



**Universidade Federal do Acre**  
**Programa de Pós-Graduação em**  
**Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental**

**Prevalência e preditores de sintomas de longo prazo da**  
**COVID-19: Um estudo de coorte na Bacia Amazônica**

**Kletey Mendes da Silva**

**Rio Branco – Acre**  
**2022**

# **Prevalência e preditores de sintomas de longo prazo da COVID-19: Um estudo de coorte na Bacia Amazônica**

**Kletey Mendes da Silva**

**Dissertação apresentada a Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.**

**Orientador: Prof. Dr. Odilson Marcos Silvestre**

**Rio Branco – Acre  
2022**



**Universidade Federal do Acre**  
**Programa de Pós-Graduação em**  
**Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental**

**Kletey Mendes da Silva**

**Prevalência e preditores de sintomas de longo prazo da COVID-19: Um estudo de coorte na Bacia Amazônica**

Dissertação aprovada em 16 de agosto de 2022, pela banca examinadora constituída pelos seguintes membros:

*Odilson Marcos Silvestre*

Prof. Dr. Odilson Marcos Silvestre  
Universidade Federal do Acre  
Orientador

*Luis Eduardo Maggi*

Prof. Dr. Luis Eduardo Maggi  
Universidade Federal do Acre  
Membro da Banca Examinadora

*Lucas Lobianco De Matheo*

Prof. Dr. Lucas Lobianco De Matheo  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Membro da Banca Examinadora

**Rio Branco – Acre**  
**2022**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

---

- S586p Silva, Kletey Mendes da, 1997 -  
Prevalência e preditores de sintomas de longo prazo da  
COVID-19: Um estudo de coorte na Bacia Amazônica / Kletey Mendes da  
Silva; orientador: Dr. Odilson Marcos Silvestre. – 2022.  
53 f.: il.; 30 cm.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Rio Branco, 2022.  
Inclui referências bibliográficas e anexos.
1. COVID-19. 2. Síndrome pós COVID-19. 3. Preditores. I. Silvestre, Odilson  
Marcos (orientador). II. Título.

CDD: 610.7

---

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta conquista, primeiramente a Deus, por nortear minha vida. Aos meus Pais, Nicilene da Silva Mendes e José Roberto Santiago da Silva, por todo apoio emocional e financeiro durante a minha formação, e por serem meus maiores exemplos de força, coragem e determinação. Ao meu esposo, Adriano de Souza Araújo, por todo companheirismo, empenho e dedicação para que eu consiga alcançar todos os meus objetivos. As minhas irmãs, Kerolayne Mendes da Silva e Katiely Santiago da Silva, por todo incentivo durante essa jornada. E a todas as pessoas que direta ou indiretamente colaboraram e me apoiaram durante o período de pesquisa, até a concretização deste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pelo seu amor, cuidado e misericórdia, e por me permitir realizar esse sonho.

A minha amada mãe Nicilene da Silva Mendes, que sempre foi minha maior incentivadora, me ensinou desde sempre a não desistir quando surgissem as adversidades, me apoiando em todas as etapas da minha vida.

Ao meu amado pai José Roberto Santiago da Silva, por todo apoio nos meus estudos, pelo esforço diário de sempre oferecer o melhor a nossa família, pelos ensinamentos e dedicação.

Ao meu esposo Adriano de Souza Araújo, pela paciência, amor, cuidado e companheirismo de todos os dias, você foi essencial para a concretização deste sonho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Odilson Marcos Silvestre, pelos ensinamentos que não se restringiram apenas ao cunho acadêmico. Principalmente por ter aceito ser meu orientador, me fazendo acreditar que eu poderia ser capaz de conquistar todos os meus objetivos. Obrigada pela paciência e confiança depositada em mim.

Ao Prof. Dr. Luis Eduardo Maggi, pelo incentivo e motivação em situações desafiadoras, por todos os conselhos, e principalmente por sempre se mostrar disposto a ajudar o próximo.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazonia Ocidental, por todo conhecimento compartilhado.

Aos professores da banca examinadora, pelas contribuições a este trabalho.

## EPÍGRAFE

“Pois Deus não nos deu o espírito de covardia, mas de poder, de amor e de equilíbrio.”

