



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FACULDADE DE MEDICINA

**EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS RESIDUAIS E SUA RELAÇÃO COM
COMORBIDADES EM PACIENTES COM SÍNDROME PÓS-COVID-19**

EMILY SABOIA MOURA RODRIGUES

WILDSON DE JESUS LIMA MORAES

BELÉM

2023

EMILY SABOIA MOURA RODRIGUES

WILDSON DE JESUS LIMA MORAES

**EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS RESIDUAIS E SUA RELAÇÃO COM
COMORBIDADES EM PACIENTES COM SÍNDROME PÓS-COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.

Orientadora: Prof. Dra. Rosana Maria
Feio Libonati.

BELÉM

2023

EMILY SABOIA MOURA RODRIGUES

WILDSON DE JESUS LIMA MORAES

**EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS RESIDUAIS E SUA RELAÇÃO COM
COMORBIDADES EM PACIENTES COM SÍNDROME PÓS-COVID-19**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ___ / ___ / ____

Conceito: _____

Ao meu tio Siney Saboia, um dos 20 milhões de pacientes que morreram por causa da COVID no mundo. aguardo, ansiosa, nosso reencontro no céu.

Aos meus pais e irmãos, que foram meu suporte e me cobriram de orações para que eu conseguisse terminar este trabalho e este curso. Amo vocês.

Emily Saboia

À minha família, que me ofereceu amor e afago no decorrer da minha vida acadêmica e, em especial, na produção deste trabalho. Indubitavelmente, nada seria possível sem a intercessão de vocês. Eu os amo!

Wildson Moraes

AGRADECIMENTOS

À doutora Rosana pelas oportunidades de estágio nas quais aprendemos como ser médicos e pela valiosíssima e paciente orientação para que este trabalho fosse produzido com excelência.

Aos pacientes, protagonistas desta pesquisa, aos quais desejamos saúde, no sentido ampliado e completo que essa palavra pode assumir.

RESUMO

Introdução: Os sobreviventes da pandemia de COVID-19 precisam lidar com sintomas incapacitantes que afetam os mais diversos sistemas orgânicos e que persistem por mais de 3 meses após a fase aguda da infecção, entidade denominada pela Organização Mundial de Saúde como síndrome pós-COVID. **Objetivo:** Avaliar a influência das comorbidades metabólicas na intensidade dos sintomas persistentes relatados pelos pacientes e a evolução dessas queixas ao longo do tempo. **Métodos:** Trata-se de um estudo longitudinal analítico, com 100 indivíduos que apresentaram sintomas residuais persistentes após pelo menos 3 meses da fase aguda da COVID no período de abril de 2022 até abril de 2023. A intensidade dos sintomas foi avaliada em 2 consultas, com intervalo de, no mínimo, 6 meses e, no máximo, 12 meses, nas quais também foram investigadas comorbidades prévias, parâmetros antropométricos e exames laboratoriais. **Resultados:** 76% dos participantes eram mulheres e média geral de idade foi de 54,3 anos. A maioria dos pacientes tiveram quadro leve de infecção aguda (53%), não apresentaram reinfecção (65%), já tinham recebido 3 doses de vacina na primeira consulta (51%). Os sintomas mais prevalentes foram os neuropsiquiátricos, os musculoesqueléticos e a queda de cabelo. As comorbidades metabólicas mais prevalentes foram hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia. Houve melhora significativa ($p < 0,001$) para todos os 28 sintomas avaliados, pelo teste de Wilcoxon. Houve aumento considerável de pré-diabéticos e dislipidêmicos após a infecção por COVID. Não houve associação entre o desfecho dos sintomas residuais e as comorbidades metabólicas, pelos testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher ($p > 0,05$). Não houve associação das variáveis reinfecção, vacinação e tempo pós infecção aguda com a evolução dos sintomas residuais. **Conclusão:** A intensidade dos sintomas residuais diminuiu ao longo de 12 meses. Houve aumento importante de prevalência de pré-diabetes e de dislipidemia após a COVID. As comorbidades metabólicas isoladamente não influenciaram no desfecho de cada sintoma.

Palavras-chave: COVID longa; comorbidades; fatores de risco; alterações metabólicas.

ABSTRACT

Introduction: Survivors of the COVID-19 pandemic must deal with disabling symptoms that affect the most diverse organ systems and that persist for more than 3 months after the acute phase of the infection. These manifestations were called post-COVID syndrome by the World Health Organization. **Objective:** This study aimed to evaluate the influence of metabolic comorbidities on the intensity of persistent symptoms reported by patients and the evolution of these complaints over time. **Methods:** This is an analytical longitudinal study, with 100 individuals who presented persistent residual symptoms after at least 3 months of the acute phase of COVID from april 2022 to april 2023. The intensity of symptoms was assessed in 2 medical appointments, with an interval of at least 6 months and a maximum of 12 months, in which previous comorbidities, anthropometric parameters and laboratory tests were also investigated. **Results:** 76% of participants were women and the overall average age was 54.3 years. The majority of patients had a mild acute infection (53%), did not experience reinfection (65%), had already received 3 doses of vaccine in the first consultation (51%). The most prevalent symptoms were neuropsychiatric, musculoskeletal and hair loss. The most prevalent metabolic comorbidities were hypertension, obesity and dyslipidemia. There was significant improvement ($p < 0.001$) for all 28 symptoms evaluated, using the Wilcoxon test. There was a considerable increase in pre-diabetes and dyslipidemics after COVID infection. There was no association between the outcome of residual symptoms and metabolic comorbidities, using the Chi-Square and Fisher's Exact tests ($p > 0.05$). There was no association between the variables reinfection, vaccination and time after acute infection with the evolution of residual symptoms. **Conclusion:** The intensity of residual symptoms decreased over 12 months. There has been a significant increase in the prevalence of prediabetes and dyslipidemia following COVID infection. Metabolic comorbidities, in isolation, did not influence the outcome of each symptom.

Keywords: long COVID; comorbidities; risk factors; metabolic changes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil clínico da infecção aguda por COVID e hábitos dos pacientes em estudo (n =100). Belém – PA, 2023.

Tabela 2 – Frequências dos antecedentes pessoais dos pacientes antes da síndrome pós-covid (n = 100). Belém – PA, 2023.

Tabela 3 – Características antropométricas e bioquímicas obtidas na primeira consulta dos pacientes em estudo (n =100). Belém – PA, 2023.

Tabela 4 – Classificação dos pacientes em estudo quanto à medida de pressão arterial (n = 100). Belém – PA, 2023.

Tabela 5 – Perfil de tolerância à glicose prévio e pós-covid dos pacientes em estudo. (n = 100). Belém, PA – 2023.

Tabela 6 – Perfil lipídico prévio e pós-covid dos pacientes em estudo (n = 100). Belém – PA, 2023.

Tabela 7 – Síndrome metabólica avaliada na primeira consulta dos pacientes em estudo (N=100). Belém – PA, 2023.

Tabela 8 – Prevalência dos principais sintomas residuais da síndrome pós-covid nos pacientes em estudo. (N = 100) Belém, PA – 2023.

Tabela 9 – Evolução dos principais sintomas residuais e as prevalências dos desfechos, considerando a população sintomática. Belém, PA – 2023.

Tabela 10 – Evolução das notas atribuídas aos sintomas residuais pós-covid mais prevalentes nos pacientes em estudo. Belém, PA – 2023.

Tabela 11 – Idade e notas dos principais sintomas residuais na primeira consulta. Belém – PA, 2023.

Tabela 12 – Idade e notas dos principais sintomas residuais na segunda consulta. Belém – PA, 2023.

Tabela 13 – Idade e desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023.

Tabela 14 – IMC e notas dos principais sintomas residuais na primeira consulta. Belém – PA, 2023.

Tabela 15 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à perda de memória (n = 78). Belém – PA, 2023.

Tabela 16 – Tabela 15 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à tontura (n = 74). Belém – PA, 2023.

Tabela 17 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à fadiga (n = 67). Belém – PA, 2023.

Tabela 18 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à ansiedade (n = 65). Belém – PA, 2023

Tabela 19 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à perda de concentração (n = 62). Belém – PA, 2023.

Tabela 20 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à fraqueza (n = 60). Belém – PA, 2023.

Tabela 21 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à dor articular (n = 58). Belém – PA, 2023

Tabela 22 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à dor muscular (n = 58). Belém – PA, 202

Tabela 23 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados a distúrbios do sono (n = 51). Belém – PA, 2023.

Tabela 24 – Reinfecção e desfechos associados aos sintomas residuais. Belém – PA, 2023.

Tabela 25 – Comorbidades metabólicas, hábitos e ocorrência de reinfecção (N=100). Belém – PA, 2023.

Tabela 26 – Quantidade de doses de vacina recebidas e notas dos principais sintomas residuais na primeira consulta. Belém – PA, 2023.

Tabela 27 – Quantidade de doses de vacina recebidas e notas dos principais sintomas residuais na segunda consulta. Belém – PA, 2023.

Tabela 28 – Tempo decorrido desde a infecção aguda pelo SARS-CoV até a primeira consulta e notas dos principais sintomas residuais na primeira consulta. Belém – PA, 2023.

Tabela 29 – Tempo decorrido desde a infecção aguda pelo SARS-CoV até a segunda consulta e notas dos principais sintomas residuais na segunda consulta. Belém – PA, 2023.

Tabela 30 - Tempo decorrido desde a infecção aguda pelo SARS-CoV até a segunda consulta e desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023.

Tabela 31 – Classificação dos pacientes quanto à gravidade da infecção aguda e os desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023.

Tabela 32 – Associação entre gravidade da infecção aguda (leve, moderada ou grave) e desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. OBJETIVO GERAL	12
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1. EPIDEMIOLOGIA	13
2.2. NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2).....	13
2.3. QUADRO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO COVID-19	14
2.4. TRATAMENTO DA INFECÇÃO AGUDA.....	15
2.5. SÍNDROME PÓS-COVID	16
2.6. FISIOPATOLOGIA DOS SINTOMAS POR SISTEMAS	17
2.6.1. Trato respiratório	17
2.6.2. Sistema cardiovascular	18
2.6.3. Sistemas osteoarticular e muscular.....	19
2.6.4. Sistema nervoso.....	19
2.6.5. Metabolismo	20
2.6.6. Trato gastrointestinal	21
2.6.7. Pele e anexos	21
2.6.8. Sintomas psiquiátricos.....	22
2.7. TRATAMENTO DA SÍNDROME PÓS-COVID-19.....	22
3. METODOLOGIA.....	23
3.1. TIPO DE ESTUDO	23
4.2 AMBIENTE DE PESQUISA	23
4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO	23
4.4 AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	23
4.5 COLETA DE DADOS.....	24

4.6	ANÁLISE DE DADOS	26
4.7	ASPECTOS ÉTICOS	26
4.	RESULTADOS	27
5.	DISCUSSÃO	49
6.	CONCLUSÃO.....	58
	REFERÊNCIAS	59
	APÊNDICE 1	68
	APÊNDICE 2	70
	ANEXO A.....	73

1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, denominado pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV) como novo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) ou simplesmente COVID-19 (nomeado pela Organização Mundial da Saúde - OMS) é um vírus pertencente à família Coronaviridae, do gênero beta e causador de Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (OPAS, 2020). No Brasil, o registro do primeiro caso ocorreu em 26 de fevereiro de 2020, no estado de São Paulo e são contabilizados 37.728.415 casos confirmados e 704.794 óbitos desde sua instalação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, emergiu como um dos maiores desafios globais para a saúde pública do século XXI. Enfrentando uma crescente onda de infecções, governos e sistemas de saúde ao redor do mundo buscaram respostas eficazes para conter a disseminação do vírus e tratar os pacientes afetados. Com o tempo, à medida que uma proporção significativa dos indivíduos infectados começou a se recuperar da infecção aguda, observou-se um grupo considerável de pacientes apresentando sintomas persistentes, muito além do período de convalescença esperado. Esse fenômeno foi identificado como a "síndrome pós-covid" ou "covid longa" (WHO, 2021).

A síndrome pós-covid tem se mostrado uma preocupante realidade para muitos pacientes que se recuperaram da infecção pelo SARS-CoV-2. Caracteriza-se por uma variedade de sintomas residuais que persistem por pelo menos 12 semanas a meses após a infecção. Dentre as sequelas mais prevalentes dessa síndrome, destacam-se a fadiga persistente, as dificuldades respiratórias, as dores osteomusculares, além de sintomas neurológicos e psicológicos. Ademais, estudos têm apontado para alterações endócrino-metabólicas em pacientes com síndrome pós-covid, como desregulação hormonal, resistência à insulina e disfunção tireoidiana, o que pode ter implicações significativas para a saúde desses indivíduos (GIACAGLIA, 2020).

O tempo de recuperação da doença, consoante a OMS, é determinado de acordo com a intensidade do quadro apresentado, com média de duas semanas em quadros leves e de três a seis semanas em casos graves. No entanto, as alterações após o quadro costumam se estender por meses, e esse conjunto de sintomas pós-covid ainda é pouco compreendido, tendo novas pesquisas indicando alterações endócrinas, respiratórias e cardiovasculares, além de distúrbios metabólicos (GIACAGLIA, 2020).

A partir desse contexto, avaliar a relação entre síndrome pós-covid e alterações endócrino-metabólicas e sequelas deixadas pela infecção do novo coronavírus é de suma importância para se compreender melhor a relação entre as alterações metabólicas e a interação

antígeno-hospedeiro, de forma a oferecer o melhor planejamento de condutas e melhorar o prognóstico dos pacientes.

1.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a evolução dos sintomas residuais e sua relação com comorbidades em pacientes com síndrome pós-covid-19.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a prevalência dos sintomas associados à síndrome pós-covid.
- Verificar a prevalência de alterações endócrino-metabólicas em pessoas com a síndrome pós-covid.
- Identificar fatores de risco associados à síndrome pós-covid.
- Avaliar a relação do quadro clínico da infecção aguda com a síndrome pós-covid.
- Verificar a influência da vacinação na manifestação de sintomas da síndrome pós-covid
- Avaliar a evolução da intensidade dos sintomas residuais ao longo do tempo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. EPIDEMIOLOGIA

Um estudo observacional de coorte de 38 hospitais em Michigan (EUA), avaliou os resultados de 1.250 pacientes que receberam alta 60 dias após o quadro de infecção pela covid, por meio de entrevistas telefônicas que objetivaram coletar dados sobre os possíveis desfechos a partir da alta hospitalar. Dos 488 pacientes que completaram a pesquisa por telefone no estudo, 32,6% dos pacientes relataram sintomas persistentes, incluindo 18,9% com sintomas novos ou agravados. A dispneia ao subir escadas (22,9%) foi a mais relatada, enquanto outros sintomas incluíam tosse (15,4%) e perda persistente do paladar e/ou olfato (13,1%) (CHOPRA et al, 2021).

Outro estudo denominado estudo chinês pós-agudo da COVID-19, também de coorte prospectivo e realizado em Wuhan, berço da pandemia da covid-19, observou as consequências a longo prazo da doença por meio de uma avaliação pessoal que abrangeu 1.733 pacientes após 6 meses desde o início dos sintomas. O estudo utilizou questionários de pesquisa, exame físico, testes de caminhada de 6 minutos (TC6) e exames de sangue e, em casos selecionados, testes de função pulmonar (TFPs), tomografia computadorizada de tórax de alta resolução e ultrassonografia para avaliação da síndrome pós-covid. A maioria dos pacientes (76%) relatou pelo menos um sintoma. Semelhante a outros estudos, fadiga/fraqueza muscular foi o sintoma mais relatado (63%), seguido de dificuldades para dormir (26%) e ansiedade/depressão (23%) (HUANG et al, 2021).

De acordo com Nalbandia et al (2021), evidências científicas e clínicas estão evoluindo sobre os efeitos subagudos e de longo prazo do COVID-19, que podem afetar vários sistemas e órgãos. Relatos iniciais sugerem efeitos residuais da infecção por SARS-CoV-2, como fadiga, dispneia, dor torácica, distúrbios cognitivos, artralgia e declínio na qualidade de vida. Entretanto, enquanto outras comorbidades, como diabetes, obesidade, doença cardiovascular ou renal crônica, câncer e transplante de órgãos, são determinantes bem reconhecidos de aumento da gravidade e mortalidade relacionada ao COVID-19 agudo, sua associação com a síndrome pós-covid naqueles que se recuperaram ainda precisam ser determinados.

2.2. NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2)

O Novo Coronavírus, também conhecido como SARS-CoV-2, é um vírus pertencente à família dos coronavírus, que foram identificados pela primeira vez em seres humanos em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. Essa doença provocada pelo vírus foi denominada COVID-19, que significa "Coronavirus Disease 2019" (OPAS, 2020). Os

coronavírus são uma família de vírus que podem causar doenças em humanos e em animais. Em sua maioria, eles costumam causar infecções respiratórias leves, como resfriados comuns. No entanto, o SARS-CoV-2 é uma variação particularmente preocupante, pois tem potencial para causar infecções graves nos pulmões e até levar à síndrome respiratória aguda grave (SARS) (LAUXMANN et al, 2020).

A transmissão do novo coronavírus ocorre principalmente através de gotículas respiratórias liberadas quando uma pessoa infectada tosse, espirra, fala ou respira. Essas gotículas podem ser inaladas por pessoas próximas ou depositadas em superfícies, onde podem permanecer ativas por vários dias, dependendo das condições ambientais (HUANG C. et al, 2019). A sintomatologia da COVID-19 pode variar de leve a grave e incluir febre, tosse seca, fadiga, dores musculares, perda de paladar e olfato, dificuldade respiratória e em casos mais graves, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo e falência múltipla de órgãos, podendo levar à morte (HUANG C. et al, 2019).

Devido à rápida propagação e gravidade da doença, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou uma pandemia de COVID-19 em março de 2020, refletindo a disseminação global do vírus e a necessidade de medidas abrangentes para contê-lo. Para controlar a disseminação do SARS-CoV-2 e reduzir a morbidade e mortalidade associadas à COVID-19, intervenções de saúde pública foram implementadas em todo o mundo. Isso inclui medidas como o uso de máscaras, o distanciamento social, a lavagem frequente das mãos, o isolamento de casos suspeitos e confirmados, bem como o rastreamento de contatos para identificar e isolar possíveis exposições (WHO, 2019).

2.3. QUADRO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO COVID-19

É importante notar que o quadro clínico da COVID-19 pode ser muito variável e, em alguns casos, os sintomas podem ser atípicos ou incomuns, o que torna o diagnóstico desafiador. Além disso, algumas pessoas podem ser assintomáticas ou apresentar sintomas muito leves, mas ainda têm a capacidade de transmitir o vírus para outras pessoas, o que dificulta o controle da disseminação da doença.

Em grupos mais vulneráveis, como idosos e pessoas com condições médicas preexistentes, a COVID-19 pode levar a complicações mais graves, como pneumonia viral, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e até mesmo falência múltipla de órgãos. A idade avançada e a presença de doenças crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias, aumentam o risco de evolução desfavorável da doença (SANTOS et al, 2023).

De acordo com Lima (2020), acerca do Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus, publicado pelo Ministério da Saúde, em fevereiro do mesmo ano da publicação, na avaliação dos primeiros 99 pacientes internados com pneumonia e diagnóstico laboratorial de COVID-19 no hospital de Wuhan, pode-se observar uma maior taxa de hospitalização em indivíduos maiores de 50 anos e do sexo masculino. Os principais sintomas foram: febre (83%), tosse (82%), dispneia (31%), mialgia (11%), confusão mental (9%), cefaleia (8%), dor de garganta (5%), rinorreia (4%), dor torácica (2%), diarreia (2%) e náuseas e vômitos (1%). Também houve registros de linfopenia em outro estudo realizado com 41 pacientes diagnosticados com COVID-19.

Além dos sintomas respiratórios, a COVID-19 também pode afetar outros sistemas do corpo, e há relatos de sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, bem como manifestações neurológicas e cardiovasculares em alguns pacientes (CARFI et al, 2020).

O quadro clínico da COVID-19 varia desde casos leves com sintomas semelhantes aos de um resfriado até casos graves com complicações respiratórias e potencial risco de vida. Entende-se, portanto, que conscientização sobre os sintomas e o acesso rápido a assistência médica adequada são fundamentais para o controle da doença e para proteger a saúde pública.

2.4. TRATAMENTO DA INFECÇÃO AGUDA

O tratamento da infecção aguda da COVID-19 é um desafio complexo e em constante evolução, à medida que novas pesquisas e evidências emergem. Atualmente, não há um tratamento específico que cure completamente a COVID-19, mas existem abordagens terapêuticas para aliviar os sintomas, reduzir a gravidade da doença e melhorar a recuperação dos pacientes (DIAS et al, 2020). As terapias em pesquisa incluem novos e antigos agentes disponíveis, sendo pesquisados em ensaios clínicos ou por meio de uso compassivo. No entanto medidas gerais podem ser aplicadas, como:

- Tratamento de suporte: Para casos leves e moderados, o tratamento envolve principalmente cuidados de suporte. Isso inclui repouso adequado, hidratação adequada e uso de medicamentos para aliviar os sintomas, como antitérmicos para reduzir a febre e medicamentos para aliviar dores e desconfortos. Além disso, é importante monitorar os sinais vitais e a oxigenação em pacientes com sintomas respiratórios.

- Oxigenoterapia: Em casos mais graves, quando há dificuldade respiratória, a oxigenoterapia é utilizada para fornecer oxigênio suplementar ao paciente, garantindo uma oxigenação adequada dos tecidos.

- Ventilação mecânica: Em situações extremas de insuficiência respiratória, pode ser necessário o uso de ventilação mecânica invasiva, onde o paciente é conectado a um respirador para auxiliar na respiração.

- Corticosteroides: Estudos clínicos demonstraram que o uso de corticosteroides, como a dexametasona, em pacientes com COVID-19 grave reduz significativamente a mortalidade. Esses medicamentos ajudam a modular a resposta inflamatória exagerada que pode ocorrer em casos mais severos. É indicado em casos graves e com nível de evidências baixo (ARABI et al, 2020; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2023)

- Antivirais: Alguns antivirais têm sido utilizados no tratamento da COVID-19 para tentar inibir a replicação do vírus e reduzir a carga viral. Exemplos incluem o Remdesivir, que tem mostrado benefícios em pacientes hospitalizados com COVID-19, e o Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir), recentemente aprovado pelo FDA para uso em pacientes não hospitalizados, baseado nos dados clínicos dos ensaios clínicos randomizados EPIC-HR e EPIC-SR (BARLOW et al, 2020; HAMMOND et al, 2022).

