrou melhora significativa da CV, CVF, VEF₁, CPT e da Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono, sendo mais pronunciada no grupo UTI. Segundo Bretas *et al.* (2022)⁶¹, as

anomalias residuais na função pulmonar ainda estavam presentes aos seis meses na maioria dos casos.

Assim como no estudo de Bretas *et al.* (2022)⁶¹, este trabalho encontrou que distúrbios ventilatórios restritivos foram muito mais prevalentes em todas as fases do estudo quando comparados a distúrbios obstrutivos. Apenas quatro pacientes apresentaram VEF₁/CVF abaixo do limite inferior da normalidade, indicando distúrbio obstrutivo (dois casos de asma e dois DPOC).

Os resultados encontrados indicam que, embora não tenha sido observada relação entre VMI, VNI ou SRAG com alterações tomográficas um mês após a alta hospitalar, foi identificada uma associação entre padrão ventilatório restritivo em espirometria e a presença de SRAG, bem como com o uso de VNI durante a internação. Curiosamente, essa associação não foi observada com o uso de VMI, o que pode sugerir que a utilização prolongada ou insistente de VNI em pacientes com SRAG contribua para algum grau de lesão pulmonar não detectável por exames de imagem. Tal hipótese pode estar relacionada à dificuldade de se manter volumes correntes dentro de parâmetros protetores durante a VNI⁸⁸.

A literatura sobre a relação entre VNI e lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica, especialmente em casos de SRAG, ainda é controversa⁸⁸. Taha *et al.* (2019)⁸⁸, em estudo voltado à SRAG e o uso de VNI, encontraram que, embora o uso de VNI em pacientes com SRAG esteja associado a menor tempo de internação e menor incidência de complicações, não houve diferença na mortalidade quando ajustada a todas as causas. Os autores também sugerem que um teste inicial com VNI pode ser benéfico⁸⁸, mas não abordam possíveis sequelas pulmonares ou alterações espirométricas tardias decorrentes desta estratégia.

5.3.5. Teste de caminhada de 6 minutos (TC6)

Ao contrário do estudo de Bretas *et al.* (2022), não foi observada diferença na distância total percorrida no TC6 entre a primeira e a última avaliação, porém encontrou-se diferença significativa no relato de dispneia de pico (escala de Borg) indicando melhora na tolerância ao exercício ao longo do tempo. Essa informação foi confirmada quando utilizou-se a distância predita calculada para cada paciente⁶⁸ e encontrou-se que a porcentagem de distância predita subiu progressivamente ao longo do tempo. Resultado este confirmado através da percepção pessoal dos pacientes e avaliados através do questionário de qualidade de vida - SF-36

(domínio Limitação por aspectos físicos com diferença estatisticamente significativa entre as médias).

Os estudos que avaliaram o TC6 em pacientes após internação por COVID-19 apresentaram resultados variados: Bretas *et al.* (2022)⁶¹ observou melhora significativa na distância percorrida entre as avaliações de 45 e 180 dias; Wu *et al.* (2021)⁸⁹ não encontraram alterações significativas em seguimento de 6 meses, mas não realizaram avaliação prévia para comparação pois o objetivo foi a comparação de pacientes com e sem lesão cardíaca na hospitalização (não houve diferença entre os grupos); Schandl *et al.* (2021)⁹⁰ avaliaram apenas pacientes que necessitaram de UTI com cerca de 5 meses após a alta e encontraram velocidade de marcha reduzida.

5.3.6. Questionário de qualidade de vida SF-36

Os resultados encontrados através do questionário de qualidade de vida SF-36 apresentaram piores pontuações nos domínios de limitação por aspectos físico e emocionais principalmente no primeiro mês após a alta, período em que os pacientes que apresentaram maior gravidade durante a internação ainda não haviam retornado a suas atividades normais, um deles ainda em uso de oxigenoterapia domiciliar e com limitação importante nas atividades e outro necessitando de cadeira de rodas para se locomover. A maior parte destes pacientes ainda referiam medo e ansiedade quanto a uma possível reinfeção e nova internação. Situações estas que melhoraram ao longo do tempo, mas apenas o domínio relacionado às limitações por aspectos físicos apresentou diferença estatisticamente significativa entre as médias.