2 Timóteo 1:7

## RESUMO

**Introdução:** Uma proporção significativa de indivíduos apresenta sintomas prolongados após a fase aguda da COVID-19, como fadiga, distúrbios do sono, dispneia, tosse, artralgia e dor torácica. No entanto, ainda não está claro se indivíduos com histórico anterior de doenças infecciosas tropicais e uma segunda infecção por SARS-CoV-2 podem influenciar a probabilidade de sintomas posteriores. **Métodos:** Neste estudo de coorte prospectivo, indivíduos infectados com SARS-CoV-2 foram acompanhados por telefone logo após o diagnóstico de COVID-19 e novamente 12 meses depois. A regressão de Poisson foi usada para identificar os preditores do maior número de sintomas na síndrome pós-COVID-19. **Resultados:** Um total de 1.371 pacientes com COVID-19, com idade média de  $39,7 \pm 11,7$  anos e 50% do sexo feminino, foram acompanhados por 12 meses. A reinfecção foi encontrada em 32 (2,3%) participantes e 230 (16,7%) indivíduos relataram história prévia de malária, Zika, Chikungunya, hanseníase e leishmaniose visceral. Oitocentos e setenta e sete (63,9%) participantes relataram sintomas tardios relacionados ao COVID-19. Após ajuste para múltiplos fatores, sexo feminino, número de sintomas da fase aguda, índice de massa corporal e reinfecção foram preditores independentes de maior número de sintomas na síndrome pós-COVID-19. **Conclusão:** Sexo feminino, número de sintomas de fase aguda, índice de massa corporal e reinfecção, mas não doenças tropicais endêmicas prévias, foram associados a sintomas de longa duração.

**Palavras-chave:** COVID-19, Síndrome pós COVID-19, Preditores



## **ABSTRACT**

**Introduction:** A significant proportion of individuals experience prolonged symptoms after the acute phase of COVID-19, such as fatigue, sleep disturbances, dyspnea, cough, arthralgia, and chest pain. However, it remains unclear whether individuals with a prior history of tropical infectious diseases and a second SARS-COV-2 infection can influence the likelihood of later symptoms. **Methods:** In this prospective cohort study, individuals infected with SARS-CoV-2 were followed up by telephone shortly after diagnosis of COVID-19 and again 12 months later. Poisson regression was used to identify the predictors of the highest number of symptoms in the post-COVID-19 syndrome. **Results:** A total of 1,371 patients with COVID-19, with a mean age of  $39.7 \pm 11.7$  years and 50% female, were followed for 12 months. Reinfection was found in 32 (2.3%) participants and 230 (16.7%) individuals reported a previous history of malaria, zika, chikungunya, leprosy and visceral leishmaniasis. Eight hundred seventy-seven (63.9%) participants reported late symptoms related to COVID-19. After adjusting for multiple factors, female sex, number of acute-phase symptoms, body mass index, and reinfection were independent predictors of higher number of symptoms in post-COVID-19 syndrome. **Conclusion:** Female sex, number of acute-phase symptoms, body mass index, and reinfection, but not previous endemic tropical diseases, were associated with long-term symptoms.

**Key words:** COVID-19, Post COVID-19 syndrome, Predictors

## **LISTAS DE FIGURAS**

Figura 1 – Fatores que contribuem para a variabilidade nas estimativas de prevalência de Covid Longa

Figura 2 – Fluxograma de participantes do estudo.

Figura 3 – Sintomas relacionados ao COVID-19. A porcentagem de sintomas durante a fase aguda (azul) e sintomas tardios após 12 meses (vermelho), n = 1371.

## **LISTAS DE QUADROS**

Quadro 1 – Diferenças entre as definições das diretrizes do NICE e OMS

Quadro 2 – Sintomas persistentes após quadro agudo de COVID-19

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas basais dos pacientes com infecção primária e reinfeção.

Tabela 2 – Sintomas relatados após um acompanhamento médio de 12 meses.

Tabela 3 – Regressão de Poisson do número de sintomas tardios após 12 meses de seguimento.

Tabela 4 - Regressão de Poisson do número de sintomas tardios após 12 meses de seguimento após exclusão daqueles com menos de 3 meses entre a segunda infecção e a coleta de dados.

## **LISTA DE SIGLAS**

COVID-19 – Coronavírus 2019.

SARS-CoV-2 – Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

NICE – Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

CID -10 – 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde.

CEA2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2

CDC – Centro de Controle e Prevenção de Doenças.

RT-PCR – Ensaio de transcrição de PCR reversa.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>15</b>
1.1	Introdução .....	15
1.2	Definição.....	15
1.3	Epidemiologia.....	17
1.4	Manifestações clínicas .....	18
1.5	Fatores de risco .....	21
1.6	Fisiopatologia.....	22
1.7	Referências bibliográficas.....	23
<b>2</b>	<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>30</b>
2.1	Título e autores .....	30
2.2	Introdução .....	31
2.3	Métodos .....	32
2.3.1	<i>Desenho e amostra do estudo</i> .....	32
2.3.2	<i>Análise estatística</i> .....	34
2.4	Resultados.....	35
2.5	Discussão .....	40
2.6	Referências bibliográficas.....	43
<b>3</b>	<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>47</b>
3.1	Resumo aprovado no 77º Congresso Brasileiro de Cardiologia/World Congress of Cardiology .....	47
3.2	Resumo aprovado no III Congresso Norte-Nordeste de Saúde Pública (online)	48
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>49</b>
<b>5</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>50</b>
5.1	Parecer do CEP .....	50
5.2	Primeiro questionário.....	52
5.3	Segundo questionário.....	53

# **1 CAPÍTULO I**

Neste capítulo, será apresentado uma revisão de literatura sobre a síndrome pós – COVID – 19. Tópicos como definição, epidemiologia, manifestações clínicas, fatores de risco e fisiopatologia serão abordados no decorrer deste capítulo. O conhecimento prévio deste assunto, permitirá compreender a importância da realização da pesquisa apresentada no capítulo II desta dissertação.