- Terapias com anticorpos monoclonais: Essas terapias envolvem a administração de anticorpos monoclonais específicos para o SARS-CoV-2 com o objetivo de neutralizar o vírus e reduzir a gravidade da doença. Algumas dessas terapias têm sido autorizadas para uso emergencial em casos selecionados (HWANG et al, 2022).

2.5. SÍNDROME PÓS-COVID

A COVID de longa duração é definida como “sinais e sintomas que se desenvolvem durante ou geralmente nos primeiros três meses após história confirmada ou provável de infecção pelo SARS-CoV-2, com sintomas que duram pelo menos dois meses e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo” (WHO, 2021).

As manifestações podem se desenvolver logo após a recuperação provocada pela infecção aguda da COVID-19 como um novo quadro de sintomas ou podem persistir desde a infecção inicial, e geralmente cursam com impacto funcional diário desses indivíduos. Em outras palavras, a definição de COVID longa parte da premissa da existência de relação temporal entre o início dos sintomas e a COVID-19, sendo que os sintomas devem surgir durante a infecção ou logo depois, não sendo incluídos sintomas anteriores à infecção (FERNANDEZ DE-LAS-PEÑAS et al, 2021).

Embora essas alterações sejam relatadas principalmente em sobreviventes de doença grave e crítica, os efeitos duradouros também ocorrem em indivíduos com infecção leve que não necessitam de hospitalização. No entanto, ainda não foi estabelecido como sexo, gênero,

idade, etnia, condições de saúde subjacentes, dose viral ou progressão da COVID-19 afetam significativamente o risco de desenvolver efeitos a longo prazo da COVID-19.

A COVID-19 LONGA ou SÍNDROME PÓS-COVID é caracterizada por sinais e sintomas que surgem durante ou após a infecção pelo COVID-19 e continuam após 12 semanas e não podem ser explicados por outro diagnóstico (NICE, 2022). Estima-se que 80% dos pacientes recuperados da SARS-CoV-2 possam apresentar um ou mais sintomas a longo prazo depois do contato com o vírus. Sendo que os cinco sintomas mais comuns apresentados na meta-análise foram fadiga (58%), dor de cabeça (44%), distúrbio de atenção (27%), queda de cabelo (25%) e dispneia (24%) (LOPEZ-LEON et al, 2021).

Com relação à síndrome pós-COVID, testes comprobatórios da infecção podem ser positivos ou negativos, devido ao tempo decorrido para a testagem, não sendo pré-requisito para sua definição. Vale frisar que os pacientes acometidos pela COVID longa são divididos em dois grupos: (1) pacientes que apresentaram formas leves a severas da doença, sendo atrelado às sequelas a interação do vírus com o hospedeiro. As pessoas podem apresentar sintomas prolongados como fadiga, fraqueza, dificuldades de concentração e afins, são sintomas leves, mas que têm impacto direto na qualidade de vida; e (2) pacientes que precisaram de ventilação mecânica, sendo que nesses casos as sequelas ocorrem principalmente pela relação entre a doença grave com os tratamentos utilizados para dar suporte à vida, com essas consequências sendo muito mais impactantes, persistentes e debilitantes para os pacientes.

2.6. FISIOPATOLOGIA DOS SINTOMAS POR SISTEMAS

De acordo com Huang J, et al. (2020), os vírus da família coronavírus possuem uma proteína denominada “proteína S” ou Spike, que é a responsável pela comunicação das células virais com as células do hospedeiro. A distribuição dos receptores da ECA 2 ocorre amplamente nos mais variados tecidos e órgãos, sendo principalmente encontrados nos pulmões e rins. Nesses locais, essas células possuem uma alta expressão da ECA2 e reconhecem a proteína S do vírus, permitindo o início da infecção.

2.6.1. Trato respiratório

A COVID-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2, que tem uma afinidade particular pelos receptores ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) encontrados nas células do trato respiratório. Quando uma pessoa é infectada pelo vírus, ele se liga aos receptores ACE2 nas células do nariz, da garganta e das vias aéreas superiores, levando à infecção do trato respiratório alto (LU et al. 2020).

A fisiopatologia dos sintomas da COVID-19 no trato respiratório alto envolve várias etapas: (1) Entrada do vírus: Após a exposição ao vírus, o SARS-CoV-2 entra nas células do trato respiratório alto, especialmente as células epiteliais que revestem o nariz, a garganta e a faringe, através da ligação aos receptores ACE2; (2) Replicação viral: Dentro das células infectadas, o vírus começa a se replicar, produzindo cópias de si mesmo. A replicação viral leva à destruição das células hospedeiras, causando danos ao revestimento do trato respiratório e desencadeando uma resposta inflamatória; (3) Inflamação: A replicação viral e a destruição das células hospedeiras desencadeiam uma resposta inflamatória no trato respiratório. A liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-1 beta (IL-1 β), leva a um processo inflamatório excessivo, conhecido como "tempestade de citocinas". Essa resposta inflamatória desregulada pode causar danos adicionais às células e tecidos, contribuindo para a gravidade da doença; (4) Resposta imune: O sistema imunológico do hospedeiro também responde à infecção viral, recrutando células do sistema imunológico para combater o vírus. No entanto, em alguns casos, a resposta imune pode se tornar descontrolada, levando a uma resposta inflamatória exacerbada que pode danificar os tecidos saudáveis (YAO et al, 2020).

Os sintomas da COVID-19 no trato respiratório alto são principalmente relacionados à inflamação e ao dano celular. Isso pode incluir: (1) Congestão nasal: Devido ao inchaço e inflamação das membranas nasais, a pessoa pode experimentar congestão nasal, coriza, anosmia e ageusia. (2) Dor de garganta: A inflamação das células da garganta pode causar dor e irritação na região; (3) Tosse: A inflamação das vias aéreas superiores pode desencadear uma tosse seca e irritativa. (4) Dificuldade respiratória: Em alguns casos, a inflamação e o inchaço do trato respiratório alto podem se estender para as vias aéreas inferiores, causando dificuldade respiratória.

É importante notar que, em alguns pacientes, a infecção do trato respiratório alto pode se espalhar para as vias aéreas inferiores e levar a uma pneumonia viral mais grave, exigindo tratamento hospitalar e suporte respiratório.

2.6.2. Sistema cardiovascular

A infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2 pode afetar o sistema cardiovascular de várias maneiras. Primeiramente, o vírus entra nas células hospedeiras através da interação entre a proteína spike do SARS-CoV-2 e o receptor ACE2 presente na superfície das células, incluindo células endoteliais e cardiomiócitos. Essa interação pode levar à disfunção endotelial, inflamação vascular e aumento da permeabilidade vascular (LIMA et al, 2020)

Em segundo lugar, a resposta imune do hospedeiro à infecção viral pode desencadear uma tempestade de citocinas, caracterizada por uma liberação excessiva de mediadores inflamatórios, como IL-6, TNF- α e IL-1 β . Essa resposta inflamatória sistêmica pode danificar o tecido cardíaco e levar a complicações cardiovasculares, como miocardite, disfunção ventricular, arritmias e até mesmo insuficiência cardíaca. Além disso, a formação de coágulos sanguíneos (trombose) também é uma preocupação significativa, pois a COVID-19 está associada a um maior risco de eventos tromboembólicos, como trombose venosa profunda e embolia pulmonar (GUO et al, 2020)

2.6.3. Sistemas osteoarticular e muscular

A fisiopatologia envolvida no sistema osteoarticular e muscular na COVID-19 é uma área em desenvolvimento contínuo de pesquisa. Embora inicialmente a doença tenha sido caracterizada principalmente como uma infecção respiratória, evidências emergentes sugerem que o vírus SARS-CoV-2 também pode afetar o sistema musculoesquelético. Estudos indicam que a infecção pelo vírus pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica desregulada, a qual pode afetar negativamente as articulações e músculos. A inflamação crônica e a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , podem resultar em danos nas células musculares e no tecido conjuntivo, contribuindo para a mialgia (dor muscular) e artralgia (dor nas articulações) observadas em alguns pacientes com COVID-19 (SERNA-TREJOS, et al. 2023)

Além disso, a imobilidade prolongada durante a hospitalização pode levar à perda de massa muscular, fraqueza muscular e redução da densidade mineral óssea. Esses efeitos podem ser especialmente significativos em pacientes gravemente enfermos que necessitam de ventilação mecânica e cuidados intensivos. Ademais, a inflamação sistêmica pode contribuir para o desenvolvimento de complicações, como trombose venosa profunda, que também podem afetar negativamente o sistema musculoesquelético. Embora mais pesquisas sejam necessárias para uma compreensão abrangente da fisiopatologia, o reconhecimento da interação entre a COVID-19 e o sistema osteoarticular e muscular é crucial para o desenvolvimento de estratégias de tratamento e reabilitação adequadas para pacientes afetados pela doença (SERNA-TREJOS, et al. 2023).

2.6.4. Sistema nervoso

O entendimento envolvido na interação entre a covid e o sistema nervoso ainda está sendo amplamente construído, mas existem evidências crescentes de que o vírus SARS-CoV-2 pode causar danos neurológicos diretos e indiretos (PAPA et al, 2020; PLEASURE et al, 2020).

Através de estudos de autópsia e análises cerebrais, foi observada a presença do vírus no tecido cerebral, sugerindo que o SARS-CoV-2 pode invadir o sistema nervoso central. Além disso, a resposta imune desregulada e a liberação de citocinas inflamatórias em resposta à infecção podem desempenhar um papel importante no dano neural observado. De acordo com Li Y, et al. (2004) e por Bohmwald K, et al. (2018), a inflamação excessiva pode levar a uma condição conhecida como "tempestade de citocinas", que pode causar danos aos neurônios e às células da barreira hematoencefálica. Esses mecanismos podem explicar a ocorrência de sintomas neurológicos variados em pacientes com COVID-19, como perda de olfato e paladar, dores de cabeça, confusão mental e até complicações neurológicas graves, como AVC e encefalite.

Além disso, a COVID-19 também pode ter um impacto no sistema nervoso periférico, como o sistema nervoso autônomo. A ativação prolongada do sistema nervoso simpático em resposta à infecção pode resultar em desregulação cardiovascular, incluindo arritmias e aumento do risco de eventos cardiovasculares. As alterações nos receptores ACE2, que são expressos no sistema nervoso, podem contribuir para a disfunção neural e vascular observada em pacientes com COVID-19.

Figueiredo R, et al. (2020) publicaram o caso de uma paciente de 35 anos, primigesta, no último trimestre da gravidez, que se apresentou ao departamento de emergência obstétrica com desvio progressivo da rima labial esquerda, com dois dias de evolução. A paciente não apresentou outro sintoma associado à paralisia facial e seu teste foi positivo para COVID-19. A associação entre a paralisia e a infecção pelo SARS-CoV-2 se dá em decorrência da já conhecida característica neurotrópica do vírus. A porcentagem de pacientes infectados que apresentaram alterações neurológicas periféricas foi de 8,9%.

2.6.5. Metabolismo

Estudos têm demonstrado que o vírus SARS-CoV-2 utiliza o receptor ACE2 para entrar nas células, e esse receptor está amplamente distribuído em vários tecidos, incluindo os tecidos metabólicos, como o tecido adiposo e o fígado. A infecção pelo vírus pode levar à disfunção metabólica, incluindo a regulação prejudicada da glicose e do metabolismo lipídico. A inflamação sistêmica, desencadeada pela resposta imunológica do hospedeiro à infecção, pode levar à resistência à insulina e ao agravamento da diabetes em pacientes com predisposição (GUO et al, 2020).

Além disso, a COVID-19 também pode ter impacto nos sistemas respiratório e cardiovascular, afetando indiretamente o metabolismo. A redução da capacidade pulmonar

devido à pneumonia e inflamação nos pulmões pode afetar a captação de oxigênio e a produção de energia nas células, levando à fadiga e à redução da atividade física, o que pode agravar ainda mais a regulação metabólica (LU et al, 2019). Os pacientes gravemente enfermos que requerem ventilação mecânica e cuidados intensivos podem apresentar um maior risco de desnutrição e perda muscular, afetando negativamente o metabolismo.

Vale lembrar que a COVID-19 não pode ser considerada uma doença primariamente metabólica, mas o controle glicêmico, o perfil lipídico, o controle da pressão arterial e de outros parâmetros metabólicos pode ser útil como uma abordagem específica para prevenir e melhorar os efeitos pontuais e agudos do vírus, dificultando o acesso às células e diminuindo suas respostas inflamatórias (BORNSTEIN, 2020).

2.6.6. Trato gastrointestinal

O estudo proposto por Yawen Zhang et al (2021) mostrou que o vírus SARS-CoV-2 pode ser detectado em amostras de fezes de pacientes infectados, sugerindo que o trato gastrointestinal pode ser um local de replicação viral. O receptor ACE2, que é o principal receptor pelo qual o vírus entra nas células, está amplamente expresso nos mais variados sistemas orgânicos, incluindo as células do trato gastrointestinal, tendo sido demonstrado também no íleo e no cólon. A infecção pode levar à inflamação do revestimento do trato gastrointestinal, resultando em sintomas como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Além disso, a resposta inflamatória sistêmica associada à infecção pode causar alterações na microbiota intestinal, que desempenha um papel crucial na saúde digestiva e imunológica. Essas alterações podem ter implicações para a saúde do trato gastrointestinal e podem estar relacionadas a sintomas gastrointestinais persistentes em alguns pacientes recuperados da COVID-19 (ZHANG et al, 2020).

2.6.7. Pele e anexos

As lesões cutâneas associadas à COVID-19 variam desde erupções maculopapulares (manchas e protuberâncias vermelhas) até eritema pérmio (também conhecido como "dedos de COVID" ou "pés de COVID"). Acredita-se que essas manifestações cutâneas ocorram devido a uma resposta inflamatória do organismo ao vírus. O SARS-CoV-2 pode infectar células da pele e, além disso, a resposta imunológica do hospedeiro ao vírus pode levar à liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios que afetam a pele. É importante ressaltar que as manifestações cutâneas podem ocorrer em diferentes estágios da doença e variam amplamente entre os pacientes. Portanto, a pele pode servir como um importante marcador clínico para ajudar na detecção precoce e no diagnóstico da COVID-19 (GALVÁN CASAS C. et al, 2020).

2.6.8. Sintomas psiquiátricos

A relação entre a COVID-19 e o sistema psiquiátrico é complexa e ainda está sendo investigada. Estudos têm relatado que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode estar associada a sintomas neuropsiquiátricos, incluindo ansiedade, depressão, confusão, delírio e alterações de comportamento. Acredita-se que esses sintomas possam ocorrer como resultado direto do vírus infectando o sistema nervoso central, levando a danos neurais e inflamação cerebral. Além disso, a resposta imunológica desregulada e a liberação de citocinas inflamatórias podem desempenhar um papel no desenvolvimento de sintomas psiquiátricos em alguns pacientes com COVID-19. A hospitalização, o isolamento social e o medo da doença também podem contribuir para o agravamento dos sintomas psiquiátricos em pacientes afetados (VARATHARAJ A. et al, 2020).

2.7. TRATAMENTO DA SÍNDROME PÓS-COVID-19

A síndrome pós-COVID, também conhecida como COVID longa ou COVID persistente, é uma condição complexa e variada que requer uma abordagem multidisciplinar de tratamento. Até o momento, não há um tratamento específico para essa síndrome, e o manejo dos sintomas é focado nas necessidades individuais de cada paciente. O tratamento geralmente envolve uma combinação de abordagens, incluindo terapia medicamentosa para o controle de sintomas como dor, fadiga e distúrbios respiratórios. Além disso, a reabilitação pulmonar, a terapia física e a terapia ocupacional têm sido utilizadas para auxiliar os pacientes na recuperação da capacidade funcional. Abordagens de suporte psicossocial também são essenciais para lidar com os sintomas neuropsiquiátricos, como ansiedade e depressão, que muitos pacientes podem experimentar.

Um artigo publicado na "Nature Reviews Disease Primers" em 2021, intitulado "Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact", destaca a diversidade dos sintomas pós-COVID e a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento. Ele enfatiza que não existe uma única intervenção terapêutica padronizada para todos os pacientes, e o manejo dos sintomas deve ser personalizado com base nas necessidades e condições individuais de cada pessoa. As abordagens de tratamento podem evoluir à medida que mais pesquisas são realizadas para entender melhor essa síndrome e seus mecanismos subjacentes.

3. METODOLOGIA

3.1. TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo longitudinal analítico, ao longo de 12 meses (abril de 2022 a abril de 2023), avaliando a evolução dos sintomas residuais da covid-19, em forma de síndrome pós-covid longa (acima de 12 semanas), relacionada à gravidade do quadro clínico da infecção por covid e à presença de comorbidades prévias ou ao desenvolvimento dessas comorbidades após a covid-19.

4.2 AMBIENTE DE PESQUISA

Ambulatório de Endocrinologia voltado para Síndrome pós-COVID-19 do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, em Belém, Pará.

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população do estudo foi composta por pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, residentes de Belém e região metropolitana, que apresentaram sintomas que não puderam ser atribuídos a outras causas que não a Covid-19 longa.

4.4 AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A amostra foi composta por 200 pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia voltado para Síndrome pós-COVID-19 do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará desde abril de 2022 até abril de 2023, que foram convidados a participar da pesquisa. Entretanto, com base nos critérios de inclusão e exclusão, dos 200, apenas 100 pacientes foram selecionados.

Os critérios de inclusão foram: pacientes acometidos pela COVID-19, com teste positivo que confirmasse o diagnóstico da doença e que apresentassem algum sintoma, sequela ou alteração orgânica funcional relacionados à infecção pela COVID-19, que persistiram após 12 semanas do quadro agudo da infecção e cuja sintomatologia não pôde ser relacionada a outros diagnósticos, caracterizando assim a síndrome pós-covid, os quais foram atendidos regularmente no Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (UFPA), em Belém – Pará, e que aceitaram, por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, fazer parte da pesquisa.

Os critérios de exclusão foram: pacientes que estivessem em quadro ativo de infecção por COVID-19 ou que não apresentassem nenhum sintoma residual pós-covid, que não informaram, no momento da consulta médica, todos os dados necessários para o preenchimento

do formulário padronizado da pesquisa, e que tiveram número inferior ao de 2 consultas ao longo do período de 12 meses em que o projeto foi executado.

4.5 COLETA DE DADOS

Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos por meio de formulário padronizado a partir de entrevista durante consulta ambulatorial.

No formulário, foram colhidas informações sociodemográficas (idade, raça), antropométricas (altura em metros, peso em quilogramas, IMC, pressão arterial em mmHg e 2 medidas de circunferência abdominal em centímetros), laboratoriais (dosagens de HbA1C em porcentagem, glicemia de jejum, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol e triglicerídeos em mg/dl, realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Núcleo de Medicina Tropical), epidemiológicas (data da infecção por covid, quantidade e tempo de duração dos sintomas na infecção aguda, gravidade da infecção aguda, necessidade de internação em UTI ou enfermaria, número de infecções agudas, se infecção antes ou após vacinação, doses de vacina recebidas, sintomas residuais pós-infecção). A gravidade da infecção foi definida de acordo com a classificação do Ministério da Saúde em assintomática, leve, moderada, grave e crítica (BRASIL, 2021).

Além disso, foram colhidas informações a respeito das comorbidades metabólicas prévias à infecção por covid (hipertensão arterial, diabetes mellitus, diabetes gestacional, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico, hipotireoidismo, obesidade, síndrome dos ovários policísticos) e hábitos de vida, como realização de exercício físico regular – 150 minutos de atividade moderada por semana (BRASIL, 2021) – e tabagismo.

Os sintomas residuais foram avaliados, de forma longitudinal, na primeira consulta e na consulta de retorno com intervalo interconsultas de, no mínimo, 6 meses e, no máximo 12 meses, totalizando 2 consultas. Durante cada consulta, foi solicitado ao paciente que classificasse a intensidade do sintoma em nota numérica em uma escala de 0 a 10 (0: não tem mais o sintoma. Quanto mais próximo de 10, mais frequente e/ou limitante é o sintoma), semelhante à escala de avaliação sugerida por Raavendran et al (2021) (Figura 1).

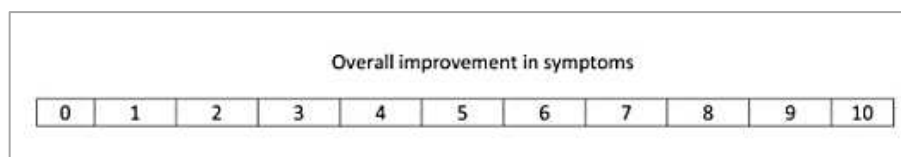


Figura 1. Escala de avaliação do status pós-COVID.

Os pacientes foram classificados quanto à presença (SIM) ou ausência (NÃO) de dislipidemia, com base nos resultados alterados das dosagens do perfil lipídico (hipercolesterolemia isolada – LDL > 100 mg/dL – ou hipertrigliceridemia isolada – triglicerídeos > 150 mg/dL – ou hiperlipidemia mista ou hipolipidemia – HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres), sendo essas definições baseadas na Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (FALUD et al, 2017).

Foram ainda classificados quanto ao perfil de tolerância à glicose em diabéticos antes do COVID (pacientes que já tinham diagnóstico prévio e faziam uso de hipoglicemiantes orais ou insulinoterapia); diabéticos após o COVID (primeira situação de glicemia de jejum \geq 126 mg/dL, glicemia aleatória \geq 200 mg/dL ou HbA1c \geq 6,5% desde a infecção por COVID-19), pré-diabéticos após o COVID (primeira situação de glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL ou HbA1c entre 5,7 e 6,4% desde a infecção por COVID-19) ou normoglicemia (glicemia de jejum < 100 mg/dL ou HbA1c < 5,7%) de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (COBAS et al, 2022).