Huang *et al.* (2023)⁵⁵ relatam prevalência de ansiedade ou depressão como complicação psicológica importante seis meses após o início dos sintomas, além de fadiga ou fraqueza muscular e distúrbios de sono, sendo mais importantes nos pacientes mais graves.

Outro estudo utilizando o SF-36 após 5 meses de internação por COVID-19, encontrou pior desempenho geral em relação ao bem-estar geral, vitalidade, dor, saúde mental, aspectos físicos e sociais⁶⁰.

5.3.7. Escala de dispneia *mMRC*

A maioria dos participantes relatou dispneia apenas durante esforços intensos ou ausência de dispneia já no primeiro mês após a alta, sem associação direta com necessidade prévia de VNI e/ou VMI. Apenas um paciente apresentou pontuação superior a 2 no *mMRC* após seis meses. Estudos de seguimento pós-internação por COVID-19 demonstraram que os pacientes com quadros mais graves tendem a apresentar escores mais elevados no *mMRC* mesmo após 6 meses de alta quando comparados àqueles que cursaram com formas menos graves da doença^{55,61}.

5.3.8. *mMRC*, *Strain* global e Qualidade de vida

Os resultados demonstram que a presença de dispneia, avaliada por meio da escala *mMRC*, é um importante preditor de pior qualidade de vida nos primeiros meses após a alta hospitalar por COVID-19. Observou-se que *mMRC* > 2 foi associado a escores reduzidos do SF-36 no primeiro e terceiro mês de seguimento, mas não manteve essa associação no sexto mês. Por outro lado, a disfunção ventricular subclínica, avaliada por meio do *strain* longitudinal global, foi o principal fator associado à pior qualidade de vida no sexto mês após a alta, com ponto de corte de *strain* > -14,5% apresentando alta acurácia para prever SF-36 < 70.

Tais achados sugerem que, em até 6 meses de recuperação pós-COVID-19, a percepção de dispneia exerce forte impacto sobre a qualidade de vida, o que é compatível com a literatura, que aponta a dispneia como um dos sintomas mais prevalentes e persistentes nesse período^{53,54,61}. O presente estudo também corrobora os achados de Sevilla e Sánchez-Pinto (2022)⁹¹, que identificaram associação entre dispneia persistente e pior qualidade de vida em pacientes hospitalizados por COVID-19, até 12 meses após a infecção.

A dispneia, embora seja um sintoma subjetivo, pode refletir disfunções fisiológicas subjacentes, como comprometimento da função pulmonar. No entanto, conforme observado por Chun *et al.* (2021)⁹², sintomas isolados nem sempre correspondem a evidências objetivas de lesão pulmonar. Esses autores sugerem que fatores circulantes relacionados à ativação imune e à fibrogênese permanecem elevados em sobreviventes de COVID-19 e podem contribuir para alterações funcionais persistentes, mesmo na ausência de achados estruturais relevantes⁹².

Por sua vez, a associação entre disfunção miocárdica subclínica — expressa por valores de *strain* > -17,0% — e pior qualidade de vida no sexto mês reforça a importância da avaliação cardíaca no seguimento de pacientes pós-COVID-19. O uso do *strain* como marcador de disfunção ventricular esquerda precoce tem sido amplamente reconhecido na literatura, inclusive em populações com COVID-19, indicando impacto cardiovascular duradouro mesmo em pacientes sem história prévia de cardiopatia⁵⁷. Neste estudo, valores de *strain* > -14,5% foram significativamente associados a escores inferiores de qualidade de vida, especialmente nos domínios de Limitação por Aspectos Físicos e Limitação por Aspectos Emocionais do SF-36, o que destaca as implicações funcionais e psicossociais da disfunção cardíaca nesse contexto.

Adicionalmente, a análise por curvas ROC demonstrou desempenho preditivo tanto para *mMRC* quanto para *strain* global nos respectivos períodos analisados, com altas sensibilidades e especificidades, fortalecendo a aplicabilidade clínica desses marcadores no acompanhamento de pacientes pós-alta.