## **1.1 Introdução**

Em julho de 2022, mais de 560 milhões de casos foram confirmados da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) com mais de 6 milhões de mortes em todo mundo (1). O quadro clínico da infecção por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), vírus causador da COVID-19, varia desde a forma assintomática até a doença crítica (2). Os sintomas mais comuns na fase aguda sintomática da doença incluem febre, tosse, fadiga, mialgia e cefaleia, e normalmente duram até 28 dias (3). Embora a maioria dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 retornem ao seu estado de saúde inicial após a fase aguda da COVID-19, uma proporção substancial de indivíduos relata sintomas prolongados ou novos sintomas após a fase aguda da COVID-19, independentemente da gravidade da doença (4). Para essa condição a longo prazo, as diretrizes do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados denominou de Síndrome-pós-COVID-19.

## **1.2 Definição**

A síndrome pós-COVID-19 ainda não está completamente compreendida (5). Durante a pandemia, várias definições foram propostas para designar os efeitos a longo prazo após a fase aguda da COVID-19 (8). No entanto, ainda não existe uma definição consensual universalmente aceita. Inicialmente, o termo ‘COVID longa’ foi descrito por uma paciente, que percebeu que o sofrimento não parou com a resolução da infecção aguda (7, 8). Em dezembro de 2020, as diretrizes do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) do Reino Unido, propuseram definições para os termos COVID longa, COVID-19 sintomática contínuo e Síndrome pós-COVID-19. A COVID longa é a presença de sinais e sintomas da COVID-19 com duração superior a 4 semanas. COVID-19 sintomática contínua é a presença de sinais e sintomas de COVID-19 de 4 semanas até 12 semanas. A síndrome pós-COVID-19 é a presença de sinais e sintomas que persistem

ou desenvolvem-se durante ou após a infecção por COVID-19 e duram por mais de 12 semanas, não sendo explicados por diagnóstico alternativo (9).

Mais recentemente, em outubro de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS), propôs uma definição de caso clínico de condição pós-COVID-19, como sendo uma condição que ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início, com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo (10). Além disso, a OMS recomendou o uso dos códigos da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) para registrar a ocorrência das condições pós-covid. O código em questão é o CID-10 U09.9 (condição de saúde posterior à COVID-19, não especificada) (11). Além destes, outros termos foram usados para descrever os efeitos a longo prazo da COVID-19 como a síndrome pós-aguda de COVID-19 (4) e sequelas pós-aguda de COVID-19 (12).

Durante o período de execução da pesquisa descrita no capítulo II, ainda não havia a definição mais recente da OMS. No entanto, a definição utilizada na pesquisa do capítulo II foi a do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE), definição mais utilizada nos artigos publicados durante o período do estudo. Para efeitos de comparação, o quadro 1 apresenta as principais diferenças da definição da OMS e NICE.

**Quadro 1.** Diferenças entre as definições das diretrizes do NICE e OMS

	<b>Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE)</b>	<b>Organização Mundial da Saúde (OMS)</b>
<b>Data</b>	Dezembro de 2020	Outubro de 2021
<b>Nome</b>	Síndrome pós-COVID-19	Condição pós-COVID-19
<b>COVID-19</b>	Infecção confirmada	Infecção provável ou confirmada
<b>Sintomas</b>	Sintomas persistentes ou novos sintomas durante ou após a COVID-19	Sintomas com no mínimo 2 meses de duração
<b>Duração</b>	> 12 semanas	Geralmente > 3 meses
<b>Característica</b>	Sem diagnóstico alternativo	Sem diagnóstico alternativo