Por fim, o índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros e considerado normal de 18,5 a 24,9 Kg/m², sobrepeso de 25,0 a 29,9 Kg/m² e obesidade \geq 30,0, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (2000). A circunferência abdominal (CA) foi medida com fita métrica posicionada no ponto médio entre a espinha ilíaca anterossuperior e o rebordo costal, tendo sido obtidas duas medidas, uma em cada consulta, com intervalo de 6 meses. Ao longo desse período, todos os pacientes passaram em 2 consultas com a Nutrição, também no ambulatório do NMT no intervalo de 6 meses, nas quais realizaram exame de bioimpedância e receberam orientações quanto à dieta adequada às suas necessidades. Classificou-se a obesidade central de acordo com os critérios do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), que considera como valores de corte: CA \geq 102 cm para homens e \geq 88 cm para mulheres.

A pressão arterial foi medida durante avaliação clínica no ambulatório por meio de esfigmomanômetros e estetoscópios, pelo método auscultatório, sendo considerada a média entre 2 medidas no mesmo braço, com intervalo de, no mínimo, 2 minutos entre si, de acordo com as orientações propedêuticas (BARROSO et al, 2021). Para pacientes não hipertensos, foi considerada alterada a pressão arterial > 130/85 mmHg. Já para classificar os pacientes hipertensos quanto à adequação à meta de pressão arterial, foram consideradas as seguintes médias de pressão arterial: para idosos (a partir de 60 anos), PAS entre 140 – 149 mmHg e PAD entre 70 – 79 mmHg. Para pacientes de baixo e moderado risco cardiovascular, PA < 140/90

mmHg. Para pacientes de alto risco cardiovascular, PAS entre 120 – 129 mmHg e PAD entre 70 – 79 mmHg (BARROSO et al, 2021).

4.6 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram armazenados em planilhas da Microsoft Excel versão 2019. Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis nos programas Microsoft Word e Excel. Os testes estatísticos foram executados com o auxílio dos softwares Bioestat 5.3 e JAMOVI 2.3.21. Foram considerados estatisticamente significativos um $p < 0,05$.

As variáveis quantitativas foram descritas em média e desvio-padrão e em mediana e quartis 25 e 75, conforme a distribuição da amostra, normal e não normal, respectivamente, e as variáveis qualitativas, por frequência absoluta e relativa.

A associação entre duas variáveis categóricas foi testada pelo teste Qui-quadrado ou exato de Fisher conforme o caso.

Para a análise de associação de duas variáveis quantitativas pareadas, foi usado o teste de Wilcoxon. Para realizar a análise da variância de variáveis quantitativas com distribuição normal foi usado o teste ANOVA de um critério, e para as que não tinham distribuição normal foi usado o teste de Análise de Variância de Kruskal-Wallis. Para avaliar a correlação entre duas variáveis quantitativas não paramétricas, foi realizado o teste de correlação de Spearman.

O teste dos Sinais foi utilizado para comparar as notas entre as consultas.

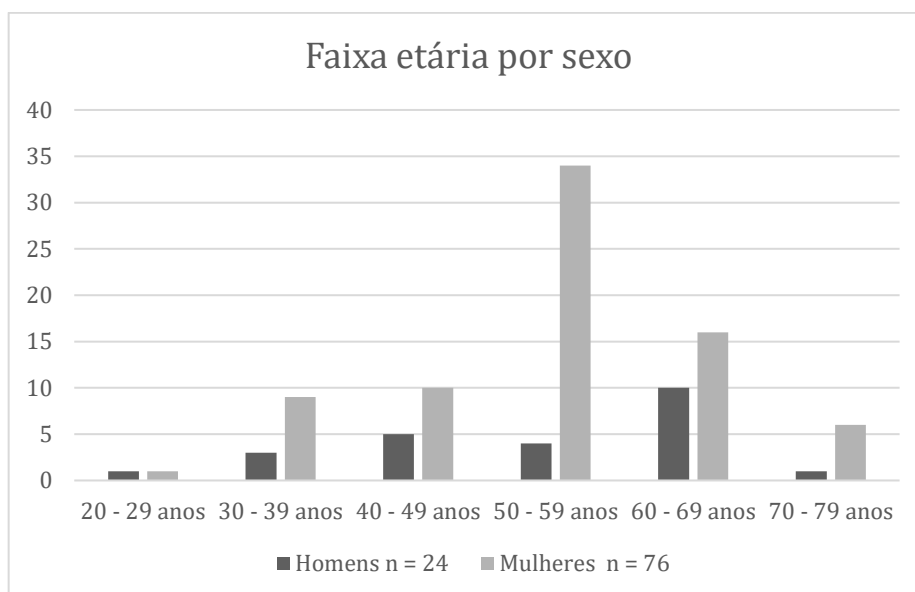
4.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho seguiu todos os padrões bioéticos estabelecidos nas Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde/MS, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, número do parecer: 6.036.544, CAEE: 67327023.7.0000.5172 (ANEXO A).

4. RESULTADOS

Dos 100 pacientes analisados, 76 eram do sexo feminino (76%) e 24 do sexo masculino (24%), com média geral de idade $54,3 \pm 11,6$ anos e faixa etária predominante de 50 a 59 anos (38% do total). Entre os homens, entretanto, a faixa etária predominante foi de 60 a 69 anos (41,7% do total de homens, n=24) (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Classificação de faixa etária por sexo dos pacientes do estudo (n=100). Belém – PA, 2023.



Fonte: dados da pesquisa

Em relação à história clínica da infecção por COVID (tabela 1), 65% dos pacientes tiveram apenas 1 infecção. Quanto ao momento vacinal em que a infecção aguda ocorreu, 46% foram infectados apenas antes da primeira dose de vacina, 31% tiveram a doença tanto antes quanto depois de pelo menos 1 dose e 23%, após pelo menos 1 dose.

A maior parte dos pacientes (51%) recebeu 3 doses de vacina. Já em relação à gravidade da infecção aguda, 53% apresentaram quadro leve e somente 3 (3%) apresentaram quadro grave. No que se refere às internações, 10 pacientes precisaram de internação, sendo 9 em enfermaria e 1 em UTI. O tempo de sintomas da infecção aguda foi contabilizado em dias, com mediana de 15 dias e intervalo interquartil (Q1 – Q3) 8 - 18 dias. O tempo de exposição após a última infecção por COVID até a primeira consulta foi contabilizado em meses, com mediana de 13 meses e intervalo interquartil (Q1 – Q3) 5 – 22 meses. O tempo de exposição após a última infecção por COVID até a segunda consulta foi contabilizado em meses, com mediana de 21 meses e intervalo interquartil (Q1 – Q3) 13 – 29 meses. Por fim, no que tange aos hábitos de vida, 76 pacientes não eram tabagistas (76%) e 71 não faziam atividade física (71%).

Tabela 1 – Perfil clínico da infecção aguda por COVID e hábitos dos pacientes em estudo (n=100).
Belém – PA, 2023.

Variáveis	Homens N = 24	Mulheres N = 76	Total N = 100	%
Doses de vacina			100	100%
1 dose	-	3 (3%)	3	3%
2 doses	8 (8%)	26 (26%)	34	34%
3 doses	12 (12%)	39 (39%)	51	51%
4 doses	4 (4%)	8 (8%)	12	12%
Número de infecções			100	100%
1	14 (14%)	51 (51%)	65	65%
2	8 (8%)	20 (20%)	28	28%
3	2 (2%)	4 (4%)	6	6%
4 ou mais	-	1 (1%)	1	1%
Infecção antes ou depois da vacina			100	100%
Antes de pelo menos 1 dose	13 (13%)	33 (33%)	46	46%
Depois de pelo menos 1 dose	4 (4%)	27 (27%)	31	31%
Antes e depois	7 (7%)	16 (16%)	23	23%
Duração dos sintomas na infecção aguda (dias)			100	100%
Assintomática	-	2 (2%)	2	2%
Até 7 dias	7 (7%)	16 (16%)	23	23%
De 8 a 15 dias	12 (12%)	36 (36%)	48	48%
De 16 a 30 dias	5 (5%)	18 (18%)	23	23%
De 31 a 45 dias	-	4 (4%)	4	4%
Gravidade da infecção aguda			100	100%
Assintomática	-	2 (2%)	2	2%
Leve	13 (13%)	40 (40%)	53	53%
Moderada	10 (10%)	32 (32%)	42	42%
Grave	1 (1%)	2 (2%)	3	3%
Reinfecção			100	100%
Sim	10 (10%)	25 (25%)	35	35%
Não	14 (14%)	51 (51%)	65	65%
Internação			100	100%
UTI	-	1 (1%)	1	1 (1%)
Enfermaria	1 (1%)	8 (8%)	9	9 (9%)
Não internou	23 (23%)	67 (67%)	90	90 (90%)
Tempo de exposição pós COVID até a 1º consulta (meses)			100	100%
De 3 a 6 meses	6 (6%)	24 (24%)	30	30%
De 7 meses a 12 meses	3 (3%)	15 (15%)	18	18%
De 13 a 24 meses	11 (11%)	32 (32%)	43	43%
Acima de 24 meses	4 (4%)	5 (5%)	9	9%
Tempo de exposição pós COVID até a 2º consulta (meses)			100	100%
De 9 a 12 meses	4 (4%)	20 (20%)	24	24%
De 13 meses a 18 meses	3 (3%)	16 (16%)	19	19%
De 19 a 30 meses	8 (8%)	29 (29%)	37	37%
Acima de 30 meses	9 (9%)	11 (11%)	20	20%
Prática de atividade física			100	100%
Sim	7 (7%)	22 (22%)	29	29%
Não	17 (17%)	54 (54%)	71	71%
Tabagismo			100	100%
Sim	8 (8%)	16 (16%)	24	24%
Não	16 (16%)	60 (60%)	76	76%

- Valor igual a zero não resultante de arredondamento. Fonte: dados da pesquisa

A tabela 2 trata das frequências das comorbidades que os participantes referiram ter previamente à infecção por COVID, em ordem decrescente. Pôde-se observar que a hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais prevalente nesta amostra, seguida de ansiedade, obesidade e depressão, e dislipidemia.

Tabela 2 – Frequências dos antecedentes pessoais dos pacientes antes da síndrome pós-covid. (N = 100) Belém, PA – 2023.

ANTECEDENTES PESSOAIS	FREQUÊNCIAS
Hipertensão Arterial Sistêmica	44 (44%)
Ansiedade	39 (39%)
Obesidade	17 (17%)
Depressão	17 (17%)
Dislipidemia	16 (16%)
Doenças Infecciosas	15 (15%)
Diabetes Mellitus	13 (13%)
Doença Respiratória Crônica	14 (14%)
Doença Renal Crônica	9 (9%)
Hipotireoidismo	8 (8%)
Neoplasias	8 (8%)
Doença arterial coronariana	7 (7%)
Síndrome Dos Ovários Policísticos	4 (4%)
Acidente Vascular Encefálico	2 (2%)
Diabetes Gestacional	1 (1%)
Pré-diabetes	1 (1%)

Fonte: dados da pesquisa.

O perfil metabólico dos pacientes deste estudo está descrito na tabela 3. Houve média geral elevada de colesterol total e de LDL colesterol, e discretamente elevada de triglicérides, quando comparadas aos valores de normalidade. Os valores gerais de glicose em jejum e de hemoglobina glicada se encaixam na classificação de pré-diabetes. A mediana de IMC se encaixa na classificação de sobrepeso.

Tabela 3 - Características antropométricas e bioquímicas obtidas na primeira consulta dos pacientes em estudo (n=100). Belém – PA, 2023.

VARIÁVEIS	Masculino (N=24)	Feminino (N=76)	Geral (N=100)
Índice de massa corporal (kg/m ²)*	27,2 (24,50 – 29,30)	27,7 (25,40 – 32,00)	27,65 (25,14 – 31,46)
Circunferência Abdominal (cm)*	95,3 (87 – 102)	91,0 (84 – 100)	91,5 (85,0 – 101,1)
Pressão sistólica (mmHg)*	130 (120 – 140)	130 (120 – 140)	130 (120 – 140)
Pressão diastólica (mmHg)*	80 (80 – 90)	80 (80 – 90)	80 (80 – 90)
Glicose (mg/dL)*	110 (96 – 126)	110 (101 – 130)	110 (98 – 130)
Colesterol Total (mg/dL)+	230 ± 53,4	234 ± 59,7	233,08 ± 58,03
LDL colesterol (mg/dL)+	152 ± 62,6	148 ± 49,3	148,72 ± 52,51
HDL colesterol (mg/dL)*	44,5 (39 – 53)	49 (43 – 56)	48,5 (41,00 – 56,00)
Triglicérides (mg/dL)*	151 (117 – 203)	161 (125 – 220)	161 (122 – 219,75)
Hemoglobina glicada (%)*	6,00 (5,57 – 6,90)	5,80 (5,32 – 6,38)	5,80 (5,40 – 6,52)

*Dados são apresentados como mediana e quartis 27 – 75, consecutivamente. + Dados são apresentados como média e desvio-padrão. Fonte: dados da pesquisa.

Foi realizada a classificação dos pacientes hipertensos e não hipertensos em medida de pressão arterial (PA) adequada ou não. Dos pacientes, 76% desta amostra, hipertensos ou não, tinham medida de pressão arterial adequada (tabela 4).

Tabela 4 – Classificação dos pacientes em estudo quanto à medida de pressão arterial (N=100). Belém – PA, 2023.

Hipertensão arterial	PA adequada	PA alterada	TOTAL
Hipertensos	31 (31%)	13 (13%)	44 (44%)
Não hipertensos	45 (45%)	11 (11%)	56 (56%)
TOTAL	76% (76%)	24 (24%)	100 (100%)

Fonte: dados da pesquisa.

Em relação ao perfil de tolerância à glicose (tabela 5), 13 pacientes sabiam que tinham diagnóstico de diabetes e 1, de pré-diabetes antes de ter infecção pelo COVID. Com base nas análises de exames laboratoriais realizados na primeira consulta, o número de pré-diabéticos aumentou para 34 pacientes (34%) e de diabéticos aumentou para 18 pacientes (18%).

Tabela 5 – Perfil de tolerância à glicose prévio e pós-covid. (N = 100). Belém, PA – 2023.

Perfil de tolerância à glicose	Diabetes		Pré-diabetes		Normal		Total
	M	F	M	F	M	F	
Antes da covid-19 (baseado no relato do paciente)	2 (2%)	11 (11%)	-	1 (1%)	22 (22%)	64 (64%)	100 (100%)
Após a covid-19 (baseado nos exames laboratoriais)	7 (7%)	11 (11%)	8 (8%)	26 (26%)	9 (9%)	39 (39%)	100 (100%)

M: masculino; F: feminino. Fonte: dados da pesquisa.

- Valor igual a zero não resultante de arredondamento.

Em relação ao perfil lipídico (tabela 6), 16 pacientes sabiam que tinham diagnóstico de dislipidemia (16%) antes de ter infecção pelo COVID. Com base nas análises de exames laboratoriais realizados na primeira consulta, o número de pacientes com algum tipo de dislipidemia aumentou para 85 pacientes (85%).

Tabela 6 – Perfil lipídico prévio e pós-covid (N=100). Belém – PA, 2023.

Dislipidemia	SIM		NÃO		TOTAL
	M	F	M	F	
Antes da covid-19 (baseado no relato do paciente)	2 (2%)	14 (14%)	22 (22%)	62 (62%)	100 (100%)
Após a covid-19 (baseado nos exames laboratoriais)	21 (21%)	64 (64%)	3 (3%)	12 (12%)	100 (100%)

Fonte: dados da pesquisa.

Na avaliação dos pacientes quanto à síndrome metabólica, 53 tinham a síndrome (53%), sendo 43 mulheres e 10 homens (tabela 7).

Tabela 7 – Síndrome metabólica avaliada na primeira consulta dos pacientes em estudo (n = 100). Belém – PA, 2023.

Síndrome Metabólica	Masculino	Feminino	TOTAL
SIM	10 (10%)	43 (43%)	53 (53%)
NÃO	14 (14%)	33 (33%)	47 (47%)
TOTAL	24 (24%)	76 (76%)	100 (100%)

Fonte: dados da pesquisa.

Quanto à frequência dos sintomas residuais na população em estudo (tabela 8), cujas variáveis foram apresentadas em ordem decrescente, foi observada maior prevalência de perda de memória (78%), seguida de tontura (74%), fadiga (67%), ansiedade (65%) e perda de concentração (62%).

Tabela 8 – Prevalência dos principais sintomas residuais da síndrome pós-covid (n = 100). Belém – PA, 2023.

SINTOMAS RESIDUAIS	AUSENTE	%	PRESENTE	%
Perda de memória	22	22%	78	78%
Tontura	26	26%	74	74%
Fadiga	33	33%	67	67%
Ansiedade	35	35%	65	65%
Perda de concentração	38	38%	62	62%
Fraqueza	40	40%	60	60%
Queda de cabelo	41	41%	59	59%
Dor articular	42	42%	58	58%
Dor muscular	42	42%	58	58%
Distúrbios do sono	49	49%	51	51%
Dor de cabeça	53	53%	47	47%
Falta de ar	55	55%	45	45%
Aperto no peito	60	60%	40	40%
Palpitações	67	67%	33	33%
Depressão	68	68%	32	32%
Tosse	70	70%	30	30%
Coriza	72	72%	28	28%
Confusão mental	74	74%	26	26%
Perda de olfato	76	76%	24	24%
Dor de garganta	76	76%	24	24%
Perda de paladar	77	77%	23	23%
Náuseas	80	80%	20	20%
Produção de catarro	82	81%	19	19%
Perda de peso repentina	84	84%	16	16%
Manchas vermelhas no corpo	87	87%	13	13%
Diarreia	89	89%	11	11%
Febre	94	94%	6	6%
Vômitos	94	94%	6	6%

Fonte: dados da pesquisa.

Em ordem decrescente de prevalência, os desfechos dos principais sintomas desta amostra (aqueles cuja prevalência foi acima de 50% do total de pacientes – N = 100) foram descritos na tabela 9. A ansiedade foi o sintoma com a maior porcentagem de pacientes curados (32,30%, N = 65), seguido de fraqueza (31,66%, N = 60) e fadiga (29,85%, N = 67). A tontura foi o sintoma com maior porcentagem de pacientes que não melhoraram (50%, N = 74). Pelos testes Qui-Quadrado/Exato de Fisher, não houve diferença estatística entre os sexos em relação à melhora dos sintomas residuais.

Tabela 9 – Evolução dos principais sintomas residuais e as prevalências dos desfechos, considerando a população sintomática. Belém – PA, 2023.

Sintomas residuais	Sem melhora	Melhora	Cura	*N sintomáticos	+p-valor
Perda de memória	36 (46,15 %)	27 (34,61 %)	15 (19,23 %)	78 (100 %)	0,121
Masculino	5 (6,41%)	4 (5,12%)	6 (7,69%)	15 (19,22%)	
Feminino	31 (39,74%)	23 (29,49%)	9 (11,54%)	63 (80,78%)	
Tontura	37 (50,00 %)	30 (40,54 %)	7 (9,46 %)	74 (100 %)	0,331
Masculino	5 (6,76%)	8 (10,82%)	2 (2,71%)	15 (20,29%)	
Feminino	32 (43,24%)	22 (29,72%)	5 (6,75%)	59 (79,71%)	
Fadiga	23 (34,32 %)	24 (35,82 %)	20 (29,85 %)	67 (100 %)	0,211
Masculino	2 (2,98%)	7 (10,45%)	3 (4,48%)	12 (17,91%)	
Feminino	21 (31,34%)	17 (25,37%)	17 (25,37%)	55 (82,09%)	
Ansiedade	16 (24,61 %)	28 (43,07 %)	21 (32,30 %)	65 (100 %)	0,238
Masculino	4 (6,15%)	3 (4,61%)	6 (9,23%)	13 (19,99%)	
Feminino	12 (18,46%)	25 (38,46%)	15 (23,07%)	52 (80,01%)	
Perda de concentração	26 (41,93 %)	22 (35,48 %)	14 (22,58 %)	62 (100 %)	0,775
Masculino	4 (6,45%)	5 (8,06%)	3 (4,83%)	12 (19,34%)	
Feminino	22 (35,48%)	17 (27,42%)	11 (17,75%)	50 (80,66%)	
Fraqueza	12 (20,00 %)	29 (48,33 %)	19 (31,66 %)	60 (100 %)	0,923
Masculino	3 (5%)	6 (10%)	5 (8%)	14 (23%)	
Feminino	9 (15%)	23 (39%)	14 (23%)	46 (77%)	
Queda de cabelo	21 (35,59 %)	24 (40,67 %)	14 (23,72 %)	59 (100 %)	0,482
Masculino	3 (5,08%)	1 (1,69%)	2 (3,38%)	6 (10,15%)	
Feminino	18 (30,49%)	23 (38,98%)	12 (20,34%)	53 (89,85%)	
Dor articular	19 (32,75 %)	23 (39,65 %)	16 (27,58 %)	58 (100 %)	0,183
Masculino	3 (5,17%)	2 (3,44%)	5 (8,62%)	10 (17,23%)	
Feminino	16 (27,58%)	21 (36,21%)	11 (18,96%)	48 (82,77%)	
Dor muscular	20 (34,48 %)	24 (41,37 %)	14 (24,13 %)	58 (100 %)	0,912
Masculino	3 (5,17%)	3 (5,17%)	3 (5,17%)	9 (15,51%)	
Feminino	17 (29,31%)	21 (36,21%)	11 (18,96%)	49 (84,49%)	
Distúrbios do sono	13 (25,49 %)	27 (52,94 %)	11 (21,56 %)	51 (100 %)	0,882
Masculino	2 (3,93%)	3 (5,88%)	1 (1,96%)	6 (11,77%)	
Feminino	11 (21,56%)	24 (47,06%)	10 (19,6%)	45 (88,23%)	

*O valor de N varia para cada sintoma. + Teste Exato de Fisher. Fonte: dados da pesquisa.

Ao avaliar as medianas de notas obtidas em cada consulta para os 10 principais sintomas (tabela 10), houve melhora estatisticamente significativa para todos os sintomas.

Tabela 10 – Evolução das notas atribuídas aos sintomas residuais pós-covid mais prevalentes. Belém – PA, 2023.