Conclui-se que a dispneia percebida, medida por *mMRC*, é um marcador relevante de redução da qualidade de vida até o terceiro mês após a alta por COVID-19, enquanto o *strain* se destaca como preditor no seguimento tardio. Tais resultados reforçam a necessidade de uma abordagem multidimensional e contínua no acompanhamento de sobreviventes da COVID-19 visando à identificação precoce de pacientes com risco de evolução desfavorável e à implementação de estratégias de reabilitação mais eficazes.

5.3.9. Considerações finais sobre os dados de seguimento

Os resultados de seguimento demonstraram melhora significativa em diversos parâmetros ao longo do tempo. No entanto, um dos aspectos mais relevante foi a distinção entre as variáveis que apresentaram recuperação precoce e aquelas cuja melhora ocorreu de forma mais tardia.

Os resultados tomográficos encontrados sugerem melhora inicial rápida das imagens, entre 1 e 3 meses após a alta, sendo que a alteração que perdurou por mais tempo foi o vidro fosco.

A CVL (L e %pred) apresentou diferença estatisticamente significantes entre 1 e 3 meses e 1 e 6 meses após alta mas não entre 3 e 6 meses, sugerindo melhora predominantemente nos primeiros três meses após alta, assim como os aspectos físicos do Questionário SF-36.

Já o *strain* global, Borg de dispneia após TC6, CVF (L e %pred), VEF₁ (L e %pred), apresentaram melhora gradual dos valores encontrados, sugerindo evolução lenta ao longo dos 6 meses de acompanhamento, sem resultados significativos até o terceiro mês de avaliação, mas com diferença significativa quando se comparou o primeiro e o sexto mês de alta.

Valores de *mMRC* > 2 são bons preditores de qualidade de vida (SF-36 < 70) até 3 meses de alta hospitalar, enquanto o *strain* global > -14,5% só assume esse papel no sexto mês.

5.4. Limitações

Apesar da relevância dos achados, este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. O número reduzido de participantes, especialmente na análise de 6 meses, a perda de seguimento de parte da amostra inicial, além da falta dos dados de internação dos pacientes que vieram a óbito, podem introduzir viés de seleção. Além disso, houve grande dificuldade para que os pacientes comparecessem às consultas e exames de acompanhamento, por diversos motivos: dificuldade financeira, de locomoção, medo de reinfeção, entre outros. O tomógrafo (o único aparelho usado para a realização das tomografias avaliadas), parado durante boa parte do tempo do estudo, também limitou a coleta destes dados.

Mesmo com tais limitações, os resultados encontrados neste estudo foram importantes para um conhecimento mais completo e detalhado da evolução natural da COVID-19 nos casos de pacientes não vacinados e fornece novas informações sobre preditores de gravidade na admissão e persistência de alterações muito tempo depois da resolução da doença.

6. Conclusão

O presente estudo demonstrou que pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentaram diferentes trajetórias de recuperação clínica, funcional e de qualidade de vida ao longo dos seis meses de acompanhamento. Destaca-se que o sexo masculino, a presença de comorbidades — especialmente obesidade e hipertensão — e a linfopenia na admissão hospitalar foram fatores associados à maior gravidade da doença e à necessidade de ventilação mecânica invasiva. Além disso, definiu-se um valor de corte para a contagem de linfócitos ($\leq 971,0$ células/mm³) como preditor independente de suporte ventilatório, oferecendo potencial aplicabilidade clínica no manejo precoce desses pacientes.

Os resultados desta pesquisa destacam que a cada ponto de alteração na escala mMRC, há aumento superior à diferença mínima clinicamente importante na média de qualidade de vida pelo SF-36 (3–5 pontos) nos primeiros três meses de acompanhamento, sinalizando a dispneia como um marcador clínico confiável e de fácil aplicação para identificar pacientes com maior risco de limitação funcional. Enquanto o *strain* longitudinal global assumiu esse papel no sexto mês, porém com ressalvas devido ao menor número de participantes nesta etapa, evidenciando impacto tardio da lesão miocárdica. Resultados de espirometria, TC de tórax e teste de caminhada de seis minutos sugeriram melhora progressiva, embora mais lenta, em parâmetros respiratórios e funcionais, com predominância de distúrbio ventilatório restritivo.