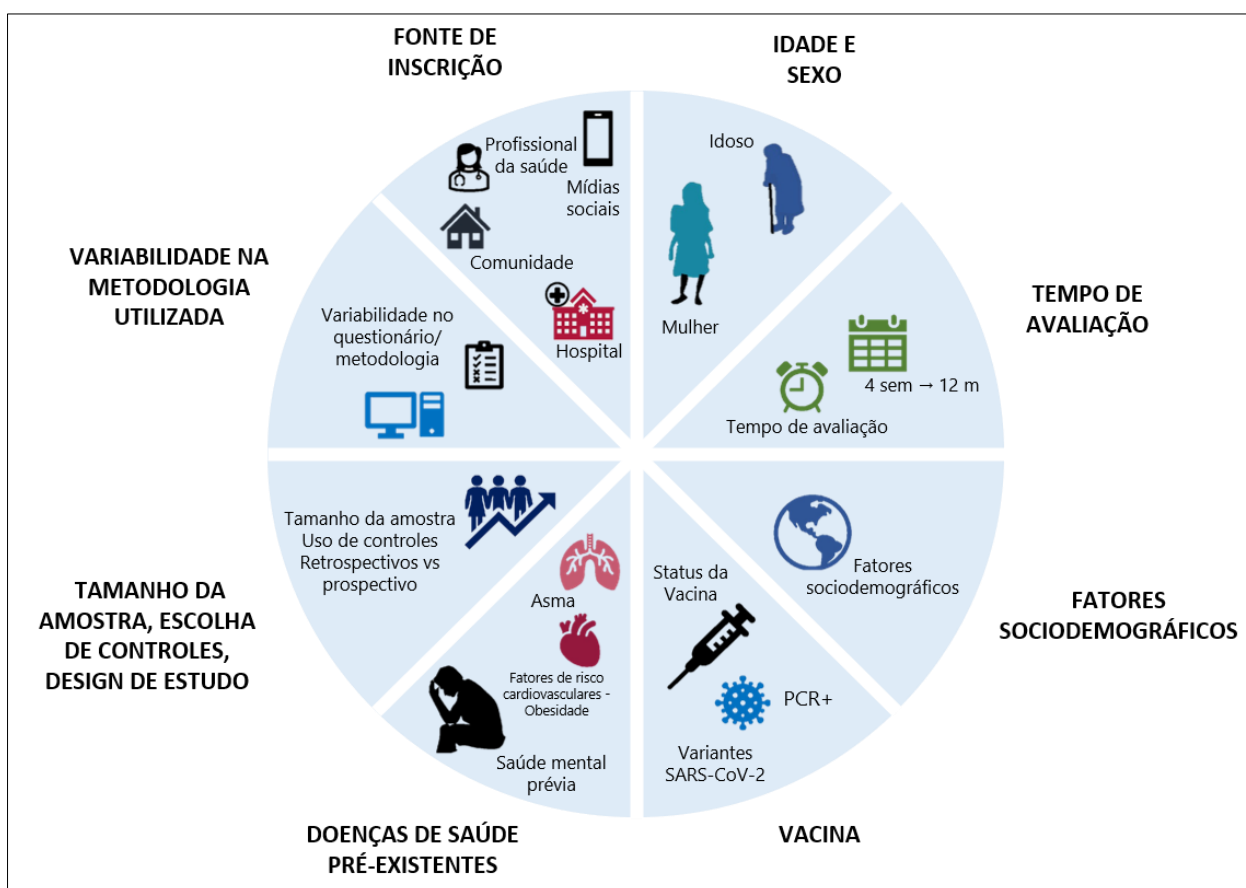
Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.



### 1.3 Epidemiologia

A falta de uma definição universalmente padronizada e aceita dificulta o processo de caracterização da sua epidemiologia. Essa dificuldade é evidente nos estudos publicados que avaliaram a prevalência de sintomas de longo prazo da COVID-19. Além da ausência de uma definição, outras razões podem contribuir para essa variabilidade, como gravidade da doença na população do estudo, idade e sexo dos participantes, fatores sociodemográficos e localização geográfica, o sistema de saúde e a infraestrutura de saúde pública do país de origem do estudo, desenho do estudo, vacinas e variantes, período de acompanhamento desde a infecção inicial por SARS-CoV-2 e ferramenta para a coleta de dados como mostra a figura 1 (13–15).

**Figura 1.** Fatores que contribuem para a variabilidade nas estimativas de prevalência de Covid Longa



Abreviaturas: sem, semanas; m, meses; PCR, reação em cadeia da polimerase.

Fonte: Raman et al. (2022) (14), traduzido para o português.

Em geral, os estudos que avaliaram pacientes hospitalizados, condição marcador de gravidade da doença, relatam estimativas de prevalência mais altas, quando comparadas com estudos comunitários (14,16,17). Os sintomas tardios também parecem ser mais frequentes em estudos com acompanhamento temporal mais curto (14,18,19). O delineamento do estudo também pode influenciar essa estimativa, relatórios retrospectivos estão sujeitos a viés de apuração, enquanto estudos prospectivos podem atrair pacientes com ampla variedade de sintomas (14,20).

Apesar da heterogeneidade desses estudos, a incidência relatada de COVID longa varia comumente entre 10% a 35% para pacientes ambulatoriais, e 80% para pacientes hospitalizados com doença inicial mais grave (21–23). No entanto, até o presente momento, essa estimativa de prevalência ainda não é segura (24).

No Brasil, estudos de acompanhamento a longo prazo, relataram uma alta prevalência de sintomas tardios. Miranda et al. (2022) monitorou 647 pacientes confirmados com COVID-19 em domicílios, ambulatórios e hospitalizados durante 14 meses. De toda a população, 50,2% apresentaram síndrome pós-COVID-19 (25). Titzede-Almeida et al. (2022) acompanhou uma coorte de 236 pacientes após o diagnóstico da COVID-19 durante 5-8 meses. Destes, 41,5% relataram ao menos um sintoma persistente após a fase aguda da doença (26). Em comparação com a incidência de adultos, adolescentes e jovens parecem ter maiores chances de contaminação por SARS-CoV-2 (27).