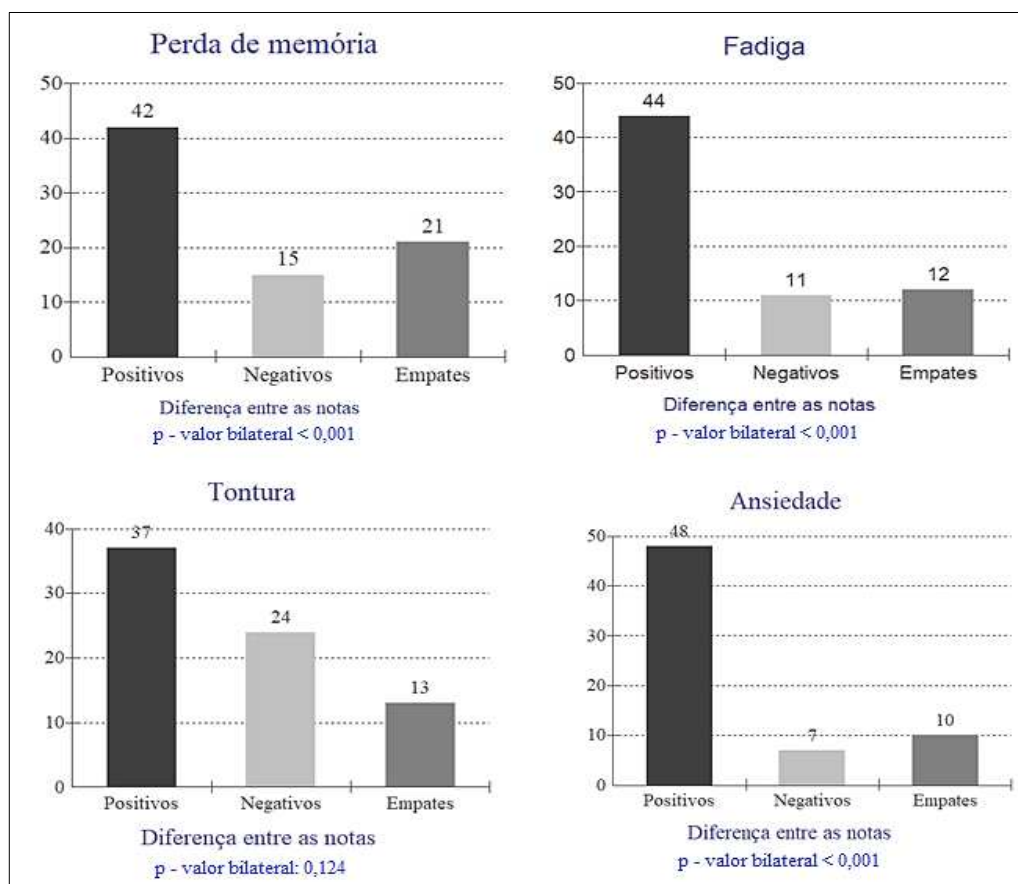
Sintomas residuais	N sintomáticos	Nota 1º consulta+	Nota 2º consulta+	*P valor
Perda de memória	78	8 (5 – 9)	6 (4 – 8)	<0,001
Tontura	74	5 (2 – 8)	4 (2 – 5)	0,005
Fadiga	67	7 (6 – 8)	4 (0 – 7)	<0,001
Ansiedade	65	8 (6 – 10)	5 (0 – 7)	<0,001
Perda de concentração	62	8 (5 – 9)	5 (3 – 8)	<0,001
Fraqueza	60	8 (7 – 9)	4 (0 – 7)	<0,001
Queda de cabelo	59	8 (5 – 10)	5 (1 – 7)	<0,001
Dor articular	58	8 (6 – 9)	6 (0 – 8)	<0,001
Dor muscular	58	8 (6 – 9)	5 (2 – 7)	<0,001
Distúrbios do sono	51	8 (6 – 10)	5 (2 – 7)	<0,001

*Teste de Wilcoxon. +Dados apresentados como mediana e quartis 25 – 75.

Fonte: dados da pesquisa.

Na figura a seguir, estão expostos os gráficos de diferença entre as notas da primeira e da segunda consulta para os 4 sintomas mais prevalentes nesta amostra: perda de memória, tontura, fadiga e ansiedade. A maioria das diferenças entre as notas se manteve positiva, representando diminuição da intensidade do sintoma.

Figura 2 – Diferença entre as notas dos principais sintomas pelo Teste de Sinais. Belém – PA, 2023.



Fonte: dados da pesquisa

Houve correlação negativa entre a idade e a intensidade dos sintomas, expressa em notas numéricas, mais relevante entre os sintomas na segunda consulta do que na primeira consulta (tabelas 11 e 12). Já em relação aos desfechos dos principais sintomas residuais, não houve associação com a idade (tabela 13).

Tabela 11 – Idade e notas dos principais sintomas residuais na primeira consulta. Belém – PA, 2023.

Sintomas residuais	N sintomáticos	Idade (anos)*	Nota 1º consulta#	Spearman (rs)	+P valor
Perda de memória	78	54,51 ± 11,62	8 (5 – 9)	- 0,057	0,614
Tontura	74	55,52 ± 11,41	5 (2 – 8)	- 0,120	0,307
Fadiga	67	54,01 ± 12,34	7 (6 – 8)	- 0,255	0,037
Ansiedade	65	54,76 ± 11,08	8 (6 – 10)	- 0,157	0,209
Perda de concentração	62	53,64 ± 12,12	8 (5 – 9)	0,154	0,230
Fraqueza	60	54,01 ± 11,98	8 (7 – 9)	- 0,081	0,537
Queda de cabelo	59	52,91 ± 12,28	8 (5 – 10)	- 0,214	0,102
Dor articular	58	54,12 ± 11,75	8 (6 – 9)	0,014	0,913
Dor muscular	58	54,60 ± 9,92	8 (6 – 9)	0,073	0,585
Distúrbios do sono	51	55,52 ± 11,64	8 (6 – 10)	0,046	0,746

*Dados são apresentados como média e desvio-padrão.

#Dados são apresentados como mediana e quartis 25 – 75, consecutivamente.

+Correlação de Spearman. Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 12 - Idade e notas dos principais sintomas residuais na segunda consulta. Belém – PA, 2023.

Sintomas residuais	N sintomáticos	Idade (anos)*	Nota 2º consulta+	Spearman (rs)	+P valor
Perda de memória	78	54,51 ± 11,62	6 (4 – 8)	- 0,062	0,587
Tontura	74	55,52 ± 11,41	4 (2 – 5)	- 0,284	0,013
Fadiga	67	54,01 ± 12,34	4 (0 – 7)	- 0,313	0,009
Ansiedade	65	54,76 ± 11,08	5 (0 – 7)	- 0,249	0,045
Perda de concentração	62	53,64 ± 12,12	5 (3 – 8)	0,017	0,894
Fraqueza	60	54,01 ± 11,98	4 (0 – 7)	- 0,315	0,013
Queda de cabelo	59	52,91 ± 12,28	5 (1 – 7)	- 0,100	0,448
Dor articular	58	54,12 ± 11,75	6 (0 – 8)	- 0,085	0,521
Dor muscular	58	54,60 ± 9,92	5 (2 – 7)	- 0,044	0,741
Distúrbios do sono	51	55,52 ± 11,64	5 (2 – 7)	- 0,007	0,958

*Dados são apresentados como média e desvio-padrão.

#Dados são apresentados como mediana e quartis 25 – 75, consecutivamente.

+Correlação de Spearman. Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 13 – Idade e desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023.

Sintomas residuais	N sintomáticos	Idade (anos)*			+P valor
		Melhora	Sem melhora	Cura	
Perda de memória	78	54,37 ± 11,64	54,83 ± 11,25	54,00 ± 13,20	0,971
Tontura	74	54,33 ± 11,19	55,89 ± 11,78	63,00 ± 7,39	0,123
Fadiga	67	51,12 ± 15,24	53,78 ± 8,80	57,75 ± 11,54	0,216
Ansiedade	65	55,10 ± 10,27	51,87 ± 9,35	56,52 ± 13,23	0,549
Perda de concentração	62	55,00 ± 11,70	52,96 ± 12,84	52,78 ± 12,09	0,814
Fraqueza	60	53,96 ± 12,61	50,16 ± 12,05	52,78 ± 12,09	0,362
Queda de cabelo	59	50,70 ± 11,94	54,33 ± 10,56	54,57 ± 15,30	0,532
Dor articular	58	55,91 ± 9,17	52,94 ± 11,71	52,93 ± 15,12	0,655
Dor muscular	58	56,33 ± 8,77	53,50 ± 10,82	53,21 ± 10,74	0,548
Distúrbios do sono	51	54,53 ± 11,84	56,53 ± 14,22	56,00 ± 7,14	0,860

*Dados são apresentados como média e desvio-padrão.

+Teste ANOVA de um critério. Fonte: dados da pesquisa.

Na avaliação do índice de massa corporal (IMC) obtido na primeira consulta, não houve associação entre esse parâmetro antropométrico e maior intensidade dos sintomas expressa em notas numéricas na primeira consulta (tabela 14).

Tabela 14 – IMC e notas dos principais sintomas residuais na primeira consulta. Belém – PA, 2023.

Sintomas residuais	N sintomáticos	IMC*	Nota 1º consulta*	Spearman (rs)	+P valor
Perda de memória	78	28,73 (25,79 – 32,28)	8 (5 – 9)	0,133	0,242
Tontura	74	28,69 (25,75 – 31,49)	5 (2 – 8)	- 0,180	0,124
Fadiga	67	28,30 (25,45 – 32,02)	7 (6 – 8)	0,089	0,470
Ansiedade	65	27,70 (25,75 – 32,00)	8 (6 – 10)	- 0,003	0,976
Perda de concentração	62	28,23 (25,51 – 32,07)	8 (5 – 9)	0,119	0,356
Fraqueza	60	28,23 (25,10 – 32,43)	8 (7 – 9)	0,152	0,245
Queda de cabelo	59	27,60 (25,62 – 31,30)	8 (5 – 10)	0,147	0,266
Dor articular	58	28,23 (25,56 – 32,03)	8 (6 – 9)	0,200	0,132
Dor muscular	58	27,65 (25,42 – 31,90)	8 (6 – 9)	0,075	0,571
Distúrbios do sono	51	27,70 (25,48 – 30,94)	8 (6 – 10)	0,181	0,202

*Dados são apresentados como mediana e quartis 25 – 75, consecutivamente.

+Correlação de Spearman. Fonte: dados da pesquisa.

Na avaliação entre comorbidades metabólicas e desfechos na evolução da queixa de memória, não houve significância estatística com nenhuma variável (tabela 15).

Tabela 15 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à perda de memória (n = 78). Belém – PA, 2023.

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Hipertensão arterial					+0,353
SIM	13 (16,66%)	14 (17,94%)	8 (10,26%)	35 (44,87%)	
NÃO	23 (29,49%)	13 (16,66%)	7 (8,97%)	43 (55,12%)	
Total	36 (46,15%)	27 (34,61%)	15 (19,23%)	78 (100%)	
Diabetes mellitus					*0,917
SIM	5 (6,41%)	5 (6,41%)	2 (2,56%)	12 (15,38%)	
NÃO	31 (39,73%)	22 (28,20%)	13 (16,66%)	66 (84,61%)	
Total	36 (46,15%)	27 (34,61%)	15 (19,23%)	78 (100%)	
Obesidade					*0,212
SIM	4 (5,12%)	7 (8,97%)	4 (5,12%)	15 (19,23%)	
NÃO	32 (41,02%)	20 (25,64%)	11 (14,11%)	63 (80,77%)	
Total	36 (46,15%)	27 (34,61%)	15 (19,23%)	78 (100%)	
Síndrome metabólica					+0,433
SIM	22 (28,2%)	14 (17,95%)	5 (6,41%)	45 (57,69%)	
NÃO	14 (17,95%)	13 (16,66%)	10 (12,82%)	33 (42,30%)	
Total	36 (46,15%)	27 (34,61%)	15 (19,23%)	78 (100%)	
Tabagismo					*0,735
SIM	10 (12,82%)	5 (6,41%)	4 (5,12%)	19 (24,35%)	
NÃO	26 (33,33%)	22 (28,20%)	11 (14,10%)	59 (75,64%)	
Total	36 (46,15%)	27 (34,61%)	15 (19,23%)	78 (100%)	
Exercício físico					+0,413
SIM	8 (10,25%)	10 (12,82%)	5 (6,41%)	23 (29,48%)	
NÃO	28 (35,89%)	17 (21,79%)	10 (12,82%)	55 (70,51%)	
Total	36 (46,15%)	27 (34,61%)	15 (19,23%)	78 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher. +Teste do Qui-Quadrado

Na avaliação entre comorbidades metabólicas e desfechos na evolução da tontura, não houve significância estatística com nenhuma variável (tabela 16).

Tabela 16 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à tontura (n = 74). Belém – PA, 2023.

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Hipertensão arterial					*0,061
SIM	16 (21,62%)	11 (14,86%)	6 (8,11%)	33 (44,59%)	
NÃO	21 (29,38%)	19 (25,67%)	1 (1,35%)	41 (55,40%)	
Total	37 (50,00%)	30 (40,54%)	7 (9,46%)	74 (100%)	
Diabetes mellitus					*0,415
SIM	7 (9,46%)	4 (5,40%)	-	11 (14,86%)	
NÃO	30 (40,54%)	26 (35,13%)	7 (9,46%)	63 (85,13%)	
Total	37 (50,00%)	30 (40,54%)	7 (9,46%)	74 (100%)	
Obesidade					*0,459
SIM	7 (9,46%)	5 (6,75%)	-	12 (16,21%)	
NÃO	30 (40,54%)	25 (33,78%)	7 (9,46%)	62 (83,78%)	
Total	37 (50,00%)	30 (40,54%)	7 (9,46%)	74 (100%)	
Síndrome metabólica					*0,834
SIM	23 (31,08%)	16 (21,62%)	4 (5,40%)	43 (58,10%)	
NÃO	14 (18,91%)	14 (18,91%)	3 (4,05%)	31 (41,89%)	
Total	37 (50,00%)	30 (40,54%)	7 (9,46%)	74 (100%)	
Tabagismo					*0,554
SIM	7 (9,46%)	9 (12,16%)	2 (2,70%)	18 (24,32%)	
NÃO	30 (40,54%)	21 (28,37%)	5 (6,75%)	56 (75,68%)	
Total	37 (50,00%)	30 (40,54%)	7 (9,46%)	74 (100%)	
Exercício físico					*0,671
SIM	10 (13,51%)	8 (10,81%)	3 (4,05%)	18 (24,32%)	
NÃO	27 (36,48%)	22 (29,73%)	4 (5,40%)	56 (75,68%)	
Total	37 (50,00%)	30 (40,54%)	7 (9,46%)	74 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher.

- Valor igual a zero não resultante de arredondamento.

Na avaliação entre comorbidades metabólicas e desfechos na evolução da fadiga, não houve significância estatística com nenhuma variável (tabela 17).

Tabela 17 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à fadiga (n = 67). Belém – PA, 2023.

(Continua)

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Hipertensão arterial					+0,927
SIM	9 (13,43%)	10 (14,92%)	9 (13,43%)	28 (41,79%)	
NÃO	14 (20,89%)	14 (20,89%)	11 (16,41%)	39 (58,20%)	
Total	23 (34,32%)	24 (35,82%)	20 (29,85%)	67 (100%)	
Diabetes mellitus					*0,641
SIM	4 (5,97%)	2 (2,98%)	3 (4,47%)	9 (13,43%)	
NÃO	19 (28,35%)	22 (32,84%)	17 (25,37%)	58 (86,56%)	
Total	23 (34,32%)	24 (35,82%)	20 (29,85%)	67 (100%)	
Obesidade					*0,316
SIM	3 (4,47%)	7 (10,44%)	3 (4,47%)	13 (19,40%)	
NÃO	20 (29,85%)	17 (25,37%)	17 (25,37%)	44 (65,67%)	
Total	23 (34,32%)	24 (35,82%)	20 (29,85%)	67 (100%)	
Síndrome metabólica					+0,157
SIM	16 (23,88%)	10 (14,92%)	7 (10,44%)	37 (55,22%)	
NÃO	7 (10,44%)	14 (20,89%)	9 (13,43%)	30 (44,77%)	
Total	23 (34,32%)	24 (35,82%)	20 (29,85%)	67 (100%)	

Tabela 17 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à fadiga (n = 67). Belém – PA, 2023.
(Conclusão)

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Tabagismo					+0,285
SIM	5 (7,46%)	5 (7,46%)	8 (11,94%)	18 (26,86%)	
NÃO	18 (26,86%)	19 (28,53%)	12 (17,91%)	49 (73,13%)	
Total	23 (34,32%)	24 (35,82%)	20 (29,85%)	67 (100%)	
Exercício físico					*0,707
SIM	7 (10,44%)	7 (10,44%)	4 (5,97%)	18 (26,86%)	
NÃO	16 (23,88%)	17 (25,37%)	16 (23,88%)	49 (73,13%)	
Total	23 (34,32%)	24 (35,82%)	20 (29,85%)	67 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher. +Teste do Qui-Quadrado.

Na avaliação entre comorbidades metabólicas e desfechos na evolução da ansiedade, não houve significância estatística com nenhuma variável (tabela 18).

Tabela 18 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à ansiedade (n = 65). Belém – PA, 2023

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Hipertensão arterial					*0,147
SIM	4 (6,15%)	15 (23,07%)	11 (16,92%)	30 (46,15%)	
NÃO	12 (18,46%)	13 (20%)	10 (15,38%)	35 (53,84%)	
Total	16 (24,61%)	28 (43,07%)	21 (32,30%)	65 (100%)	
Diabetes mellitus					*0,881
SIM	2 (3,07%)	5 (7,69%)	3 (4,61%)	10 (15,38%)	
NÃO	14 (21,53%)	23 (35,38%)	18 (27,69%)	55 (84,61%)	
Total	16 (24,61%)	28 (43,07%)	21 (32,30%)	65 (100%)	
Obesidade					*0,187
SIM	4 (6,15%)	2 (3,07%)	5 (7,69%)	11 (16,92%)	
NÃO	12 (18,46%)	26 (40%)	16 (24,61%)	54 (83,07%)	
Total	16 (24,61%)	28 (43,07%)	21 (32,30%)	65 (100%)	
Síndrome metabólica					+0,842
SIM	9 (13,84%)	17 (26,15%)	11 (16,92%)	37 (56,92%)	
NÃO	7 (10,76%)	11 (16,92%)	10 (15,38%)	28 (43,07%)	
Total	16 (24,61%)	28 (43,07%)	21 (32,30%)	65 (100%)	
Tabagismo					*0,890
SIM	3 (4,61%)	7 (10,76%)	5 (7,69%)	15 (23,07%)	
NÃO	13 (20%)	21 (31,30%)	16 (24,61%)	50 (76,92%)	
Total	16 (24,61%)	28 (43,07%)	21 (32,30%)	65 (100%)	
Exercício físico					*0,499
SIM	2 (3,07%)	6 (9,23%)	6 (9,23%)	14 (21,53%)	
NÃO	14 (21,53%)	22 (33,84%)	15 (23,07%)	51 (78,46%)	
Total	16 (24,61%)	28 (43,07%)	21 (32,30%)	65 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher. +Teste do Qui-Quadrado.

Na avaliação entre comorbidades metabólicas e desfechos na evolução da queixa de concentração, não houve significância estatística com nenhuma variável (tabela 19).

Tabela 19 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à perda de concentração (n = 62). Belém – PA, 2023.

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Hipertensão arterial					+0,122
SIM	8 (12,90%)	13 (20,96%)	5 (8,06%)	26 (41,93%)	
NÃO	18 (29,02%)	9 (14,51%)	9 (14,51%)	36 (58,06%)	
Total	26 (41,93%)	22 (35,48%)	14 (22,58%)	62 (100%)	
Diabetes mellitus					*0,797
SIM	4 (6,45%)	2 (3,22%)	2 (3,22%)	8 (12,90%)	
NÃO	22 (35,48%)	20 (32,26%)	12 (19,35%)	54 (87,10%)	
Total	26 (41,93%)	22 (35,48%)	14 (22,58%)	62 (100%)	
Obesidade					*0,174
SIM	3 (4,83%)	5 (8,06%)	5 (8,06%)	13 (20,96%)	
NÃO	23 (37,10%)	17 (27,42%)	9 (14,51%)	49 (79,03%)	
Total	26 (41,93%)	22 (35,48%)	14 (22,58%)	62 (100%)	
Síndrome metabólica					+0,693
SIM	11 (17,74%)	10 (16,12%)	7 (11,29%)	32 (51,61%)	
NÃO	15 (24,19%)	12 (19,35%)	7 (11,29%)	30 (48,38%)	
Total	26 (41,93%)	22 (35,48%)	14 (22,58%)	62 (100%)	
Tabagismo					*0,909
SIM	7 (11,29%)	5 (8,06%)	3 (4,83%)	15 (24,19%)	
NÃO	19 (30,63%)	17 (27,42%)	11 (17,74%)	47 (75,80%)	
Total	26 (41,93%)	22 (35,48%)	14 (22,58%)	62 (100%)	
Exercício físico					*0,956
SIM	5 (8,06%)	5 (8,06%)	3 (4,83%)	13 (20,96%)	
NÃO	21 (33,87%)	17 (27,42%)	11 (17,74%)	49 (79,03%)	
Total	26 (41,93%)	22 (35,48%)	14 (22,58%)	62 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher. +Teste do Qui-Quadrado

Na avaliação entre comorbidades metabólicas e desfechos na evolução da fraqueza, houve significância estatística com síndrome metabólica (tabela 20).