Os achados reforçam a importância de um acompanhamento multiprofissional e multidimensional, capaz de integrar aspectos clínicos, respiratórios, cardiovasculares e psicossociais. A identificação de marcadores precoces de risco, como linfopenia e dispneia percebida, bem como a atenção às repercussões cardíacas, é fundamental para orientar estratégias de reabilitação e vigilância clínica direcionada. Assim, esta pesquisa contribui para ampliar a compreensão dos desfechos pós-COVID-19 e pode subsidiar a formulação de protocolos assistenciais mais eficazes no cuidado a sobreviventes da doença.

7. Referências Bibliográficas

1. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020;8(1):36. doi:10.1186/s40560-020-00453-4
2. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A. Lymphopenia: A useful predictor of COVID-19 disease severity and mortality. *Pak J Med Sci*. 2021;37(7). doi:10.12669/pjms.37.7.4085
3. Shen XR, Geng R, Li Q, et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):83. doi:10.1038/s41392-022-00919-x
4. Heijink IH, Hackett T, Pouwels SD. Effects of cigarette smoking on SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression in the respiratory epithelium. *J Pathol*. 2021;253(4):351-354. doi:10.1002/path.5607
5. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):216. doi:10.14336/AD.2020.0228
6. Waikar C, Gour V, Pranay L, Hingwe S. Lymphocyte count and A-DROP score in COVID-19 patients: A retrospective observational study. *Journal of Acute Disease*. 2022;11(3):115. doi:10.4103/2221-6189.347779
7. Okwan-Duodu D, Lim EC, You S, Engman DM. TMPRSS2 activity may mediate sex differences in COVID-19 severity. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):100. doi:10.1038/s41392-021-00513-7
8. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi:10.1038/s41368-020-0074-x
9. Tanasa I, Manciuc C, Carauleanu A, Navolan D, Bohiltea R, Nemescu D. Anosmia and ageusia associated with coronavirus infection (COVID-19) - what is known? *Exp Ther Med*. Published online May 28, 2020. doi:10.3892/etm.2020.8808
10. Keller K, Sagoschen I, Schmitt VH, et al. Obesity and Its Impact on Adverse In-Hospital Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.876028

11. Romano CM, Chebabo A, Levi JE. Past, present, and future of COVID-19: a review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020;53(9). doi:10.1590/1414-431x202010475
12. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;324(8):782. doi:10.1001/jama.2020.12839
13. Baigent C, Windecker S, Andreini D, et al. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1—epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1033-1058. doi:10.1093/eurheartj/ehab696
14. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(3):431-442. doi:10.1111/bjd.19264
15. Magadum A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020;9(11):2508. doi:10.3390/cells9112508
16. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286
17. Verstrepen K, Baisier L, De Cauwer H. Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(5):1051-1060. doi:10.1007/s13760-020-01412-4
18. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31):4579-4588. doi:10.3748/wjg.v26.i31.4579
19. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020;66:35-41. doi:10.1016/j.clinimag.2020.05.013
20. Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667-673. doi:10.1016/j.jiph.2020.03.019
21. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7

22. Mohammad M, Emin M, Bhutta A, Gul EH, Voorhees E, Afzal MR. Cardiac arrhythmias associated with COVID-19 infection: state of the art review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(10):881-889. doi:10.1080/14779072.2021.1997589
23. Cozzolino D, Romano C, Nevola R, et al. COVID-19 and arrhythmia: The factors associated and the role of myocardial electrical impulse propagation. An observational study based on cardiac telemetric monitoring. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.912474
24. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-391. doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001
25. Wang Y, Chen L, Wang J, et al. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2020;25(6). doi:10.1111/anec.12806
26. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-1655. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
27. Bertini M, Ferrari R, Guardigli G, et al. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement. *EP Europace.* 2020;22(12):1848-1854. doi:10.1093/europace/euaa258
28. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;41:96-103. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.060
29. Almeida GLG de, Braga F, Jorge JK, et al. Valor Prognóstico da Troponina T e do Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes Internados por COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):660-666. doi:10.36660/abc.20200385
30. Mehraeen E, Seyed Alinaghi SA, Nowroozi A, et al. A systematic review of ECG findings in patients with COVID-19. *Indian Heart J.* 2020;72(6):500-507. doi:10.1016/j.ihj.2020.11.007
31. MCCULLOUGH SA, GOYAL P, KRISHNAN U, CHOI JJ, SAFFORD MM, OKIN PM. Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. *J Card Fail.* 2020;26(7):626-632. doi:10.1016/j.cardfail.2020.06.005
32. Capotosto L, Nguyen BL, Ciardi MR, Mastroianni C, Vitarelli A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography.* 2020;37(9):1454-1464. doi:10.1111/echo.14834