#### **1.4 Manifestações clínicas**

A síndrome pós-Covid-19 ou Condição pós-COVID-19 é uma doença caracterizada por uma ampla variedade de sinais e sintomas que abrange vários sistemas orgânicos, incluindo o sistema respiratório (28), neurológico (29), cardiovascular (30–32), gastrointestinal (33) e musculoesquelético (34), que independe da gravidade da doença. Lopez-Leon et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática e metanálise para identificar os efeitos a longo prazo da COVID-19. Mais de 50 efeitos a longo prazo foram estimados, sendo os mais comuns fadiga, cefaleia, distúrbio de atenção, queda de cabelo e dispneia (35). O quadro 2 apresenta as manifestações clínicas mais comuns após a fase aguda da doença.

**Quadro 2.** Sintomas persistentes após quadro agudo de COVID-19.

<b>Sintoma</b>	<b>Prevalência % (Intervalo de Confiança 95%)</b>
Fadiga	58 (42-73)
Cefaleia	44 (13-78)
Déficit de atenção	27 (19-36)
Alopecia	25 (17-34)
Dispneia	24 (14-36)
Ageusia	23 (14-33)
Anosmia	21 (12-32)
Respiração ofegante pós-atividade	21 (18-25)
Artralgias	19 (7-34)
Tosse	19 (7-34)
Sudorese	17 (6-30)
Náuseas ou vômitos	16 (10-23)
Dor ou desconforto torácico	16 (10-22)
Perda de memória	16 (0-55)
Hipoacusia ou zumbido	15 (10-20)
Ansiedade	13 (3-26)
Depressão	12 (3-23)
Transtornos digestivos	12 (7-18)
Perda ponderal	12 (7-18)
Sinais cutâneos	12 (7-18)
Aumento da frequência cardíaca em repouso	11 (9-14)
Palpitações	11 (6-17)
Dores generalizadas	11 (7-18)
Febre intermitente	11 (8-15)
Transtornos do sono	11 (3-24)
Capacidade de difusão pulmonar diminuída	10 (6-16)
Outros*	<10

\*Apneia do sono, calafrios, alterações de saúde mental, hiperemia ocular, fibrose pulmonar, rubor intermitente, diabetes mellitus, produção de escarro, edema periférico, tonturas, acidente vascular cerebral, dor de garganta, alterações de humor, disforia, transtorno obsessivo-compulsivo, hipertensão nova, miocardite, doença renal, transtorno de estresse pós-traumático, arritmias, paranoia.

Fonte: Telessaúde-UFRGS (2022) (24), adaptado de Lopez-Leon et al. (2021) (35).

A fadiga é o sintoma mais comumente relatado entre os indivíduos infectados por SARS-CoV-2, sendo mais relatado por pacientes do sexo feminino e mais jovens (30,36). Seu mecanismo ainda é incerto, porém fatores centrais, periféricos e psicológicos podem ser responsáveis por desencadeá-la (13). A fadiga observada em pacientes pós-COVID-19 assemelha-se parcialmente à Síndrome da Fadiga Crônica, que abrange fadiga incapacitante grave, dor, deficiência neurocognitiva, distúrbios do sono, disfunção autonômica e piora dos sintomas após pequenos esforços físicos ou cognitivos (35). Um estudo recentemente publicado, avaliou fadiga e o comprometimento cognitivo após 12 semanas ou mais do diagnóstico da COVID-19. A proporção de indivíduos que relataram fadiga e comprometimento cognitivo foi de 32% e 22%, respectivamente (37). Além disso, a fadiga foi associada a uma alta prevalência de ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (38).

Uma alta carga de sintomas cardiopulmonares é encontrada em indivíduos após a fase aguda da COVID-19, sendo os mais comuns, palpitações, taquicardia, dor no peito, aperto no peito e intolerância ao exercício (30,32). Sequelas cardiovasculares, como infarto do miocárdio, lesão do ventrículo direito, miocardite viral, miocardite inflamatória e miocardite autoimune podem estar relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos durante a fase inicial da doença. Essas sequelas, a longo prazo, podem levar a desfechos cardiovasculares preocupantes, como acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, taquicardia ventricular e hipertensão pulmonar (14).

Estudos com acompanhamento mais longo de 12 meses, identificaram uma alta prevalência de sintomas tardios, sendo os mais comuns, fadiga, dispneia, cefaleia, ansiedade, depressão, insônia e amnésia (25,39). Até o presente momento, o estudo publicado com maior acompanhamento, avaliou os resultados de saúde em sobreviventes hospitalares com diferentes gravidades iniciais da doença, durante 2 anos após a infecção aguda por COVID-19 (40). Os pesquisadores avaliaram desfechos de 6, 12 e 24 meses após o diagnóstico da COVID-19 e concluiu que a proporção de sobreviventes com pelo menos um sintoma tardio diminuiu significativamente ao longo de 2 anos, sendo os sintomas mais comuns fadiga e fraqueza muscular (40).