Tabela 20 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à fraqueza (n = 60). Belém – PA, 2023.
(Continua)

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Hipertensão arterial					*0,180
SIM	2 (3,33%)	13 (21,66%)	9 (15%)	24 (40%)	
NÃO	10 (16,66%)	16 (36,66%)	10 (16,66%)	36 (60%)	
Total	12 (20,00%)	29 (48,33%)	19 (31,66%)	60 (100%)	
Diabetes mellitus					*0,481
SIM	1 (1,66%)	3 (5%)	4 (6,66%)	8 (13,33%)	
NÃO	11 (18,33%)	26 (43,33%)	15 (25%)	52 (86,66%)	
Total	12 (20,00%)	29 (48,33%)	19 (31,66%)	60 (100%)	
Obesidade					*0,199
SIM	1 (1,66%)	8 (13,33%)	2 (3,33%)	11 (18,33%)	
NÃO	11 (18,33%)	21 (35%)	17 (28,33%)	49 (81,66%)	
Total	12 (20,00%)	29 (48,33%)	19 (31,66%)	60 (100%)	
Síndrome metabólica					+0,034
SIM	7 (11,66%)	9 (15%)	13 (21,66%)	29 (48,33%)	
NÃO	5 (8,33%)	20 (33,33%)	6 (10%)	31 (51,66%)	
Total	12 (20,00%)	29 (48,33%)	19 (31,66%)	60 (100%)	

Tabela 20 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à fraqueza (n = 60). Belém – PA, 2023.
(Conclusão)

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Tabagismo					*0,505
SIM	4 (6,66%)	5 (8,33%)	5 (8,33%)	14 (23,33%)	
NÃO	8 (13,33%)	24 (40%)	14 (23,33%)	46 (76,66%)	
Total	12 (20,00%)	29 (48,33%)	19 (31,66%)	60 (100%)	
Exercício físico					*0,830
SIM	4 (6,66%)	10 (16,66%)	5 (8,33%)	19 (31,66%)	
NÃO	8 (13,33%)	19 (31,66%)	14 (23,33%)	41 (68,33%)	
Total	12 (20,00%)	29 (48,33%)	19 (31,66%)	60 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher. +Teste do Qui-Quadrado.

Na avaliação entre comorbidades metabólicas e desfechos na evolução da dor articular, não houve significância estatística com nenhuma variável (tabela 21).

Tabela 21 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à dor articular (n = 58). Belém – PA, 2023

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Hipertensão arterial					+0,274
SIM	7 (12,06%)	14 (24,13%)	7 (12,06%)	28 (48,27%)	
NÃO	12 (20,68%)	9 (15,51%)	9 (15,51%)	30 (51,72%)	
Total	19 (32,75%)	23 (39,65%)	16 (27,58%)	58 (100%)	
Diabetes mellitus					*0,973
SIM	3 (5,17%)	4 (6,89%)	3 (5,17%)	10 (17,24%)	
NÃO	16 (27,58%)	19 (31,75%)	13 (22,41%)	48 (82,75%)	
Total	19 (32,75%)	23 (39,65%)	16 (27,58%)	58 (100%)	
Obesidade					*0,528
SIM	2 (3,44%)	4 (6,89%)	4 (6,89%)	10 (17,24%)	
NÃO	17 (29,30%)	19 (31,75%)	12 (20,68%)	48 (82,75%)	
Total	19 (32,75%)	23 (39,65%)	16 (27,58%)	58 (100%)	
Síndrome metabólica					+0,864
SIM	10 (17,24%)	14 (24,13%)	9 (15,51%)	35 (60,34%)	
NÃO	9 (15,51%)	9 (15,51%)	7 (12,06%)	25 (43,10%)	
Total	19 (32,75%)	23 (39,65%)	16 (27,58%)	58 (100%)	
Tabagismo					*0,510
SIM	4 (6,89%)	8 (13,79%)	6 (10,34%)	18 (31,03%)	
NÃO	15 (25,86%)	15 (25,86%)	10 (17,24%)	40 (68,96%)	
Total	19 (32,75%)	23 (39,65%)	16 (27,58%)	58 (100%)	
Exercício físico					*0,839
SIM	5 (8,62%)	6 (10,34%)	3 (5,17%)	14 (24,13%)	
NÃO	14 (24,13%)	17 (29,30%)	13 (22,41%)	44 (75,86%)	
Total	19 (32,75%)	23 (39,65%)	16 (27,58%)	58 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher. +Teste do Qui-Quadrado

Na avaliação entre comorbidades metabólicas e desfechos na evolução da dor muscular, não houve significância estatística com nenhuma variável (tabela 22).

Tabela 22 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados à dor muscular (n = 58). Belém – PA, 2023

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Hipertensão arterial					+0,563
SIM	9 (15,51%)	13 (22,41%)	5 (8,62%)	27 (46,55%)	
NÃO	11 (18,96%)	11 (18,96%)	9 (15,51%)	31 (53,44%)	
Total	20 (34,48%)	24 (41,37%)	14 (24,13%)	58 (100%)	
Diabetes mellitus					*0,523
SIM	2 (3,44%)	2 (3,44%)	3 (5,17%)	7 (12,06%)	
NÃO	18 (31,03%)	22 (37,93%)	11 (18,96%)	51 (87,93%)	
Total	20 (34,48%)	24 (41,37%)	14 (24,13%)	58 (100%)	
Obesidade					*0,302
SIM	2 (3,44%)	7 (12,06%)	3 (5,17%)	12 (20,68%)	
NÃO	18 (31,03%)	17 (29,30%)	11 (18,96%)	46 (79,31%)	
Total	20 (34,48%)	24 (41,37%)	14 (24,13%)	58 (100%)	
Síndrome metabólica					+0,681
SIM	10 (17,24%)	13 (22,41%)	6 (10,34%)	29 (50%)	
NÃO	10 (17,24%)	11 (18,96%)	8 (13,79%)	29 (50%)	
Total	20 (34,48%)	24 (41,37%)	14 (24,13%)	58 (100%)	
Tabagismo					*0,628
SIM	6 (10,34%)	6 (10,34%)	2 (3,44%)	14 (24,13%)	
NÃO	14 (24,13%)	18 (31,03%)	12 (20,68%)	44 (75,86%)	
Total	20 (34,48%)	24 (41,37%)	14 (24,13%)	58 (100%)	
Exercício físico					*0,949
SIM	5 (8,62%)	7 (12,06%)	4 (6,89%)	16 (27,58%)	
NÃO	15 (25,86%)	17 (29,30%)	10 (17,24%)	42 (72,41%)	
Total	20 (34,48%)	24 (41,37%)	14 (24,13%)	58 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher. +Teste do Qui-Quadrado

Na avaliação entre comorbidades metabólicas e desfechos na evolução dos distúrbios do sono, não houve significância estatística com nenhuma variável (tabela 23).

Tabela 23 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados a distúrbios do sono (n = 51). Belém – PA, 2023. (Continua)

	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Hipertensão arterial					*0,252
SIM	4 (7,84%)	14 (27,45%)	7 (13,72%)	25 (49,01%)	
NÃO	9 (17,64%)	13 (25,48%)	4 (7,84%)	26 (50,98%)	
Total	13 (25,49%)	27 (52,94%)	11 (21,56%)	51 (100%)	
Diabetes mellitus					*0,220
SIM	4 (7,84%)	3 (5,88%)	1 (1,96%)	8 (15,68%)	
NÃO	9 (17,64%)	24 (47,05%)	10 (20,00%)	43 (84,32%)	
Total	13 (25,49%)	27 (52,94%)	11 (21,56%)	51 (100%)	
Obesidade					*0,157
SIM	-	5 (9,80%)	3 (5,88%)	8 (15,68%)	
NÃO	13 (25,49%)	22 (43,13%)	8 (15,68%)	43 (84,32%)	
Total	13 (25,49%)	27 (52,94%)	11 (21,56%)	51 (100%)	
Síndrome metabólica					*0,525
SIM	9 (17,64%)	16 (31,37%)	5 (9,80%)	30 (58,82%)	
NÃO	4 (7,84%)	11 (21,56%)	6 (11,76%)	21 (41,17%)	
Total	13 (25,49%)	27 (52,94%)	11 (21,56%)	51 (100%)	

Tabela 23 – Comorbidades, hábitos e desfechos associados a distúrbios do sono (n = 51). Belém – PA, 2023. (Conclusão)

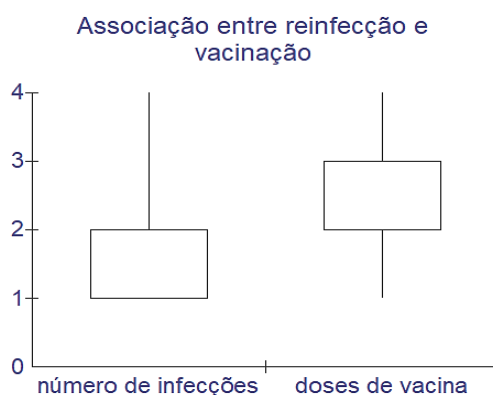
	Sem melhora	Melhora	Cura	N sintomáticos	P valor
Tabagismo					*0,330
SIM	6 (11,76%)	7 (13,72%)	2 (3,92%)	15 (29,41%)	
NÃO	7 (13,72%)	20 (39,21%)	9 (17,64%)	36 (70,58%)	
Total	13 (25,49%)	27 (52,94%)	11 (21,56%)	51 (100%)	
Exercício físico					*0,808
SIM	4 (7,84%)	7 (13,72%)	4 (7,84%)	15 (29,41%)	
NÃO	9 (17,64%)	20 (39,21%)	7 (13,72%)	36 (70,58%)	
Total	13 (25,49%)	27 (52,94%)	11 (21,56%)	51 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher.

- Valor igual a zero não resultante de arredondamento.

Não houve associação entre doses de vacina e ocorrência de reinfeção nesta amostra. A mediana do número de infecções desta amostra foi de 1 infecção (intervalo interquartil Q1 – Q3 = 1 – 2), e a mediana do número de doses de vacina foi de 3 doses (intervalo interquartil Q1 – Q3 = 2 – 3).

Gráfico 2 – Associação entre número de infecções pelo SARS-CoV e número de doses de vacina (N=100). Belém – PA, 2023.



Em relação à associação entre ocorrência de reinfeção e a melhora dos sintomas residuais, embora não tenha havido diferença estatística significativa, a maioria dos pacientes que obtiveram melhora ou cura não tiveram reinfeção (tabela 24).

Tabela 24 – Reinfeção e desfechos associados aos sintomas residuais. Belém – PA, 2023. (Continua)

Sintoma residual	Reinfeção SIM	Reinfeção NÃO	N sintomáticos	P valor
Perda de memória				+0,145
Sem melhora	8 (10,25%)	28 (35,89%)	36 (46,15%)	
Melhora	11 (14,10%)	16 (20,51%)	27 (34,61%)	
Cura	7 (8,97%)	8 (10,25%)	15 (19,23%)	
Total	26 (33,33%)	52 (66,66%)	78 (100%)	

Tabela 24 – Reinfecção e desfechos associados aos sintomas residuais. Belém – PA, 2023. (Conclusão)

Sintoma residual	Reinfecção SIM	Reinfecção NÃO	N sintomáticos	P valor
Tontura				*0,145
Sem melhora	12 (16,21%)	25 (33,78%)	37 (50%)	
Melhora	12 (16,21%)	18 (24,32%)	30 (40,54%)	
Cura	2 (2,70%)	5 (6,75%)	7 (9,45%)	
Total	26 (35,13%)	48 (64,86%)	74 (100%)	
Fadiga				+0,755
Sem melhora	10 (14,92%)	13 (19,40%)	23 (34,32%)	
Melhora	9 (13,43%)	15 (22,38%)	24 (35,82%)	
Cura	5 (7,46%)	15 (22,38%)	20 (29,85%)	
Total	24 (35,82%)	43 (64,17%)	67 (100%)	
Ansiedade				+0,366
Sem melhora	5 (7,69%)	11 (16,92%)	16 (24,61%)	
Melhora	12 (18,46%)	16 (24,61%)	28 (43,07%)	
Cura	5 (7,69%)	16 (24,61%)	21 (32,30%)	
Total	22 (33,84%)	43 (66,15%)	65 (100%)	
Perda de concentração				+0,366
Sem melhora	7 (11,29%)	19 (30,64%)	26 (41,93%)	
Melhora	10 (16,12%)	12 (19,35%)	22 (35,48%)	
Cura	6 (9,67%)	8 (12,90%)	14 (22,58%)	
Total	23 (37,09%)	39 (62,90%)	62 (100%)	
Fraqueza				*0,869
Sem melhora	4 (6,66%)	8 (13,33%)	12 (20%)	
Melhora	12 (20%)	17 (28,33%)	29 (48,33%)	
Cura	8 (13,33%)	11 (18,33%)	19 (31,66%)	
Total	24 (40%)	36 (60%)	60 (100%)	
Queda de cabelo				+0,451
Sem melhora	5 (8,47%)	16 (27,11%)	21 (35,59%)	
Melhora	9 (15,25%)	15 (25,42%)	24 (40,67%)	
Cura	6 (10,16%)	8 (13,55%)	14 (23,72%)	
Total	20 (33,89%)	39 (66,10%)	59 (100%)	
Dor articular				+0,731
Sem melhora	6 (10,34%)	13 (22,41%)	19 (32,75%)	
Melhora	10 (17,24%)	13 (22,41%)	23 (39,65%)	
Cura	6 (10,34%)	10 (17,24%)	16 (27,58%)	
Total	22 (37,93%)	36 (62,06%)	58 (100%)	
Dor muscular				+0,749
Sem melhora	8 (13,79%)	12 (20,68%)	20 (34,48%)	
Melhora	7 (12,06%)	17 (29,31%)	24 (41,37%)	
Cura	5 (8,62%)	9 (15,51%)	14 (24,13%)	
Total	20 (34,48%)	38 (65,51%)	58 (100%)	
Distúrbios do sono				*0,828
Sem melhora	4 (7,84%)	9 (17,64%)	13 (25,49%)	
Melhora	11 (21,56%)	16 (31,37%)	27 (52,94%)	
Cura	4 (7,84%)	7 (13,72%)	11 (21,56%)	
Total	19 (37,25%)	32 (62,74%)	51 (100%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher. +Teste do Qui-Quadrado.

Quanto à associação entre a presença de comorbidades metabólicas e a ocorrência de reinfecção, apesar de não haver significância estatística, a maioria dos pacientes que não tinham comorbidades prévias, história de tabagismo e sedentarismo não tiveram reinfecção (tabela 25).

Tabela 25 – Comorbidades metabólicas, hábitos e ocorrência de reinfeção (N=100). Belém – PA, 2023.

Comorbidades	Reinfecção SIM	Reinfecção NÃO	P valor
Hipertensão arterial			+0,554
SIM	14 (14%)	30 (30%)	
NÃO	21 (21%)	35 (35%)	
Total (N=100)	35 (35%)	65 (65%)	
Diabetes mellitus			*0,368
SIM	3 (3%)	11 (11%)	
NÃO	32 (32%)	54 (54%)	
Total (N=100)	35 (35%)	65 (65%)	
Obesidade			+0,596
SIM	5 (5%)	12 (12%)	
NÃO	30 (30%)	53 (53%)	
Total (N=100)	35 (35%)	65 (65%)	
Síndrome metabólica			+0,284
SIM	16 (16%)	37 (37%)	
NÃO	19 (19%)	28 (28%)	
Total (N=100)	35 (35%)	65 (65%)	
Tabagismo			+0,077
SIM	12 (12%)	12 (12%)	
NÃO	23 (23%)	53 (53%)	
Total (N=100)	35 (35%)	65 (65%)	
Exercício físico			+0,321
SIM	8 (8%)	21 (21%)	
NÃO	27 (27%)	44 (44%)	
Total (N=100)	35 (35%)	65 (65%)	

Fonte: dados da pesquisa. *Teste Exato de Fisher. +Teste do Qui-Quadrado.

Em relação à influência da quantidade de doses de vacina na percepção de intensidade dos sintomas residuais na primeira consulta, expressa pelos pacientes em forma de notas numéricas, não houve associação estatística significativa (tabelas 26 e 27).

Tabela 26 – Quantidade de doses de vacina recebidas e notas dos principais sintomas residuais na primeira consulta. Belém – PA, 2023.

Sintomas residuais	N sintomáticos	Doses de vacina*	Nota 1º consulta*	Spearman (rs)	+P valor
Perda de memória	78	3 (2 – 3)	8 (5 – 9)	0,026	0,818
Tontura	74	3 (2 – 3)	5 (2 – 8)	- 0,025	0,830
Fadiga	67	3 (2 – 3)	7 (6 – 8)	0,023	0,850
Ansiedade	65	3 (2 – 3)	8 (6 – 10)	0,030	0,808
Perda de concentração	62	3 (2 – 3)	8 (5 – 9)	0,175	0,172
Fraqueza	60	3 (2 – 3)	8 (7 – 9)	0,044	0,736
Queda de cabelo	59	3 (2 – 3)	8 (5 – 10)	- 0,065	0,620
Dor articular	58	3 (2 – 3)	8 (6 – 9)	0,144	0,278
Dor muscular	58	3 (2 – 3)	8 (6 – 9)	0,013	0,920
Distúrbios do sono	51	3 (2 – 3)	8 (6 – 10)	0,136	0,338

*Dados são apresentados como mediana e quartis 25 – 75, consecutivamente.

+Correlação de Spearman. Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 27 – Quantidade de doses de vacina recebidas e notas dos principais sintomas residuais na segunda consulta. Belém – PA, 2023.

Sintomas residuais	N sintomáticos	Doses de vacina*	Nota 2º consulta*	Spearman (rs)	+P valor
Perda de memória	78	3 (2 – 3)	6 (4 – 8)	0,063	0,581
Tontura	74	3 (2 – 3)	4 (2 – 5)	- 0,192	0,100
Fadiga	67	3 (2 – 3)	4 (0 – 7)	0,009	0,939
Ansiedade	65	3 (2 – 3)	5 (0 – 7)	0,060	0,632
Perda de concentração	62	3 (2 – 3)	5 (3 – 8)	0,089	0,487
Fraqueza	60	3 (2 – 3)	4 (0 – 7)	0,025	0,846
Queda de cabelo	59	3 (2 – 3)	5 (1 – 7)	- 0,092	0,487
Dor articular	58	3 (2 – 3)	6 (0 – 8)	- 0,123	0,356
Dor muscular	58	3 (2 – 3)	5 (2 – 7)	- 0,131	0,325
Distúrbios do sono	51	3 (2 – 3)	5 (2 – 7)	0,291	0,037

*Dados são apresentados como mediana e quartis 25 – 75, consecutivamente.

+Correlação de Spearman. Fonte: dados da pesquisa.

Em relação à influência do tempo decorrido desde a infecção aguda (tempo pós-exposição) na percepção de intensidade dos sintomas residuais, expressa pelos pacientes em forma de notas numéricas, houve associação estatística significativa apenas para o sintoma de tontura na primeira consulta, pela correlação de Spearman (tabelas 28 e 29).

Tabela 28 – Tempo decorrido desde a infecção aguda pelo SARS-CoV até a primeira consulta e notas dos principais sintomas residuais na primeira consulta. Belém – PA, 2023.

Sintomas residuais	N sintomáticos	Tempo pós-exposição até a 1º consulta (meses)*	Nota 1º consulta*	Spearman (rs)	+P valor
Perda de memória	78	12,5 (5,25 – 21)	8 (5 – 9)	- 0,128	0,262
Tontura	74	11,5 (4,25 – 20,75)	5 (2 – 8)	0,251	0,030
Fadiga	67	11 (4 – 20,5)	7 (6 – 8)	0,041	0,738
Ansiedade	65	14 (6 – 22)	8 (6 – 10)	0,195	0,118
Perda de concentração	62	13 (5 – 22)	8 (5 – 9)	- 0,141	0,271
Fraqueza	60	11 (4,75 – 20)	8 (7 – 9)	0,221	0,089
Queda de cabelo	59	13 (6,5 – 21)	8 (5 – 10)	- 0,039	0,765
Dor articular	58	11 (4 – 20)	8 (6 – 9)	- 0,038	0,776
Dor muscular	58	12 (4,25 – 20,75)	8 (6 – 9)	0,076	0,569
Distúrbios do sono	51	13 (5 – 22)	8 (6 – 10)	- 0,129	0,364

*Dados são apresentados como mediana e quartis 25 – 75, consecutivamente.

+Correlação de Spearman. Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 29 – Tempo decorrido desde a infecção aguda pelo SARS-CoV até a segunda consulta e notas dos principais sintomas residuais na segunda consulta. Belém – PA, 2023. (Continua)

Sintomas residuais	N sintomáticos	Tempo pós-exposição até a 2º consulta (meses)*	Nota 2º consulta*	Spearman (rs)	+P valor
Perda de memória	78	19 (13 – 28)	6 (4 – 8)	- 0,215	0,058
Tontura	74	19 (12,25 – 28)	4 (2 – 5)	- 0,061	0,605
Fadiga	67	18 (12 – 28)	4 (0 – 7)	- 0,117	0,344
Ansiedade	65	23 (14 – 29)	5 (0 – 7)	- 0,121	0,336
Perda de concentração	62	21 (13,25 – 29)	5 (3 – 8)	- 0,123	0,338
Fraqueza	60	18 (12 – 28)	4 (0 – 7)	0,017	0,894

Tabela 29 – Tempo decorrido desde a infecção aguda pelo SARS-CoV até a segunda consulta e notas dos principais sintomas residuais na segunda consulta. Belém – PA, 2023. (Conclusão)

Sintomas residuais	N sintomáticos	Tempo pós-exposição até a 2ª consulta (meses)*	Nota 2ª consulta*	Spearman (rs)	+P valor
Queda de cabelo	59	21 (14 – 28,5)	5 (1 – 7)	- 0,100	0,450
Dor articular	58	20 (12 – 28)	6 (0 – 8)	- 0,039	0,770
Dor muscular	58	19 (12 – 28)	5 (2 – 7)	- 0,017	0,895
Distúrbios do sono	51	21 (12,5 – 29)	5 (2 – 7)	0,026	0,854

*Dados são apresentados como mediana e quartis 25 – 75, consecutivamente.

+Correlação de Spearman. Fonte: dados da pesquisa.

Ainda, o tempo pós-exposição até a segunda consulta associou-se apenas aos desfechos da perda de memória (tabela 30).