33. Kapur R, Garg N, Kapur KK, Kapoor P, Kapoor PM. Cardiac Echocardiography in COVID-19 Infection. *Journal of Cardiac Critical Care TSS*. 2020;04(01):56-60. doi:10.1055/s-0040-1714150
34. Assalin HB, Rafacho BP, Santos PP dos, et al. Impact of the Length of Vitamin D Deficiency on Cardiac Remodeling. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):809-816. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000298
35. Fuglebjerg NJU, Jensen TO, Hoyer N, Ryrsø CK, Lindegaard B, Harboe ZB. Silent hypoxia in patients with SARS CoV-2 infection before hospital discharge. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;99:100-101. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.014
36. Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol*. 2020;55(6):332-339. doi:10.1097/RLI.0000000000000674
37. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-207. doi:10.1148/radiol.2020200230
38. Wu C, Chen X, Cai Y, 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. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
39. Lentz S, Roginski MA, Montrief T, Ramzy M, Gottlieb M, Long B. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2194-2202. doi:10.1016/j.ajem.2020.06.082
40. Gosangi B, Rubinowitz AN, Irugu D, Gange C, Bader A, Cortopassi I. COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. *Emerg Radiol*. 2022;29(1):23-34. doi:10.1007/s10140-021-01976-5
41. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246318. doi:10.1371/journal.pone.0246318
42. Ghizlane EA, Manal M, Abderrahim EK, et al. Lymphopenia in Covid-19: A single center retrospective study of 589 cases. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;69:102816. doi:10.1016/j.amsu.2021.102816
43. Chu H, Zhou J, Wong BHY, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and

- Intrinsic Apoptosis Pathways. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;213(6):904-914. doi:10.1093/infdis/jiv380
44. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(3):415-424. doi:10.1084/jem.20050828
45. Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in Disease Pathogenesis. *Circulation Journal*. 2010;74(3):405-410. doi:10.1253/circj.CJ-10-0045
46. Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock*. 2016;46(3):239-248. doi:10.1097/SHK.0000000000000633
47. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
48. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos D, Tzanakis N, Antoniou K. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the Covid-19 era (Review). *Exp Ther Med*. Published online July 9, 2020. doi:10.3892/etm.2020.8980
49. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):395-401. doi:10.1016/S2213-2600(13)70053-5
50. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9
51. World Health Organization. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. 2021. Accessed April 2, 2025. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>
52. Office of National Statistics. Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. 2021. Accessed March 19, 2025. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>

53. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603. doi:10.1001/jama.2020.12603
54. Tarazona V, Kirouchena D, Clerc P, Pinsard-Laventure F, Bourrion B. Quality of Life in COVID-19 Outpatients: A Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Med*. 2022;11(21):6478. doi:10.3390/jcm11216478
55. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2023;401(10393):e21-e33. doi:10.1016/S0140-6736(23)00810-3
56. Oliveira JGM, Campos RP, Azevedo BLPA, et al. Ventilation dynamics using a portable device coupled to the six-minute walk test in people with long-COVID syndrome: a preliminary study. *BMC Res Notes*. 2023;16(1):99. doi:10.1186/s13104-023-06374-3
57. Fayol A, Livrozet M, Boutouyrie P, et al. Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2232-2239. doi:10.1002/ehf2.13315
58. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, et al. Recovery of cardiac function following COVID-19 – ECHOVID-19: a prospective longitudinal cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(11):1903-1912. doi:10.1002/ejhf.2347
59. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DWH, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *European Respiratory Journal*. 2014;43(1):276-285. doi:10.1183/09031936.00196412
60. Barbara JM, Gatt J, Xuereb RA, et al. Clinical outcomes at medium-term follow-up of COVID-19. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2022;52(3):220-227. doi:10.1177/14782715221124617
61. Bretas DC, Leite AS, Mancuzo EV, et al. Lung function six months after severe COVID-19: Does time, in fact, heal all wounds? *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022;26(3):102352. doi:10.1016/j.bjid.2022.102352
62. Wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek RM. *EGAN - Fundamentos de Terapia Respiratória*. 9ª. Elsevier Brasil; 2009.
63. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004