## 1.5 Fatores de risco

Os fatores de risco para a síndrome pós-COVID-19 ainda não estão completamente compreendidos. No entanto, fatores não modificáveis e modificáveis, como sexo feminino, idade avançada, obesidade e comorbidades prévias podem estar associados a maiores chances de desenvolvimento da síndrome pós-COVID-19 (17,23). Recentemente, um estudo retrospectivo avaliou os preditores para COVID longa em 486.149 indivíduos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 que não necessitaram de internação. Fatores como sexo feminino, pertencer a uma minoria étnica, privação socioeconômica, tabagismo, obesidade e uma ampla gama de comorbidades foram associados ao desenvolvimento de sintomas tardios (>12 semanas) (41).

Pazukhina et al. (2022) avaliaram a prevalência e os fatores de risco da condição pós-COVID-19, em crianças e adultos previamente hospitalizados, durante 6 e 12 meses após a alta hospitalar. Em adultos, o sexo feminino foi associado a maiores chances de desenvolver a condição pós-COVID-19 em 6 e 12 meses e a hipertensão prévia em 12 meses. Nas crianças, as comorbidades neurológicas foram associadas a condição pós-COVID-19 em 6 e 12 meses, enquanto as doenças respiratórias alérgicas foram associadas aos 12 meses (42). Em outro estudo com crianças, ter sido internado por 48 horas ou mais, ter 4 ou mais sintomas relatados na consulta de emergência e ter 14 anos de idade ou mais, foram associadas a condição pós-COVID-19 (43).

Estudos que avaliaram indivíduos comunitários com histórico de COVID-19, identificaram idade, sexo feminino, etnia branca, estado de saúde geral e mental ruim pré-pandemia, sobrepeso/obesidade e asma como fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas tardios (44). Uma alta carga de sintomas cardiopulmonares é encontrada em indivíduos após a fase aguda da COVID-19, sendo os mais comuns, palpitações, taquicardia, dor no peito, aperto no peito e intolerância ao exercício (30,32). Sequelas cardiovasculares, como infarto do miocárdio, lesão do ventrículo direito, miocardite viral, miocardite inflamatória e miocardite autoimune podem estar relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos durante a fase inicial da doença. Essas sequelas, a longo prazo, podem levar a desfechos cardiovasculares preocupantes, como acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, taquicardia ventricular e hipertensão pulmonar (14).

Vários outros fatores de risco também foram associados a sintomas prolongados: necessidade de oxigenoterapia durante a fase aguda da doença, hipertensão, número de sintomas iniciais e disfunção metabólica (45–48).

## **1.6 Fisiopatologia**

Embora a fisiopatologia ainda seja desconhecida, alguns mecanismos foram relacionados a patogênese da síndrome pós-COVID-19. Inicialmente, o vírus entra na célula por meio da enzima conversora de angiotensina 2(ACE2) (49). Essa enzima é encontrada expressamente em diferentes tecidos por todo corpo, o que permite uma inflamação sistêmica generalizada mediada pelo vírus (50). Um estudo recente, analisou biópsias intestinais de 14 indivíduos assintomáticos 4 meses após início da doença por COVID-19, e identificaram a persistência de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 e imunorreatividade no intestino delgado de 7 participantes. Os autores concluíram que a reposta das células B de memória ao SARS-CoV-2 evolui entre 1,3 e 6,2 meses após a infecção de maneira consistente com a persistência do antígeno (51).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na fase aguda da COVID-19, como toxicidade viral direta, dano endotelial e lesão microvascular, desregulação do sistema imunológico e estimulação de um estado hiperinflamatório, hipercoagulabilidade com trombose e má adaptação das vias relacionadas a ACE2, podem também estar associadas aos efeitos de longo prazo da COVID-19 (50,52,53). A dispneia e a intolerância aos exercícios encontrados em pacientes com sequelas pós-covid, podem estar relacionadas ao comprometimento da função pulmonar, cardíaca e muscular esquelética, que diminui o transporte de oxigênio pelas células (54).

## 1.7 Referências bibliográficas

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. Who. 2021 [cited 2021 Aug 31]. p. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Young BE, Ong SWX, Ng LFP, Anderson DE, Chia WN, Chia PY, et al. Viral dynamics and immune correlates of coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):E2932–42.
3. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(6 June). Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(4):601–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
5. Royal Society T. Long Covid: what is it, and what is needed? 2020;(October):1–5.
6. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022;22(4):e102–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
7. Let Patients Help Define Long-Lasting COVID Symptoms . *Nat* [Internet]. 2020;170. Available from: <https://media-nature-com.ezproxy.lib.gla.ac.uk/original/magazine-assets/d41586-020-02796-2/d41586-020-02796-2.pdf>
8. Perego E, Callard F, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan NA. Why we need to keep using the patient made term “Long Covid” [Internet]. *BMJ (Opinion)*. 2020. Available from: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-long->

covid/%0Ahttps://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-long-covid/#content

9. National Institute for Health and Care Excellence, Practitioners RC of G, Scotland HI. COVID-19 rapid guideline : managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. NICE Guidelines. 2020. p. 1–35. Available from: [https://www.nice.org.uk/terms-and-](https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions)
10. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. 2021. p. 27. Available from: <file:///C:/Users/pbradley/Downloads/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf>
11. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak [Internet]. Who. 2020. p. 4–5. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>
12. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* [Internet]. 2021;594(7862):259–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
13. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:1–18.
14. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157–72.
15. Hope AA, Evering TH. Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2022;36(2):379–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.02.004>
16. 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;397(January):220–32.
17. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al.



- Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(4):626–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
18. Hossain MA, Hossain KMA, Saunders K, Uddin Z, Walton LM, Raigangar V, et al. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: A prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Heal*. 2021;6(12):1–14.
  19. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747–54.
  20. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine*. 2021;38.
  21. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M, Velasco-Arribas M, et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect*. 2021;83(2):237–79.
  22. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months after COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):8–11.
  23. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among [1] M. W. Tenforde et al., “Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–8.
  24. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. TelessaúdeRS (TelessaúdeRS-UFRGS). Telecondutas: condições pós-COVID-19. Porto Alegre: TelessaúdeRS-UFRGS, 21 jan. 2022. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/teleconsultoria/0800-644-6543/#telecondutas->

0800. Acesso

25. de Miranda DAP, Gomes SVC, Filgueiras PS, Corsini CA, Almeida NBF, Silva RA, et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022;1–8.
26. Titze-de-Almeida R, da Cunha TR, dos Santos Silva LD, Ferreira CS, Silva CP, Ribeiro AP, et al. Persistent, new-onset symptoms and mental health complaints in Long COVID in a Brazilian cohort of non-hospitalized patients. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):1–11.
27. Incidence and Relative Risk of COVID-19 in Adolescents and Youth Compared With Older Adults in 19 US States, Fall 2020 \_ Enhanced Reader.pdf.
28. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: Ongoing symptomatic phase vs. post-COVID-19 syndrome. *medRxiv [Internet].* 2021;(March 2020):2021.06.25.21259372. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.25.21259372v1>
29. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell [Internet].* 2020;183(1):16-27.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>
30. Bisaccia G, Ricci F, Recce V, Serio A, Iannetti G, Chahal AA, et al. Post-acute sequelae of covid-19 and cardiovascular autonomic dysfunction: What do we know? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(11):1–15.
31. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res [Internet].* 2021;69(2):205–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>
32. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Hear Rhythm [Internet].*

2020;17(9):1463–71. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>

33. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-334.e27.
34. Colatutto D, Sonaglia A, Zabotti A, Cereser L, Girometti R, Quartuccio L. Post-covid-19 arthritis and sacroiliitis: Natural history with longitudinal magnetic resonance imaging study in two cases and review of the literature. *Viruses*. 2021;13(8):5–12.
35. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep [Internet]*. 2021;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
36. Townsend L, Moloney D, Finucane C, McCarthy K, Bergin C, Bannan C, et al. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. *PLoS One [Internet]*. 2021;16(2 February 2021):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247280>
37. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2022;101(November 2021):93–135. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
38. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013–22.
39. Kim Y, Kim S-W, Chang H-H, Kwon KT, Hwang S, Bae S. One Year Follow-Up of COVID-19 Related Symptoms and Patient Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *Yonsei Med J*. 2022;63(6):499.

40. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2022;2600(22). Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
41. Bassi MA, Lopez MA, Confalone L, Gaudio RM, Lombardo L, Lauritano D. Enhanced Reader.pdf. Vol. 388, *Nature*. 2020. p. 539–47.
42. Pazukhina E, Andreeva M, Spiridonova E, Bobkova P, Shikhaleva A, El-Taravi Y, et al. Prevalence and Risk Factors of Post-COVID-19 Condition in Adults and Children at 6 and 12 Months After Hospital Discharge: A Prospective, Cohort Study in Moscow (Stop COVID). *SSRN Electron J*. 2022;1–12.
43. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, Tancredi DJ, Xie J, Kim K, et al. Post – COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. 2022;1–15.
44. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* [Internet]. 2022;13(1):3528. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-30836-0>
45. Banić M, Makek MJ, Samaržija M, Muršić D, Boras Z, Trkeš V, et al. Risk factors and severity of functional impairment in long COVID: A single-center experience in Croatia. *Croat Med J*. 2022;63(1):27–35.
46. Righi E, Mirandola M, Mazzaferri F, Dossi G, Razzaboni E, Zaffagnini A, et al. Determinants of persistence of symptoms and impact on physical and mental wellbeing in Long COVID: A prospective cohort study. *J Infect* [Internet]. 2022;84(4):566–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.02.003>
47. Chan Sui Ko A, Candellier A, Mercier M, Joseph C, Schmit JL, Lanoix JP, et al. Number of initial symptoms is more related to long COVID-19 than acute severity of infection: a prospective cohort of hospitalized patients. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;118:220–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.006>