Tabela 30 – Tempo decorrido desde a infecção aguda pelo SARS-CoV até a segunda consulta e desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023. (Continua)

	Tempo pós-exposição até a 2ª consulta (meses)*	+P valor
Perda de memória (N=78)		P geral=0,004
Melhora	18,5 (10,25 – 24)	P=0,641 (melhora e sem melhora)
Sem melhora	18 (12 – 28)	P=0,001 (melhora e cura)
Cura	32 (22,5 – 34)	P=0,003 (sem melhora e cura)
Tontura (N=74)		P geral = 0,264
Melhora	21 (13,25 – 30,5)	P > 0,05
Sem melhora	18 (12 – 24)	P > 0,05
Cura	28 (19,5 – 30)	P > 0,05
Fadiga (N=67)		P geral = 0,137
Melhora	16 (10,75 – 22,5)	P > 0,05
Sem melhora	16 (11,5 – 25)	P > 0,05
Cura	25 (14 – 31,25)	P > 0,05
Ansiedade (N=65)		P geral = 0,215
Melhora	21 (13,5 – 28)	P > 0,05
Sem melhora	18,5 (13,75 – 25,5)	P > 0,05
Cura	29 (14 – 32)	P > 0,05
Perda de concentração (N=62)		P geral = 0,254
Melhora	20 (14 – 30)	P > 0,05
Sem melhora	16 (12 – 29)	P > 0,05
Cura	26 (15 – 33)	P > 0,05
Fraqueza (N=60)		P geral = 0,661
Melhora	19 (10 – 29)	P > 0,05
Sem melhora	18 (10,25 – 28,5)	P > 0,05
Cura	21 (12,5 – 27)	P > 0,05
Queda de cabelo (N=59)		P geral = 0,540
Melhora	21,5 (15,5 – 26,5)	P > 0,05
Sem melhora	19 (11 – 28)	P > 0,05
Cura	22,5 (15 – 31,75)	P > 0,05
Dor articular (N=58)		P geral = 0,365
Melhora	20 (11,5 – 24)	P > 0,05
Sem melhora	16 (11,5 – 28,5)	P > 0,05
Cura	22 (14 – 29)	P > 0,05

Tabela 30 – Tempo decorrido desde a infecção aguda pelo SARS-CoV até a segunda consulta e desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023. (Conclusão)

	Tempo pós-exposição até a 2ª consulta (meses)*	+P valor
Dor muscular (N=58)		P geral = 0,570
Melhora	21,5 (14 – 28)	P > 0,05
Sem melhora	14 (10,75 – 29)	P > 0,05
Cura	19 (14 – 27,5)	P > 0,05
Distúrbios do sono (N=51)		P geral = 0,595
Melhora	18 (13,5 – 28,5)	P > 0,05
Sem melhora	24 (12 – 32)	P > 0,05
Cura	14 (9 – 29)	P > 0,05

*Dados são apresentados como mediana e quartis 25 – 75.

+Variância de Kruskal-Wallis. Fonte: dados da pesquisa.

Quanto à gravidade da infecção aguda, a maioria dos pacientes teve quadro leve (tabela 31) e os pacientes que evoluíram com melhora ou cura dos sintomas foi superior aos que evoluíram sem melhora.

Tabela 31 – Classificação dos pacientes quanto à gravidade da infecção aguda e os desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023. (Continua)

	Perda de memória			
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	14 (17,94%)	22 (28,20%)	5 (6,41%)	41 (52,16%)
Moderada	11 (14,10%)	14 (17,94%)	9 (11,53%)	34 (43,58%)
Grave	2 (2,56%)	-	1 (1,28%)	3 (3,84%)
Total	27 (34,61%)	36 (46,15%)	15 (19,23%)	78 (100%)
	Tontura			
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	13 (17,56%)	21 (28,37%)	5 (6,75%)	39 (52,70%)
Moderada	16 (21,62%)	16 (21,62%)	1 (1,35%)	33 (44,59%)
Grave	1 (1,35%)	-	1 (1,35%)	2 (2,70%)
Total	30 (40,54%)	37 (50%)	7 (9,45%)	74 (100%)
	Fadiga			
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	11 (16,41%)	17 (25,37%)	8 (11,94%)	36 (53,73%)
Moderada	12 (17,91%)	6 (8,95%)	11 (16,41%)	29 (43,28%)
Grave	1 (1,49%)	-	1 (1,49%)	2 (2,98%)
Total	24 (35,82%)	23 (34,32%)	20 (29,85%)	67 (100%)
	Ansiedade			
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	18 (27,69%)	10 (15,38%)	7 (10,76%)	35 (53,84%)
Moderada	9 (13,84%)	6 (9,23%)	13 (20%)	28 (43,07%)
Grave	1 (1,53%)	-	1 (1,53%)	2 (3,07%)
Total	28 (43,07%)	16 (24,61%)	21 (32,30%)	65 (100%)

Tabela 31 – Classificação dos pacientes quanto à gravidade da infecção aguda e os desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023. (Conclusão)

Perda de concentração				
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	12 (19,35%)	17 (27,41%)	7 (11,29%)	36 (58,06%)
Moderada	8 (12,90%)	9 (14,51%)	7 (11,29%)	24 (38,70%)
Grave	2 (3,22%)	-	-	2 (3,22%)
Total	22 (35,48%)	26 (41,93%)	14 (22,58%)	62 (100%)
Fraqueza				
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	15 (25%)	8 (13,33%)	8 (13,33%)	31 (51,66%)
Moderada	13 (21,66%)	4 (6,66%)	10 (16,66%)	27 (45%)
Grave	1 (1,66%)	-	1 (1,66%)	2 (3,33%)
Total	29 (48,33%)	12 (20%)	19 (31,66%)	60 (100%)
Queda de cabelo				
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	12 (20,33%)	12 (20,33%)	6 (10,16%)	30 (50,84%)
Moderada	11 (18,64%)	9 (15,25%)	8 (13,55%)	28 (47,45%)
Grave	1 (1,69%)	-	-	1 (1,69%)
Total	24 (40,67%)	21 (35,59%)	14 (23,72%)	59 (100%)
Dor articular				
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	10 (17,24%)	15 (25,86%)	7 (12,06%)	32 (55,17%)
Moderada	12 (20,68%)	3 (5,17%)	8 (13,79%)	23 (39,65%)
Grave	1 (1,72%)	1 (1,72%)	1 (1,72%)	3 (5,17%)
Total	23 (39,65%)	19 (32,75%)	16 (27,58%)	58 (100%)
Dor muscular				
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	14 (24,13%)	14 (24,13%)	6 (10,34%)	34 (58,62%)
Moderada	8 (13,79%)	6 (10,34%)	8 (13,79%)	22 (37,93%)
Grave	2 (3,44%)	-	-	2 (3,44%)
Total	24 (41,37%)	20 (34,48%)	14 (24,13%)	58 (100%)
Distúrbios do sono				
	Melhora	Sem melhora	Cura	Total
Gravidade da infecção aguda				
Leve	16 (31,36%)	9 (17,64%)	5 (9,80%)	30 (58,80%)
Moderada	9 (17,64%)	4 (7,84%)	6 (11,76%)	19 (37,24%)
Grave	2 (3,92%)	-	-	2 (3,92%)
Total	27 (52,92%)	13 (25,48%)	11 (21,56%)	51 (100%)

- Valor igual a zero não resultante de arredondamento. Fonte: dados da pesquisa

Não houve associação entre a gravidade da infecção aguda e os desfechos dos principais sintomas residuais (tabela 32).

Tabela 32 – Associação entre gravidade da infecção aguda (leve, moderada ou grave) e desfechos dos principais sintomas residuais. Belém – PA, 2023.

Sintomas residuais	N sintomáticos	Gravidade da infecção aguda*			+P valor
		Melhora	Sem melhora	Cura	
Perda de memória	78	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0,162
Tontura	74	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,432
Fadiga	67	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0,083
Ansiedade	65	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0,059
Perda de concentração	62	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,523
Fraqueza	60	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0,378
Queda de cabelo	59	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0,702
Dor articular	58	2 (1 – 2)	1 (1 – 1)	2 (1 – 2)	0,067
Dor muscular	58	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0,312
Distúrbios do sono	51	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0,534

*1 – leve; 2 – moderado; 3 – grave. Dados são apresentados como mediana e quartis 25 – 75.

+Variância de Kruskal-Wallis. Fonte: dados da pesquisa.

5. DISCUSSÃO

No que tange à questão sociodemográfica, a maior quantidade de pacientes atendidos com sintomas relacionados à síndrome pós-COVID-19 era de mulheres (76%), cenário este compatível com o contexto mundial e nacional do início da pandemia, no ano de 2020. Estudos que avaliaram o padrão de infecção das regiões Norte e Nordeste do Brasil constataram que, na época, a maioria dos indivíduos com diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV eram do sexo feminino (NASCIMENTO et al, 2020; LIMA et al, 2021).

Entretanto, após o advento da vacinação para COVID, os homens passaram a ser não apenas mais infectados, como potencialmente mais transmissores do vírus do que as mulheres, possivelmente por questões anatômicas respiratórias - caixa torácica mais larga, capacidade respiratória maior, fala mais forte, o que liberaria mais gotículas de saliva (SILVA et al, 2022) – e principalmente pelo fato de que a taxa de vacinados é maior entre o sexo feminino do que entre o masculino, tanto no Brasil quanto na maioria dos países do mundo. Independente do período, porém, a taxa de mortalidade sempre foi maior entre homens (GLOBAL HEALTH, 2022).

Uma revisão de literatura recente apresentou o seguinte achado: a probabilidade de ter síndrome de COVID longa foi significativamente maior entre as mulheres (OR = 1,22; 95% CI: 1,13–1,32) (SYLVESTER et al, 2022), combinando com a proporção sobremaneira maior de mulheres nesta amostra que procuraram ajuda por sintomas de COVID longa, em relação aos homens. Outra metanálise também encontrou essa relação entre sexo feminino e desenvolvimento de COVID longa em diversos estudos, sugerindo teorias para tal fato: os hormônios podem desempenhar um papel na perpetuação do estado hiperinflamatório da fase aguda do COVID-19, mesmo após a recuperação. Além disso, a produção mais forte de anticorpos IgG em indivíduos do sexo feminino na fase aguda foi relatada e pode contribuir para perpetuar as manifestações da doença (TSAMPASIAN et al, 2023). Desse modo, o sexo feminino configura-se como um fator de risco para o desenvolvimento de COVID longa.

Quanto à faixa etária, neste estudo, a maioria dos participantes tinha entre 50 e 59 anos, assemelhando-se à epidemiologia das regiões Norte e Nordeste do Brasil, na qual, quanto maior a idade (especialmente acima dos 50 anos), maior o risco de contrair o vírus e desenvolver infecção e também maior a taxa de mortalidade (LIMA et al, 2021). Vários estudos sugerem que a idade avançada seja o principal fator de risco para o desenvolvimento de comorbidades associadas à COVID 19, seja no desfecho de morte, seja no desenvolvimento de sintomas associados a síndrome de COVID longa, não apenas no Brasil, como na maioria dos países do mundo (TSAMPASIAN et al, 2023). Apesar de ser um fator de risco, a idade avançada, nesta

amostra, correlacionou-se de forma negativa com a intensidade de alguns sintomas residuais, sugerindo que os mais velhos não tenham recuperação mais lenta em relação aos mais jovens, logo, a idade não influencia os desfechos de cada sintoma.

Quanto à gravidade da infecção aguda, 53% dos pacientes desta amostra tiveram um quadro leve de infecção aguda, e 48% apresentaram tempo de sintomas entre 8 e 15 dias. Apesar disso, desenvolveram ou mantiveram sintomas em forma de síndrome pós-COVID. Um estudo demonstrou que tanto pacientes que tiveram quadro leve de infecção aguda quanto os que tiveram quadro grave apresentaram tendências semelhantes de desenvolverem COVID longa, sinalizando, assim, que existem muitos outros motivos para que os sintomas se mantenham após a resolução do quadro agudo (SU et al, 2022). Além disso, epidemiologicamente, a maioria das pessoas que desenvolveram síndrome pós-COVID-19 tiveram um quadro leve de infecção aguda, isso porque, apesar da alta taxa de infecções que alcançou o nível pandêmico, os casos leves predominam sobre os graves, em todo o mundo (DAVIS et al, 2023). Neste estudo, ainda, a gravidade da infecção aguda não esteve associada à ausência de melhora dos sintomas residuais.

No que tange ao número de infecções agudas, nesta amostra, 35 pacientes (35% do total) tiveram reinfeção, e, destes, 28 tiveram 2 infecções (80%). A literatura afirma que, quanto maior o número de infecções por COVID que um paciente tiver, maior é a chance de desenvolver COVID longa. Uma coorte baseada nos dados do banco nacional do Departamento de Assuntos de Saúde dos Veteranos dos EUA demonstrou que os pacientes com história de mais de 1 infecção tiveram risco aumentado de morte por todas as causas, de hospitalização e de desenvolverem no mínimo uma sequela residual relacionada ao COVID. Aliada a isso, a reinfeção também aumentaria a carga de intensidade do sintoma persistente, de modo cumulativo, conforme o número de infecções que o paciente teve (BOWE et al, 2022). Apesar desse efeito cumulativo, não houve associação de reinfeção e ausência de melhora dos sintomas residuais nos pacientes desta amostra ao longo dos 12 meses do estudo.

Sobre a vacinação, na primeira consulta, 51% dos pacientes já tinham recebido 3 doses de vacina. Uma metanálise envolvendo 12 estudos de diversos países evidenciou que a vacinação com duas doses esteve relacionada à menor chance de desenvolver COVID longa, quando comparada a nenhuma dose de vacina, especialmente nos indivíduos que nunca tiveram infecção pelo COVID (WATANABE et al, 2023). Neste estudo, porém, a maioria dos pacientes teve a primeira infecção por COVID antes de tomar a primeira dose de vacina, o que pode explicar o fato de a quantidade de doses de vacina não estar relacionada à melhora dos sintomas

residuais, expressa na diminuição entre as notas atribuídas aos sintomas entre a primeira e a segunda consultas.

Além disso, entre os pacientes que já tinham apresentado infecção prévia à vacinação e evoluíram com síndrome pós-COVID, houve melhora autorrelatada dos sintomas persistentes a partir de 6 semanas após receberem pelo menos uma dose de vacina (WATANABE et al, 2023). Outros estudos, porém, mostram um risco crescente de desenvolvimento de sequelas pós-COVID, conforme aumentam as reinfecções, mesmo na presença de 2 ou 3 doses de vacina (BOWE et al, 2022), achado compatível com este estudo, já que não houve associação entre número de doses de vacina e ocorrência de reinfecção.

Em relação ao tempo de duração dos sintomas residuais, expresso neste estudo como tempo pós-exposição à infecção aguda, a mediana foi de 13 meses, variando até 22 meses. Esse achado é compatível com um estudo da Fiocruz, cujo tempo médio de duração dos sintomas foi de 14 meses (MIRANDA et al, 2022). Esse tempo pode variar bastante para cada sintoma, com estudos que observaram duração média de 7 meses (DAVIS et al, 2021), sendo mais prolongados os sintomas sistêmicos que compõem a síndrome da fadiga crônica (dor muscular, dor articular, fraqueza, fadiga que podem durar até dois anos) (HUANG et al, 2022).

Quanto à prevalência dos sintomas residuais, nesta amostra, predominaram os sintomas neurológicos, psiquiátricos, sistêmicos (fadiga e fraqueza), musculares e articulares, e os menos frequentes foram os gastrointestinais. Segundo o Manual do Ministério da Saúde, são mais comumente observadas como sequelas físicas a fadiga, a dispneia, a tosse e perda de olfato (anosmia). Já como sequelas mentais, perda de memória e de concentração e ansiedade são os mais prevalentes (BRASIL, 2022).

Em outros estudos internacionais, os sintomas residuais mais prevalentes foram os respiratórios (tosse, dispneia, anosmia) e os neuropsiquiátricos (perda de memória, de concentração, ansiedade e depressão), e menos prevalentes os gastrointestinais (GROFF et al, 2021; JIANG et al, 2021; SU et al, 2022). Ainda, uma metanálise de 12 estudos identificou nove sintomas mais prevalentes: fadiga, tosse, dispneia, anosmia, artralgia, dor no peito, dor de cabeça, distúrbios do sono e problemas de saúde mental (MALIK et al, 2021). Embora os sintomas de anosmia e ageusia sejam muito prevalentes tanto na fase aguda da COVID, quanto na COVID longa, nesta amostra, a prevalência foi baixa (24% e 23%, respectivamente). Isso talvez seja explicado pela mediana de tempo desde a exposição ao vírus SARS-CoV que foi de 13 meses, pois, na literatura, esses sintomas tendem a melhorar mais rapidamente, em até 6 meses após a infecção aguda (AZEVEDO et al, 2022; CIAFFI et al, 2023).

Em relação aos sintomas neurológicos de perda de memória, de concentração e tontura, houve melhora significativa entre os pacientes da pesquisa ao longo de 6 meses ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,005$), sendo a perda de memória o sintoma mais prevalente em toda a amostra (78%). Um estudo de coorte desenvolvido no Reino Unido, avaliando o desempenho cognitivo dos participantes, concluiu que os déficits cognitivos só eram detectáveis objetivamente por testes em indivíduos que testaram positivo para SARS-CoV-2 que subjetivamente não se sentiam recuperados do COVID-19, enquanto os indivíduos que relataram recuperação total no período de 9 meses não apresentaram déficits (CHEETAM et al, 2023), sugerindo que, quanto melhor dos sintomas o paciente se percebe, mais rápido as queixas neurológicas resolvem.

Contudo, um estudo caso-controle sugere que pode haver certo viés de resposta do paciente: os pacientes com COVID longa que foram avaliados com testes objetivos específicos tinham comprometimento da memória 1,78 vezes maior do que os pacientes que não desenvolveram sintomas persistentes. Já, quando considerado apenas o autorrelato do paciente, os indivíduos com COVID longa apresentaram comprometimento da memória 3,5 vezes maior do que os pacientes do grupo controle (HOLM et al, 2023).

Além disso, outra coorte, avaliando a melhora dos sintomas residuais de COVID em 7 meses, observou que as queixas cognitivas foram as que menos diminuíram de intensidade ao longo desse período (DAVIS et al, 2021). Ainda em outro estudo, a “névoa mental”, termo usado para descrever o déficit cognitivo complexo pós COVID, poderia persistir por até 2 anos após a infecção, em caráter flutuante (melhora intercalada com piora) (TAQUET et al, 2022). A intensidade desses sintomas em forma de COVID longa é tão importante, que a performance cognitiva dos indivíduos em testes de memória, concentração e agilidade foram comparadas às de pacientes com sequelas de acidente vascular encefálico (HAMPSHIRE et al, 2021).

Em relação à queixa de tontura, neste estudo, foi o segundo sintoma mais persistente (74%). Na literatura, entretanto, não foi um dos sintomas mais prevalentes como parte da síndrome pós-COVID, com prevalência variável de 7 a 12% (MEZZALIRA, 2022). Em outro estudo, 16 de 44 pacientes com queixa de tontura pós-COVID que foram avaliados receberam diagnóstico de neurite vestibular ou de vertigem posicional paroxística benigna. Os principais mecanismos postulados como etiologia são: neurite vestibular, por invasão viral direta do nervo vestibular durante a fase aguda, que gera resposta inflamatória pós-viral importante, e o envolvimento vascular, pelo estado de hipercoagulabilidade e pela formação de microtrombos, haja vista que ouvido interno é muito sensível à isquemia (DAKER et al, 2023).

Quanto aos sintomas psiquiátricos, a ansiedade foi o quarto sintoma mais prevalente dentre os relatados pelos pacientes deste estudo, e para o qual também houve melhora

significativa ($p < 0,001$). Na literatura, os transtornos do humor e a ansiedade, apesar de muito prevalentes como sintomas persistentes, tenderam a melhorar entre 1 a 2 meses após a infecção aguda, sendo caracterizados como transitórios, e que poderiam estar relacionados mais à tensão e ao estresse pós-traumático associados à pandemia e seus desdobramentos (isolamento social, desemprego, perda de entes queridos). Um estudo encontrou uma prevalência de ansiedade de 17% em pacientes com sintomas persistentes pós-COVID (TAQUET et al, 2022).

Por outro lado, há teorias que versam a respeito do mecanismo de ação viral direto sobre o sistema nervoso central: inflamação com o aumento de citocinas inflamatórias e modificação de células da glia, que têm papel na defesa do tecido nervoso. A partir delas, a resposta imunológica exacerbada induziria micro-hemorragias, lesão e morte neuronal. Todas essas ações justificariam a persistência dos sintomas em forma de COVID longa (RUTKAI et al, 2022).

Em relação aos sintomas sistêmicos de fadiga, fraqueza, dor muscular e dor articular, uma grande parte dos pacientes obteve melhora significativa ao longo de 6 meses. Uma pesquisa desenvolvida pela Escola Paulista de Medicina com n amostral de 96 indivíduos, semelhante ao n deste estudo ($n=100$), também avaliou a melhora dos sintomas dos pacientes no período de 6 a 9 meses pós infecção aguda por COVID e obteve o seguinte resultado: embora tenha havido melhora da maioria dos sintomas, houve alta taxa de persistência de fadiga e fraqueza (AZEVEDO et al, 2022).

Outra coorte chinesa demonstrou o mesmo cenário, em uma avaliação de 2 anos após a infecção aguda: a proporção de pacientes com sequelas diminuiu significativamente ($p<0,001$) entre 6 meses e 2 anos, entretanto, fadiga e fraqueza permaneceram (HUANG et al, 2022). Quanto à dor articular pós-COVID, uma revisão sistemática encontrou grande variação de prevalência entre os estudos, variando de 2% a 21% dos pacientes. Na observação dos dados do Departamento de Assuntos dos Veteranos dos EUA, a artralgia permaneceu como sintoma após a fase aguda por pelo menos 4 meses, com uma carga de risco de desenvolvimento dessa sequela de 5,16 vezes em pacientes que tiveram COVID e não foram hospitalizados (CIAFFI et al, 2023).

Na avaliação da queda de cabelo, neste estudo, 59% dos pacientes relataram ter esta sequela pós COVID, mas houve melhora significativa da intensidade ($p<0,001$) ao longo de 12 meses. Na literatura, é bem descrita a etiologia dessa forma de alopecia: eflúvio telógeno (perda difusa dos fios em todo o couro cabeludo, que ocorre na fase telógena, durante a qual naturalmente haverá queda. Entretanto, se o organismo for submetido à infecção, a queda pode

se tornar excessiva, prolongada e com risco de cronificação – acima de 6 meses de duração) (LIMA et al, 2022).