64. British Society of Thoracic Imaging. BSTI COVID-19 guidance for the reporting radiologist. Version 2.0. March 16, 2020. Accessed September 3, 2024. <https://www.bsti.org.uk/standards-clinical-guidelines/clinical-guidelines/bsti-covid-19-guidance-for-the-reporting-radiologist/>
65. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33(4):397-406. doi:10.1590/S1806-37132007000400008
66. Costa D, Jamami M. Bases Fundamentais da Espirometria. *Rev bras fisioter*. 2001;5(2):95-102.
67. Pereira CA de C. Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(Supl 3):S 1-S 82.
68. Britto RR, Probst VS, Andrade AFD de, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-563. doi:10.1590/S1413-35552012005000122
69. 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):1428-1446. doi:10.1183/09031936.00150314
70. Volckaerts T, Quadflieg K, Burtin C, et al. Evaluation of the learning effect on the 6-min walk distance in adults with long COVID. *ERJ Open Res*. 2024;10(2):00708-02023. doi:10.1183/23120541.00708-2023
71. Azevedo KRS, Silva KM da. Teste de Caminhada de 6 minutos: técnica e interpretação. *Pulmão RJ*. 2018;27(1):57-62.
72. Karvonen JJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a "longitudinal" study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35:307-315.
73. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-150.
74. Wyrwich KW, Fihn SD, Tierney WM, Kroenke K, Babu AN, Wolinsky FD. Clinically important changes in health-related quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med*. 2003;18(3):196-202. doi:10.1046/j.1525-1497.2003.20203.x

75. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34(12):1008-1018. doi:10.1590/S1806-37132008001200005
76. Kruis AL, Boland MRS, Assendelft WJJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ*. 2014;349(sep10 11):g5392-g5392. doi:10.1136/bmj.g5392
77. Rugbjerg M, Iepsen UW, Jørgensen KJ, Lange P. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD with mild symptoms: a systematic review with meta-analyses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Published online April 2015:791. doi:10.2147/COPD.S78607
78. Man WDC, Grant A, Hogg L, Moore J, Barker RD, Moxham J. Pulmonary rehabilitation in patients with MRC Dyspnoea Scale 2. *Thorax*. 2011;66(3):263-263. doi:10.1136/thx.2010.136085
79. 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):97. doi:10.1186/s12890-021-01463-0
80. Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2022;27(8):605-616. doi:10.1111/resp.14311
81. Vena A, Giacobbe DR, Di Biagio A, et al. Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(11):1537-1544. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.049
82. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2012270. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
83. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052

84. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. 2020;182(2):429-446.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.05.042
85. Wu X, Dong D, Ma D. Thin-Section Computed Tomography Manifestations During Convalescence and Long-Term Follow-Up of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Medical Science Monitor*. 2016;22:2793-2799. doi:10.12659/MSM.896985
86. Karlsten S, Dahlslett T, Grenne B, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):18. doi:10.1186/s12947-019-0168-9
87. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2043-2055. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.069
88. Taha A, Larumbe-Zabala E, Abugroun A, Mohammedzein A, Naguib MT, Patel M. Outcomes of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome and Their Predictors: A National Cohort. *Crit Care Res Pract*. 2019;2019:1-8. doi:10.1155/2019/8106145
89. Wu X, Deng KQ, Li C, et al. Cardiac Involvement in Recovered Patients From COVID-19: A Preliminary 6-Month Follow-Up Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8. doi:10.3389/fcvm.2021.654405
90. Schandl A, Hedman A, Lyngå P, et al. Long-term consequences in critically ill COVID-19 patients: A prospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(9):1285-1292. doi:10.1111/aas.13939
91. Sevilla GGP de, Sánchez-Pinto B. Associations between muscle strength, dyspnea and quality of life in post-COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(12):1753-1758. doi:10.1590/1806-9282.20220974
92. Chun HJ, Coutavas E, Pine AB, et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JCI Insight*. 2021;6(14). doi:10.1172/jci.insight.148476