No caso da COVID, há muitos fatores que poderiam induzir esse quadro: estresse emocional, isolamento social, alterações psicológicas e distúrbios do sono, uso de medicações para tratar os sintomas e as complicações da infecção (SAKI et al, 2022), os picos febris na fase aguda que causam tempestade de citocinas inflamatórias e a formação de imunotrombos, que levam ao início precoce da fase de apoptose dos folículos pilosos (STARACE et al, 2021). Na maioria dos pacientes, a queda tendeu a iniciar em até 2 meses após a infecção aguda, durou em torno de 6 meses, e depois tendeu a diminuir, até a normalização, sem necessidade específica de tratamento, embora o uso de Minoxidil, em alguns estudos, tenha acelerado a recuperação dos fios perdidos (SHARQUIE et al, 2022; MEDEIROS et al, 2023).

Sobre distúrbios do sono, nesta amostra, foi o décimo sintoma mais prevalente (51%). Dados coletados da iniciativa reCOVer, gerida pela Cleveland Clinic, evidenciaram que, de 682 pacientes, 41% relataram alterações do sono pelo menos moderadas, e 7% relataram alterações graves como sintomas pós-COVID. Nesse mesmo estudo, foi identificada forte relação entre as queixas de sono e a presença de distúrbios do humor nos pacientes (ORBEA et al, 2022), reverberando a possibilidade de as alterações do sono estarem relacionadas ao processo de adoecimento mental causado pela pandemia, em vez de propriamente serem uma sequela após a infecção pelo vírus.

Um estudo brasileiro que avaliou 189 pacientes encontrou prevalência de distúrbios do sono de 25,3%, sendo a maioria representada por insônia. Nestes indivíduos, os sintomas persistiram por até 18 meses após a infecção aguda. Uma possível explicação para essa queixa pode estar relacionada à disfunção prolongada dos núcleos do tronco cerebral (que estão envolvidos na regulação sono-vigília), devido à alta concentração de receptores ECA2 (que são usados pelo SARS-CoV-2 para entrar nas células) nessa região (MOURA et al, 2022).

Quanto à influência da atividade física na melhora dos sintomas pós COVID mais prevalentes, a maioria dos pacientes desta amostra eram sedentários (71%) e não houve associação estatisticamente significativa com a evolução de nenhum dos sintomas. Apesar disso, um estudo desenvolvido pela Universidade de São Paulo instituiu um programa de exercícios domiciliares para pacientes pós alta de internação em UTI por COVID grave e com sintomas residuais persistentes, e após 4 meses, obteve como resultado a melhora dos sintomas de fadiga, dor muscular e dispneia (LONGOBARDI et al, 2023).

Além disso, outra coorte demonstrou que 60% dos pacientes com COVID longa eram sedentários e identificou associação significativa entre inatividade física e persistência de

dispneia, fadiga, insônia, dor muscular e dor articular (GIL et al, 2023), sugerindo a importância da atividade física tanto na prevenção quanto na reabilitação dos pacientes com síndrome pós-COVID-19.

A literatura comprova que as comorbidades metabólicas prévias à infecção aguda por COVID são um importante fator de risco para o desenvolvimento de COVID longa (MIRANDA et al, 2022; TSAMPASIAN et al, 2023). Entretanto, a presença das comorbidades metabólicas mais frequentes nesta amostra (hipertensão arterial, diabetes, obesidade e síndrome metabólica) não esteve associada à pior evolução dos sintomas residuais, quando avaliadas individualmente.

No caso da hipertensão arterial, isso talvez se deva ao controle apropriado desta doença crônica: dos 44 pacientes hipertensos desta amostra, 31 (70,45%) tinham medida de pressão arterial adequada à sua meta. Estudos comprovaram que o tratamento anti-hipertensivo em pacientes hipertensos, independente das classes de medicamentos utilizadas, diminuíram tempo de sintomas agudos, tempo de internação, risco de mortalidade e duração dos sintomas residuais da síndrome pós-COVID (MENG et al, 2020; YUAN et al, 2020).

Quanto ao perfil de tolerância à glicose, apenas 14% dos pacientes desta amostra tinham diagnóstico de diabetes (13%) e pré-diabetes (1%) prévio à infecção por COVID, o que pode ter influenciado na não significância estatística, quando avaliada a influência dessa comorbidade sobre a evolução dos sintomas residuais. Alguns estudos não encontraram associação entre as comorbidades metabólicas, incluindo a diabetes, e um risco maior de desenvolver síndrome pós-COVID-19 ou de maior gravidade dos sintomas residuais, quando as comorbidades foram comparadas individualmente (HIRSCHTICK et al, 2021; THOMPSON et al, 2022).

Entretanto, uma revisão sistemática recente de 41 estudos demonstrou associação estatística entre comorbidades metabólicas e o desenvolvimento e gravidade dos sintomas da COVID longa, quando estas foram avaliadas em grupo (MIRANDA et al, 2022; TSAMPASIAN et al, 2023), sugerindo que a junção de comorbidades em um mesmo paciente exerceriam maior efeito de risco do que as doenças isoladas.

O cenário do perfil de tolerância à glicose muda, porém, quando avaliado como uma consequência pós infecção por COVID. Neste estudo, o número de pacientes com pré-diabetes aumentou de 1% antes da infecção para 34% da amostra após a infecção. Uma coorte avaliou pacientes que tiveram quadro agudo de COVID e não tinham diabetes no início do estudo: nos 12 meses que se seguiram, a incidência do desfecho composto de diabetes ou necessidade de

uso de hipoglicemiantes aumentou significativamente, com HR de 1,46 (IC 95% 1,43 – 1,50) e uma carga de 18,03 (IC 95% 16,59 – 19,51) (XIE et al, 2022; HOLM et al, 2023).

Outro estudo baseado nos dados da iniciativa reCOVer encontrou maior probabilidade de desenvolvimento de diabetes e do aumento das doses de insulina e metformina para controle da doença em pacientes já diabéticos que evoluíram com COVID longa (1,27 [IC 95%, 1,23–1,41]) (ZANG et al, 2023).

No que diz respeito à obesidade, a mediana de IMC nos pacientes desta amostra foi de 27,65, compatível com sobrepeso pela classificação da OMS. E dos 100 pacientes, 17% tinham obesidade como comorbidade prévia à COVID. Tendo em vista que o tecido adiposo é um órgão endócrino, que atua em diversas funções, entre elas a imunológica, o excesso de peso é o principal fator de inflamação crônica, e essa desregulação metabólica predispõe a doenças respiratórias e inflamatórias (SALVATOR et al, 2020). Essa relação foi bem documentada durante a epidemia de H1N1, em que o IMC foi reconhecido como fator de risco independente para a gripe (ZHOU et al, 2015).

Esse mesmo padrão foi observado durante a pandemia de COVID-19: um estudo de 2021 que avaliou profissionais da saúde e uma coorte de 10 estudos desenvolvidos no Reino Unido de 2022 encontraram associação de sobrepeso/obesidade com sintomas de COVID longa que duraram acima de 4 semanas (VIMERCATI et al, 2021; THOMPSON et al, 2022). Outro estudo obteve como resultado que, quanto mais alto o IMC, maior o tempo de duração dos sintomas da COVID longa e mais lenta a evolução para melhora (XIANG et al, 2023). A obesidade foi identificada como um fator de risco independente, não apenas para o desfecho de mortalidade por COVID na fase aguda, como também para o aumento do risco de os sintomas persistentes durarem mais de 3 meses após a resolução do quadro agudo (DOCHERTY et al, 2020; TSAMPASIAN et al, 2023).

Na avaliação da dislipidemia, nesta amostra, a porcentagem de pacientes dislipidêmicos aumentou de 16% antes de ter COVID, para 85% após a COVID. Embora a presença dessa comorbidade não tenha influenciado na evolução dos sintomas residuais, as alterações no perfil lipídico são bem descritas na literatura como uma manifestação da síndrome pós-COVID. Uma coorte com mais de 50.000 pacientes que sobreviveram à COVID, mas mantiveram sintomas em forma de COVID longa, identificou risco aumentado de desenvolver quaisquer tipos de dislipidemia (1,24 [IC 95% 1,21–1,27]) ou de necessitar de uso de hipolipemiantes nos 12 meses subsequentes à infecção aguda (XU et al, 2023).

Embora o risco tenha aumentado conforme a gravidade e necessidade de internação, a maioria dos indivíduos que desenvolveram dislipidemia como sequela pós-COVID foram

pacientes ambulatoriais, com quadro leve durante a fase aguda (XU et al, 2023). Um estudo japonês identificou, ainda, que, em homens, a dislipidemia esteve associada a títulos de IgG significativamente mais baixos ($p < 0,001$ e IC95% 0,72–0,93) mesmo após duas doses de vacina contra COVID, fato este que pode dificultar a proteção proporcionada pela vacinação em relação ao desenvolvimento de sintomas de COVID longa (ISLAM et al, 2022).

Em relação à melhora dos sintomas persistentes ao longo do tempo, houve redução estatisticamente significativa da intensidade dos sintomas nos 12 meses de duração deste estudo. Isso pode estar intimamente relacionado à necessidade de internação ou não durante a infecção aguda por COVID (90% dos pacientes não precisaram de internação). Uma grande coorte demonstrou que, em pacientes que não foram hospitalizados, a intensidade dos sintomas persistentes começou a diminuir após 6 meses da infecção aguda e, ao final de dois anos, a maior parte das sequelas já não existia mais. Entretanto, em pacientes hospitalizados, mesmo após dois anos, as sequelas permaneceram (BOWE et al, 2023). Apesar de não terem sido hospitalizados, os pacientes ambulatoriais sofreram bastante com a diminuição da qualidade de vida devido aos sintomas de COVID longa, especialmente nos domínios que avaliaram dor ou desconforto para a realização das atividades diárias (TARAZONA et al, 2022), e, por este motivo, devem receber importante atenção no processo de reabilitação física e mental.

Este trabalho apresentou como limitação o pequeno N amostral. Além disso, este estudo não avaliou as diferenças de manifestação da síndrome pós-COVID com base nas variantes virais existentes ou nos tipos de vacinas disponíveis no mercado. Ainda é muito incerta a associação entre os sintomas manifestos pelos pacientes após a infecção aguda por COVID, não sendo possível confirmar se existe relação de causa e efeito entre as queixas, se existem outras doenças não evidentes que poderiam ser deflagradas após a infecção e seriam responsáveis pelos sintomas relatados. Apesar disso, a síndrome pós-COVID deve ser valorizada em nível ambulatorial, a fim de que o paciente possa receber acolhimento e tratamento individualizados de acordo com as suas queixas, limitações e patamar de qualidade de vida, sendo este último, indicador de saúde importante.

6. CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos, pôde-se inferir que:

- 1- Houve melhora de todos os sintomas residuais relatados pelos pacientes ao longo de 12 meses.
- 2- Os sintomas residuais mais prevalentes foram os neuropsiquiátricos (perda de memória, tontura, ansiedade, perda de concentração, distúrbios do sono), os musculoesqueléticos (fadiga, fraqueza, dor articular e dor muscular) e a queda de cabelo.
- 3- As principais comorbidades metabólicas prévias à infecção por COVID dos pacientes deste estudo foram hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia. Nenhuma comorbidade metabólica isoladamente teve influência significativa sobre a evolução dos sintomas.
- 4- A prevalência de alterações do perfil de tolerância à glicose e de dislipidemia aumentou consideravelmente após a infecção por COVID.
- 5- Predominantemente, os pacientes deste estudo eram mulheres e tinham acima de 50 anos, configurando o sexo feminino e a idade avançada como fatores de risco para desenvolver síndrome pós-COVID. Apesar de ser um fator de risco, porém, a idade não esteve associada à ausência de melhora dos sintomas residuais em 12 meses.
- 6- A gravidade da infecção aguda não esteve associada à evolução dos sintomas residuais.
- 7- A ocorrência de reinfeção foi baixa nesse estudo e não houve associação com a vacinação. Além disso, reinfeção e vacinação não estiveram associadas à ausência de melhora dos sintomas residuais em 12 meses.

REFERÊNCIAS

- ARABI, Y. M., MANDOURAH, Y., AL-HAMEED, F., SINDI, A. A., ALMEKHLAFI, G. A., HUSSEIN, M. A. et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2018, 197, 757–767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
- AZEVEDO, H. M., SANTOS, N. W., LAFETÁ, M. L., ALBUQUERQUE, A. L., TANNI, S. E., SPERANDIO, P. A., FERREIRA, E. V. Persistence of symptoms and return to work after hospitalization for COVID-19. Short Communication. **J Bras Pneumol.** 2022; vol. 48(6):e20220194. DOI: 10.36416/1806-3756/e20220194
- BARLOW, A., LANDOLF, K. M., BARLOW, B., YEUNG, S., HEAVNER, J. J., CLAASSEN, C. W., HEAVNER, M. S. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. **Pharmacotherapy.** 2020, vol. 40(5):416-437. DOI: 10.1002/phar.2398
- BARROSO, W.K., RODRIGUES, C.I., BORTOLOTTI, L.A., MOTA-GOMES, M. A., BRANDÃO, A. A., FEITOSA, A. D., MACHADO, C. A. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol.** 2021; vol. 116(3):516-658.
- BOHMWALD, K., GÁLVEZ, N. M., RÍOS, M., KALERGIS, A. M. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. **Front Cell Neurosci.** 2018, vol. 12 386. 26 Oct. 2018, doi:10.3389/fncel.2018.00386
- BORGES, G. M., CRESPO, C. D. Demographic and socioeconomic characteristics of Brazilian adults and COVID-19: a risk group analysis based on the Brazilian National Health Survey. **Cad Saúde Pública.** 2020, vol. 36, ed. 10. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00141020>
- BORNSTEIN, S.R., DALAN, R., HOPKINS, D., MINGRONE, G., BOEHM, B. O. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. **Nat Rev Endocrinol.** 2020, vol. 16, pg. 297–298. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>.
- BOWE, B., XIE, Y., AL-ALY, Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. **Nat Med**, 2022, ed. 28, pg. 2398–2405. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02051-3>
- BOWE, B., XIE, Y., AL-ALY, Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. **Nat Med**, vol. 29, pg. 2347–2357, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02521-2>
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Guia de Atividade Física para a População Brasileira [recurso eletrônico]**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual para avaliação e manejo de condições pós covid na Atenção Primária à Saúde** / Ministério da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

– Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 49 p.: il. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_avaliacao_manejo_condicoes_covid.pdf> ISBN 978-65-5993-174-3.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de manejo clínico para o novo-coronavírus (2019-nCoV)**. Brasília – DF, 2020. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>.

CARFÌ, A., BERNABEI, R., LANDI, F., Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **J Amer Med Assoc.** 2020, vol. 324(6): pg. 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.

CHEETHAM, N. J., PENFOLD, R., GIUNCHIGLIA, V., BOWYER, V., SUDRE, C. H., CANAS, L. S. et al. The effects of COVID-19 on cognitive performance in a community-based cohort: a COVID symptom study biobank prospective cohort study. **Lancet eClinMed**, 2023. vol. 62, 102086. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102086>

CHOPRA, V., FLANDERS, S. A., O'MALLEY, M., MALANI, A. N., & PRESCOTT, H. C. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. **Annals Intern Med.** 2021. vol. 174(4), pg. 576–578. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-5661>.

CIAFFI, J., VANNI, E., MANCARELLA, L., BRUSI, V., LISI, L., PIGNATTI, F. et al. Post-Acute COVID-19 Joint Pain and New Onset of Rheumatic Musculoskeletal Diseases: A Systematic Review. **Diagnostics (Basel)**. 2023, vol. 13(11), pg. 1850. DOI: 10.3390/diagnostics13111850

COBAS, R., RODACKI, M., GIACAGLIA, L., CALLIARI, L., NORONHA, R., VALERIO, C., CUSTÓDIO, J., SANTOS, R., ZAJDENVERG, L., GABBAY, G., BERTOLUCI, M. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-65-5941-622

COSTA, F. F., ROSÁRIO, W. R., RIBEIRO FARIAS, A. C., DE SOUZA, R. G., DUARTE GONDIM, R. S., BARROSO, W. A. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. **Diabetes & Metabolic Syndrome**. Elsevier. 2020. vol. 14(5), pg. 809–814. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.016>.

DAKER, L. I., ELSHAFEI, R. R., BAHY, M., MOHAMMED, A., ERFAN, R., GOMAA, M. Could vertigo be a post-COVID-19 sequela or presenting symptom? **Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg**. 2023. vol. 59(1), pg. 65. DOI: 10.1186/s41983-023-00659-x

DAVIS, H., MCCORKEL, L., VOGEL, JM., TOPOL, EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nat Rev Microbiol**, 2023, vol. 21, pg. 133–146. Publicado em 13 jan 2023. Corrigido em 17 abr 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>

DAVIS, H. E., ASSAF, G. S., MCCORKELL, L., WEI, H., LOW, R. J., RE'EM, Y., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. **Lancet eClinMed**. 2021. 38, 101019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.

DIAS, V. M., CUNHA, C. A., VIDAL, C. F., CORRADI, M. F., MICHELIN, L., MUGLIA, V. et al. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. **J Infection Control**. 2020. Ano IX. Vol 9. Acesso em 06 de ago. 2023. Disponível em: http://www.abennacional.org.br/site/wpcontent/uploads/2020/05/Journal_Infection_Control.pdf.

DOCHERTY, A. B., HARRISON, E. M., GREEN, C. A., HAYLEY, E. H., PIUS, R., NORMAN, L. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterization protocol: prospective observational cohort study. **BMJ**. 2020. vol. 369. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>

FALUDI, A. A., IZAR, M. C., SARAIVA, J. F., CHACRA, A. P., BIANCO, H. T., AFIUNE, A., et al Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol**. 2017. vol. 109 (1), pg. 1-76. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C., PALACIOS-CEÑA, D., GÓMEZ-MAYORDOMO, V., CUADRADO, M. L., FLORENCIO, L. L. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. **Int J Environ Res. Public Health**; 2021. vol. 18(5). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>.

GALVÁN CASAS, C., CATALÀ, A., CARRETERO HERNÁNDEZ, G., RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, P., FERNÁNDEZ-NIETO, D., RODRÍGUEZ-VILLA LARIO, A. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. **Brit J Dermatol**. 2020. vol. 183,1: pg. 71-77. DOI:10.1111/bjd.19163.

GIACAGLIA, L. R. Síndrome Metabólica e COVID-19: onde as vias se cruzam. **Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)**. Publicado em: 15 mai 2020. Disponível em: <https://diabetes.org.br/covid-19/sindrome-metabolica-e-covid-19-onde-as-vias-se-cruz>. Acesso em: 21 ago 2023.

GIL, S., GUALANO, B., DE ARAÚJO, A. L., DE OLIVEIRA JÚNIOR, G. N., DAMIANO, R. F., PINNA, F., et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 associates with physical inactivity in a cohort of COVID-19 survivors. **Sci Rep**. 2023. vol. 13, 215. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26888-3>.

GLOBAL HEALTH 50/50. The Covid-19 Sex-Disaggregated Data Tracker. **Data Tracker 2021/2022**. Disponível em: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/resources/>. Acesso em: 21 de ago. 2023.

GROFF, D., SUN, A., SSENTONGO, A. E., BA, D. M., PARSONS, N., POUDEL, G. R., et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. **J Amer Med Assoc Netw**. 2021. vol. 4(10), e2128568. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568>.

GUO, T., FAN, Y., CHEN, M., WU, X., ZHANG, L., HE, T., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **J Amer Med Assoc Cardiol**. 2020. vol. 5(7), pg. 811–818; e201017. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

HAMPSHIRE, A., TRENDER, W., CHAMBERLAIN, S. R., JOLLY, A. E., GRANT, J. E., PATRICK, F., et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. **Lancet eClin Med**. 2021. vol. 39, 101044. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>

HIRSCHTICK, J. L., TITUS, A. R., SLOCUM, E., POWER, L. E., HIRSCHTICK, R. E., ELLIOTT, M. R., et al. Population-Based Estimates of Post-acute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection (PASC) Prevalence and Characteristics. **Clin Infectious Disease**. 2021. vol. 73, ed. 11, pg 2055-2064. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab408>

HOLM, H., IVARSDOTTIR, E. V., OLAFSDOTTIR, T., THOROLFSDOTTIR, R., EYTHORSSON, E., NORLAND, K., et al. Physical and cognitive impact following SARS-CoV-2 infection in a large population-based case-control study. **Communic Med**. 2023. vol. 3, nº 94. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00326-5>

HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**. 2020. vol. 395(10223), pg. 497-506. Erratum in: **Lancet**. 2020. Acesso em 06 de ago. 2023.

HUANG, J., SONG, W., HUANG, H., SUN, Q. Pharmacological Therapeutics Targeting RNA – Dependent RNA Polymerase, Proteinase and Spike Protein: From Mechanistic Studies to Clinical Trials for COVID-19. **J Clin Med**. 2020. vol. 9(4): 1131. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041131>

HUANG, C., HUANG L, WANG Y, LI X, REN L, GU X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **Lancet**. 2021. vol. 397(10270): pg. 220-232. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)

HUANG, L., LI, X., GU, X., ZHANG, H., REN, L., GUO, L., et al Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalization with COVID-19: a longitudinal cohort study. **Lancet Resp Med**, 2022. vol. 10(9), pg. 863–876. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)

HWANG, Y., LU, R. M., SU, S., CHIANG, P. Y., KO, S., KE, F. et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. **J Biomed Sci**. 2022, vol. 29, 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00784-w>

ISLAM, Z., YAMAMOTO, S., MIZOUE, T., OSHIRO, Y., INAMURA, N., KONISHI, M., et al. Dyslipidemia and SARS-CoV-2 spike antibody titres after the second and third doses of the BNT162b2 vaccine among healthcare workers in Japan. **Diabetes Metabolism**. 2022. vol. 36(3). DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3606>

JIANG, D. H., ROY, D. J., GU, B. J., HASSETT, L. C., & MCCOY, R. G. Postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a state-of-the-art review. **J Amer Col Cardiol Basic Transl Sci**. 2021. vol. 6(9), pg. 796-811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.07.002>

LAUXMANN, M. A., SANTUCCI, N. E., & AUTRÁN-GÓMEZ, A. M. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. **International Braz J Urol**. 2020. vol. 46, pg. 6–18. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S101>

LI, Y., FU, L., GONZALES, D. M., LAVI, E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. **J Virol.** 2004. vol. 78(7): pg. 3398-3406. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.78.7.3398-3406.2004>

LIMA, L. N., SOUSA, M. S., LIMA, K. V. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. **J Health Biol Sci.** 2020; vol. 8(1): pg. 1 – 9. DOI: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3232.p1-9.2020>

LIMA, C. M. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). **Radiol Bras.** 2020. vol. 53(2), pg. 5 – 6. DOI: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>

LIMA, E., GAYAWAN, E., BAPTISTA, E., QUEIROZ, B. Spatial pattern of COVID-19 deaths and infections in small areas of Brazil. **PLoS ONE.** 2021. vol. 16(2): e0246808. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246808>

LIMA P. C., BRANDÃO B. J. Eflúvio Telógeno Agudo e Alopecia Areata Associada a COVID-19. **BWS Journal** [Internet]. 2022. vol. 5. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br /bwsj/article/view/273>

LONGOBARDI, I., GOESSLER, K., DE OLIVEIRA JÚNIOR, G. N., PRADO, D. M. L. D., SANTOS, J. V. P., MELETTI, M. M., et al. Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. **British J Sports Med.** 2023. DOI: [10.1136/bjsports-2022-106681](https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106681)

LOPEZ-LEON, S., WEGMAN-OSTROSKY, T., PERELMAN, C., SEPULVEDA, R., REBOLLEDO, P. A., CUAPIO, P. A., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep.** 2021. vol. 11, 16144. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>

LU, R., ZHAO, X., LI, J., NIU, P., YANG, B., WU, H., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet.** 2020. vol. 395, pg. 565-74. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

MALIK, P., PATEL, K., PINTO, C., JAISWAL, R., TIRUPATHI, R., PILLAI, S., PATEL, U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL): A systematic review and meta-analysis. **J Medical Virol.** 2021. vol. 94(1), pg. 253 – 262. DOI: [10.1002/jmv.27309](https://doi.org/10.1002/jmv.27309)

MEDEIROS, D. O., ARAÚJO, J. G., MEDEIROS, J. O., DO EGYPTO, L. V. Eflúvio Telógeno pós-COVID: uma revisão integrativa. **Rev Eletrônica Acervo Saúde.** 2023. vol. 23(1). DOI: <https://doi.org/10.25248/REAS.e11608.2023>

MENG, J., XIAO, G., ZHANG, J., HE, X., OU, M., BI, J., et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. **Emerging Microbes & Infections,** 2020. vol. 9(1), PG. 757-760. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>

MEZZALIRA, R. COVID-19 and dizziness: What do we know so far? **Braz J Otorhinolaryngol.** 2022. vol. 88(3), pg. 287–288. DOI: 10.1016/j.bjorl.2021.10.008

MOURA, A. E., OLIVEIRA, D. N., TORRES, D. M., LEONEL-TAVARES JÚNIOR, J. W., NÓBREGA, P. R., BRAGA-NETO, P., SOBREIRA-NETO, M. Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome - a prospective cohort study. **BMC Neurol.** 2022, vol. 22(417). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02940-7>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS (BR). **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 14 de mar. 2022.

MIRANDA, D. A. P., GOMES, S. V. C., FILGUEIRAS, P. S., CORSINI, C. A., ALMEIDA, N. B. F., SILVA, R. A., et al., Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil, **Transactions of The Royal Society Trop Med and Hyg.** 2022. vol. 116(11), pg. 1007 – 1014. DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac030>

NALBANDIAN, A., SEHGAL, K., GUPTA, A., MADHAVAN, M. V., MCGRODER, C., STEVENS, J. S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nat Med.** 2021. vol. 27, 601 – 615. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

NASCIMENTO, I. J. B. D., PINTO, L. R., FERNANDES, V. A., ROMERO, I. M., OLIVEIRA, J. A. Q., MARCOLINO, M. S. et al. Clinical characteristics and outcomes among Brazilian patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: an observational retrospective study. **Sao Paulo Medical Journal.** 2020. vol. 138(6), pg. 490 – 497. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.00365.R1.08092020>

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.** Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Última atualização em 21 jul 2023. Acesso em: 30 set 2023.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence. **COVID-19 Rapid Guidelines: Managing the long-term effects of COVID-19.** Published on 01.03.2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. Acesso em: 05 de abr, 2022.

OPAS – Organização Pan-americana de Saúde. **Diretrizes laboratoriais para detecção e diagnóstico de infecção pelo vírus da COVID-19.** OMS 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52523?show=full>. Acesso em: 14 de mar. 2022.

ORBEA, C. P., LAPIN, B., KATZAN, Z., ENGLUND, K., FOLDVARY-SCHAEFER, N., MEHRA, R. Sleep Disturbances in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). **Sleep.** 2022. vol. 45(1), pg. A321. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac079.731>

PAPA, S. M., BRUNDIN, P., FUNG, V. S. C., KANG, U. J., BURN, D. J., COLOSIMO, C., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders.

Movem Disorders Clin Pract. 2020. vol. 7(4), pg. 357 – 360. DOI: <https://doi.org/10.1002/mdc3.12953>

PLEASURE, S. J., GREEN, A. J., JOSEPHSON, S. A. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines. **J Amer Med Assoc Neurol.** 2020; 77(6): 679-680. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1065>

RAVEENDRAN, AV, JAYADEVAN, R, SASHIDHARAN, S. Long COVID: an overview. **Diabetes & Metabolic Syndrome.** 2021. vol. 15(3), pg 869-875. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>

RUTKAI, I., MAYER, M. G., HELLMERS, L. M., NING, B., HUANG, Z., MONJURE, C. J., et al. Neuropathology and virus in brain of SARS-CoV-2 infected non-human primates. **Nat Commun.** 2022. vol. 13, 1745. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29440-z>

SALVATOR, H., GRASSIN-DELYLE, S., NALINE, E., BROLLO, M., FOURNIER, C., COUDERC, L. J., et al. Contrasting effects of adipokines on the cytokine production by primary human bronchial epithelial cells: inhibitory effects of adiponectin. **Front Pharmacol.** 2020. vol. 11, nº 56. DOI: [10.3389/fphar.2020.00056](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00056)

SANTOS, KAROLINA ALVES DOS. **Avaliação da frequência de doenças crônicas prévias entre os pacientes internados por COVID-19 em Arapiraca / AL.** Trabalho de Conclusão de Curso. Coleção Propriedade Intelectual (CPI) - BSCA. Data da defesa: 25 mar 2023. Disponível em: <https://ud10.arapiraca.ufal.br/repositorio/publicacoes/4764>. Acesso em 06 de ago. 2023.

SERNA-TREJOS, J. S., BERMÚDEZ-MOYANO, S. G., ESTACIO-DIAZ, J. D., AGUDELO-GIRALDO, E. Musculoskeletal manifestations in patients with post-COVID-19 syndrome: key aspects. **Rev Peruana Investig Salud.** 2023. vol. 7(1), pg 47 – 49. DOI: <https://doi.org/10.35839/repis.17.1.1704>.

SHARQUIE, K.E., JABBAR, R.I. COVID-19 infection is a major cause of acute telogen effluvium. **Irish J Med Sci.** 2022. vol. 191, pg. 1677–1681. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02754-5>

SILVA, M. V. R., DE CASTRO, M. V., PASSOS-BUENO, M. R., OTTO, P. A., NASLAVSKY, M. S., ZATZ, M. Men are the main COVID-19 transmitters: behavior or biology? Lessons from couples. **Discover Mental Health.** 2022. vol. 2, 1. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44192-022-00004-3>

STARACE, M., IORIZZO, M., SECHI, A., ALEXANDRINI, A. M., CARPANESE, M., BRUNI, F. et al. Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. **JAAD International**, 2021. vol. 5, pg. 11–18. DOI: [10.1016/j.jdin.2021.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.07.006)

SU, Y., YUAN, D., CHEN, D. G., NG, R. H., WANG, K., CHOI, J. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. **Cell.** 2022. vol. 185(5), pg. 881–895. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>

SYLVESTER, S. V., RUSU, R., CHAN, B., BELLOWS, M., O'KEEFE, C., NICHOLSON, S. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review, **Current Med Research and Opinion**. 2022, vol. pg. 38:8, 1391-1399. DOI: 10.1080/03007995.2022.2081454

TAQUET, M., SILLETT, R., ZHU, L., MENDEL, J., CAMPLISSON, I., DERCON, Q. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. **Lancet Psych**. 2022. vol 9, ed. 10, pg. 815-827. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00260-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00260-7)

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. vol. 11(21), n° 6478; <https://doi.org/10.3390/jcm11216478>

THOMPSON, E. J., WILLIAMS, D. M., WALKER, A. J., MITCHELL, R. E., NIEDZWIEDZ, C. L., YANG, T. C. et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. **Nat Commun**. 2022. vol. 13, n° 3528. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30836-0>

TSAMPASIAN, V., ELGHAZALY, H., CHATTOPADHYAY, R., DEBSKI, M., NAING, T. K. P., GARG, P. et al. Risk Factors Associated with Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. **J Amer Med Assoc Internal Medicine**, 2023. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.0750

VARATHARAJ, A., THOMAS, N., ELLUL, M. A., DAVIES, N. W. S., POLLAK, T. A., TENORIO, E. L. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. CoroNerve Study Group. **Lancet Psych**. 2020. vol. 7 (10), pg. 875-882. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)

VIMERCARTI, L., DI MARIA, L., QUARATO, M., CAPUTI, A., GESUALDO, L., MIGLIORE, G. et al. Association between Long COVID and Overweight/Obesity. **J Clin Med**. 2021. vol. 10, ed. 18, n° 4143. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10184143>

WATANABE, A., IWAGAMI, M., YASUHARA, J., TAKAGI, H., KUNO, T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Vaccine**. 2023. vol. 41, ed. 11, pg 1783-1790, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.008>

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Coronavirus disease 2019 (Covid-19): situation report 51**. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf>. Acesso em: 14 de mar. 2023.

WORLD HEALTHY ORGANIZATION – WHO. **A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus**, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. Acesso em: 05 de mar. 2022

XIANG, M., WU, X., JING, H., NOVAKOVIC, V. A., & SHI, J. The intersection of obesity and (long) COVID-19: Hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury. **Front Cardiovasc Med**. 2023. vol. 10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1062491>

XIE, Y., AL-ALY, Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. **Lancet Diabetes Endocrinol**. 2022. vol. 10, pg 311–321. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4)

XU, E., XIE, Y., AL-ALY, Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. **Lancet Diabetes Endocrinol**. 2023. vol. 11(2), pg. 120–128. DOI: [10.1016/S2213-8587\(22\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00355-2)

YAO, X. H., LI, T. Y., HE, Z. C., PING, Y. F., LIU, H. W., et al. A Pathological Report of Three COVID-19. Cases by Minimal Invasive Autopsies. **Chinese J Pathol**. 2020. vol. 49(5), pg. 411-417. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>

YUAN, Y., LIU, D., ZENG, S., WANG, S., XU, S., WANG, Y., et al. In-hospital use of ACEI/ARB is associated with lower risk of mortality and critic illness in COVID-19 patients with hypertension. **J Infection**. 2020. vol. 81(5), pg. 816 – 846. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.014>

ZANG, C., ZHANG, Y., XU, J., BIAN, J., MOROZYUK, D., SCHENCK, E. J., et al. Data-driven analysis to understand long COVID using electronic health records from the RECOVER initiative. **Nat Commun**. 2023. vol. 14, n° 1948. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37653-z>

ZHANG H., KANG Z., GONG H., XU, D., WANG, J., LI, Z., et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. **Gut**. 2020. vol. 69, pg. 1010–1018. DOI: [10.1136/gutjnl-2020-320953](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953)

ZHOU, Y., COWLING, B. J., WU, P., CHAN, W. M., LEE, S. Y., LAU, E. H., et al. Adiposity and influenza-associated respiratory mortality: a cohort study. **Clin Infectious Disease**, 2015. vol. 60(10), pg. 49–57. DOI: [10.1093/cid/civ060](https://doi.org/10.1093/cid/civ060)

APÊNDICE 1

PROTOCOLO DE PESQUISA

Nome: _____ Sexo: () M () F
 Idade: _____ Data de nascimento: ____/____/____ Raça: _____
 Cidade: _____ UF: _____ Escolaridade: _____
 Faz atividade física? () SIM () NÃO
 É ou foi tabagista? () SIM () NÃO

EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS RESIDUAIS

SINTOMAS	NOTA 1º CONSULTA Data: / /	NOTA 2º CONSULTA Data: / /
FEBRE		
TOSSE		
CORIZA		
DOR DE GARGANTA		
PRODUÇÃO DE CATARRO		
FALTA DE AR		
APERTO NO PEITO		
TAQUICARDIA NO REPOUSO		
PERDA DE PALADAR		
PERDA DE OLFATO		
DOR DE CABEÇA		
PERDA DE MEMÓRIA		
PERDA DE CONCENTRAÇÃO		
DISTÚRBIOS DO SONO		
DIARREIA		
NÁUSEAS		
VÔMITOS		
QUEDA DE CABELO		
MANCHAS VERMELHAS NO CORPO		
TONTURA		
FADIGA		
FRAQUEZA		
PERDA REPENTINA DE PESO		
DOR ARTICULAR		
DOR MUSCULAR		
CONFUSÃO MENTAL		
ANSIEDADE		
DEPRESSÃO		

COMORBIDADES:

- | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Doenças infecciosas
(Hepatites e outras)
<input type="checkbox"/> Câncer
<input type="checkbox"/> Obesidade
<input type="checkbox"/> Portador de doença
cromossômica
<input type="checkbox"/> Gestante de alto risco
<input type="checkbox"/> Puérpera: até 45 dias do parto
<input type="checkbox"/> Imunossupressão | <input type="checkbox"/> Neoplasia (Tumor sólido ou
hematológico)
<input type="checkbox"/> Ansiedade
<input type="checkbox"/> Depressão
<input type="checkbox"/> Diabetes
<input type="checkbox"/> Doença hepática gordurosa
<input type="checkbox"/> Doença renal
<input type="checkbox"/> Doença respiratória Crônica
<input type="checkbox"/> Doença neurológica | <input type="checkbox"/> Hipotireoidismo
<input type="checkbox"/> Doença neuromuscular
<input type="checkbox"/> HAS
<input type="checkbox"/> AVE
<input type="checkbox"/> Doença cardiovascular
<input type="checkbox"/> Síndrome do ovário
policístico |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

EXAMES LABORATORIAIS

Glicemia de jejum: _____ Hemoglobina glicada: _____

HDL: _____ LDL: _____ Colesterol total: _____ Triglicerídeos: _____

EXAME FÍSICO

Média de pressão arterial: _____ Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Circunferência abdominal consulta 1: _____

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa: EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS RESIDUAIS E SUA RELAÇÃO COM COMORBIDADES EM PACIENTES COM SÍNDROME PÓS-COVID-19.

COMO FUNCIONA A PESQUISA?

Essa pesquisa tem por objetivo avaliar alterações do perfil metabólico (perfil lipídico, perfil glicêmico, função hepática e renal) de pacientes que tiveram infecção por COVID e evoluíram com a persistência ou com o surgimento de sintomas residuais após a infecção, por meio de estudo longitudinal com duração de 12 meses, coletando informações dos pacientes ao longo de 2 consultas, com intervalo de 6 meses entre si. Para isso, será realizada entrevista com o paciente, que será submetido ao protocolo de pesquisa com coleta dos exames laboratoriais de rotina do Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical e feito o exame físico. O consentimento será obtido por meio da assinatura deste documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) assinado pelo sujeito da pesquisa antes da entrevista e entregue a um dos pesquisadores.

O QUE SERÁ FEITO COM O MATERIAL RECOLHIDO (OU INFORMAÇÕES) DO SUJEITO PESQUISADO:

As informações obtidas serão utilizadas somente para a presente pesquisa e serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada qualquer informação que possa levar a sua identificação. Os dados coletados em protocolos serão anexados aos respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e serão armazenados em pastas e guardados durante cinco anos. Após esse período, caso não haja qualquer intercorrência legal, serão incinerados.

RISCOS, PREVENÇÃO E BENEFÍCIOS PARA O SUJEITO DA PESQUISA:

A presente pesquisa poderá apresentar riscos de exposição de informações pessoais contidas no prontuário, caso não seja garantido o sigilo, privacidade e confidencialidade das informações coletadas. Para minimizar estes riscos, as entrevistas serão realizadas em local reservado, nos consultórios do Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical, a fim de manter o sigilo e evitar constrangimentos durante a coleta das informações.

Além disso, as informações coletadas serão de uso exclusivamente científico. Assim, os protocolos serão identificados por números no banco de dados dos pesquisadores, seguindo a ordem cronológica da realização de entrevistas, evitando assim expor os nomes dos pacientes.

A pesquisa trará benefícios aos sujeitos da pesquisa principalmente em relação ao manejo de pacientes com síndrome pós-COVID, possibilitando melhor orientação quanto às alterações do perfil metabólico dos indivíduos (suas causas, suas consequências e como tratá-las), buscando a melhora total ou pelo menos a amenização dos sintomas e proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

GARANTIAS E INDENIZAÇÕES:

É garantida aos sujeitos da pesquisa a liberdade de deixar de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo ao seguimento de seu tratamento.

Em caso de dano pessoal, diretamente provocado pelos procedimentos propostos pelos pesquisadores, os participantes terão direito às indenizações legalmente estabelecidas.

Os pacientes têm direito de se manterem informados a respeito dos resultados parciais da pesquisa. Para isto, a qualquer momento do estudo, os sujeitos da pesquisa terão acesso aos pesquisadores responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de dúvidas.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

Pesquisadores responsáveis:

Principal investigador:

Prof^a. Dr^a. Rosana Maria Feio Libonati CRM-PA 2994

Celular (91) 81233532; Email: rosanalibonati@ufpa.br

Graduando:

Emily Saboia Moura Rodrigues

Wildson de Jesus Lima Moraes

Cel. Emily: (91) 98849-8958; E-mail: emilysaboia.15@gmail.com

Cel. Wildson: (91) 98967-5701; E-mail: wildson.moraes01@gmail.com

FINANCIAMENTOS

Este trabalho será realizado com resultados provenientes da rotina normal de atendimento: exames do Ambulatório de Endocrinologia do Núcleo de Medicina Tropical, por um período

de um ano. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não haverá nenhum pagamento por sua participação.

DECLARAÇÃO

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte deste estudo.

Belém, ____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Declaro que assisti à explicação dos pesquisadores ao sujeito da pesquisa, e que este compreendeu e retirou suas dúvidas, assim como eu, em relação a tudo o que será realizado na pesquisa.

Assinatura da testemunha

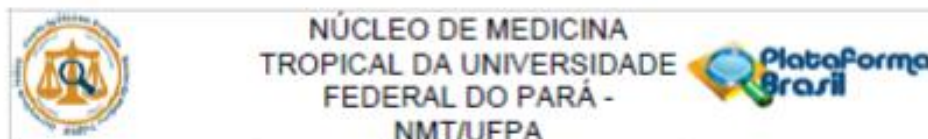
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste sujeito da pesquisa ou representante legal para participação no presente estudo.

Profª. Drª. Rosana Maria Feio Libonati Bebiani – Coordenadora

Emily Saboia Moura Rodrigues – Graduando

Wildson de Jesus Lima Moraes – Graduando

ANEXO A
PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS RESIDUAIS E SUA RELAÇÃO COM COMORBIDADES EM PACIENTES COM SÍNDROME PÓS COVID

Pesquisador: Rosana Maria Felo Libonati Beblano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67327023.7.0000.5172

Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.036.544

Apresentação do Projeto:

A COVID de longa duração é definida como "sinais e sintomas que se desenvolvem durante ou geralmente nos primeiros três meses após história confirmada ou provável de infecção pelo SARS-CoV-2, com sintomas que duram pelo menos dois meses e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo". (WHO, 2021). As manifestações podem se desenvolver logo após a recuperação provocada pela infecção aguda da COVID-19 como um novo quadro de sintomas ou podem persistir desde a infecção inicial, e geralmente cursam com impacto funcional diário desses indivíduos. Em outras palavras, a definição de COVID longa parte da premissa da existência de relação temporal entre o início dos sintomas e a COVID-19, sendo que os sintomas devem surgir durante a infecção ou logo depois, não sendo incluídos sintomas anteriores à infecção (FERNANDEZ DE-LAS-PEÑAS et al., 2021).

Objetivo da Pesquisa:

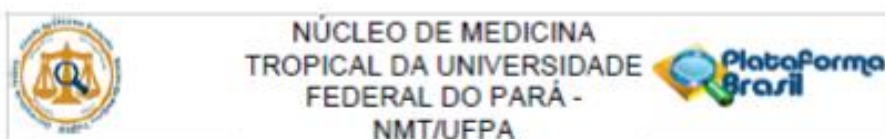
Objetivo Primário:

Analisar a evolução dos sintomas residuais da síndrome pós-covid em 12 meses e a relação das comorbidades prévias com o desenvolvimento de síndrome pós-covid longa.

Objetivo Secundário:

Verificar a prevalência dos sintomas associados à síndrome pós-covid. Verificar a prevalência de alterações metabólicas em pessoas com a síndrome pós-covid. Identificar fatores de risco

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 52
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.055-340
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-0961 **E-mail:** cepnmt@ufpa.br



Continuação do Parecer: 8.036.544

pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;
f) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, alteração ou interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1978607.pdf	02/03/2023 21:50:30		Acelto
Outros	TCUD.docx	02/03/2023 21:48:59	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PREPROJETOTCC.docx	02/03/2023 21:48:15	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	02/03/2023 21:47:55	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
Orçamento	ORCAMENTO.docx	18/01/2023 21:35:08	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	18/01/2023 21:33:03	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
Outros	CURRICULOWILDSOON.pdf	18/01/2023 21:23:01	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
Outros	CURRICULOEMILY.pdf	18/01/2023 21:20:03	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
Outros	CURRICULOROSANA.pdf	18/01/2023 21:16:58	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAONSTITUICAO.pdf	18/01/2023 20:47:01	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOPDF.pdf	18/01/2023 20:31:13	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto
Declaração de Pesquisadores	PEQUISADORES.pdf	15/12/2022 13:54:18	Rosana Maria Feio Libonati Beblano	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 52
 Bairro: Umarizal CEP: 66.055-340
 UF: PA Município: BELEM
 Telefone: (91)3201-0561 E-mail: cepmt@ufpa.br