48. Scherer PE, Kirwan JP, Rosen CJ. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife*. 2022;11:1–11.
49. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
50. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(7):1017–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
51. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2021;591(7851):639–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
52. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, Durstenfeld MS, Ho HE, Goldberg SA, et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis*. 2021;224(11):1839–48.
53. Plassmeyer M, Alpan O, Corley MJ, Premeaux TA, Lillard K, Coatney P, et al. Caspases and therapeutic potential of caspase inhibitors in moderate–severe SARS-CoV-2 infection and long COVID. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;77(1):118–29.
54. Vonbank K, Lehmann A, Bernitzky D, Gysan MR, Simon S, Schrott A, et al. Predictors of Prolonged Cardiopulmonary Exercise Impairment After COVID-19 Infection: A Prospective Observational Study. *Front Med*. 2021;8(December):1–9.

## 2 CAPÍTULO II

Neste capítulo, será apresentando o artigo desenvolvido durante o Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental. A estrutura do artigo tem como base as normas da revista American Journal Tropical Medicine and Hygiene no qual o manuscrito foi submetido. No entanto, essa versão será apresentada no idioma português, e as tabelas e figuras que compõe este artigo, serão discorridos com a numeração continuada do capítulo I.

### 2.1 Título e autores

PREVALÊNCIA E PREDITORES DE SINTOMAS DE LONGO PRAZO COVID-19:  
UM ESTUDO DE COORTE DA BACIA AMAZÔNICA

Kletey M. Silva<sup>1</sup>, Dhayn C. A. Freitas<sup>1</sup>, Sabrina S. Medeiros<sup>1</sup>, Laís V. A. Miranda<sup>1</sup>,  
Jessica B. M. Carmo<sup>1</sup>, Roberta G. Silva<sup>1</sup>, Luana L. Becker<sup>1</sup>, Emanuel S. Abreu<sup>1</sup>,  
Leonardo Buranello<sup>1</sup>, Maria S. M. Souza<sup>1</sup>, Wilson Nadruz, MD, PhD<sup>2</sup>, Miguel M.  
Fernandes-Silva, MD, PhD, MPH<sup>3</sup>, James H. Maguire, MD, MPH<sup>4</sup>, Cristina Toledo-  
Cornell, MD<sup>5</sup>, Odilson M. Silvestre, MD, PhD, MPH<sup>1</sup>

**Instituições:** <sup>1</sup> Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Brasil; <sup>2</sup> Universidade de  
Campinas, Brasil; <sup>3</sup> Universidade Federal do Parana, Curitiba, Brasil; <sup>4</sup> Division of  
Infectious Disease, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston,  
USA; <sup>5</sup> Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical  
School, Boston, USA.

## 2.2 Introdução

Embora mais de 500 milhões de pessoas tenham sido infectadas com SARS-CoV-2 em todo o mundo,<sup>1</sup> existem lacunas em nossa compreensão dos resultados a longo prazo, especialmente após a reinfeção. Os sintomas mais comuns na fase aguda sintomática da COVID-19 incluem febre, tosse, fadiga, mialgia e dor de cabeça e duram até 28 dias.<sup>2</sup> Embora a maioria dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 retornem ao seu estado de saúde inicial após a fase aguda da COVID-19, uma proporção substancial de indivíduos relata sintomas prolongados ou novos sintomas após a fase aguda da COVID-19, independentemente da gravidade da doença.<sup>3</sup>

Vários estudos de acompanhamento de longo prazo descreveram sintomas tardios de COVID-19 variando em 18% a 89% dos pacientes, comumente, fadiga, distúrbio do sono, dispneia, tosse, artralgia e dor torácica.<sup>4,5</sup> No entanto, a falta de uma definição uniforme de síndrome pós-COVID-19 tornou difícil determinar a incidência ou identificar preditores de síndrome pós-COVID-19. Além disso, não está claro se um contato prévio com doenças infecciosas tropicais e reinfeção por SARS-COV-2 aumenta a probabilidade de sintomas tardios.

Na Bacia Amazônica, doenças tropicais como dengue, malária, Zika, Chikungunya, hanseníase e leishmaniose visceral são endêmicas e podem ter afetado mais da metade da população.<sup>6</sup> Uma análise anterior da Bacia Amazônica encontrou maior prevalência de casos agudos de COVID-19 sintomas entre aqueles com infecção anterior por dengue.<sup>7</sup> A reinfeção por SARS-COV-2 ocorre mais comumente quando o hospedeiro entra em contato com uma nova variante do vírus e os sintomas podem ser piores na segunda vez.<sup>8</sup> Nossa hipótese é que as infecções tropicais prévias e a ocorrência

de uma segunda infecção por SARS-CoV-2 aumentam a probabilidade de sintomas tardios de SARS-CoV-2.

## **2.3 Métodos**

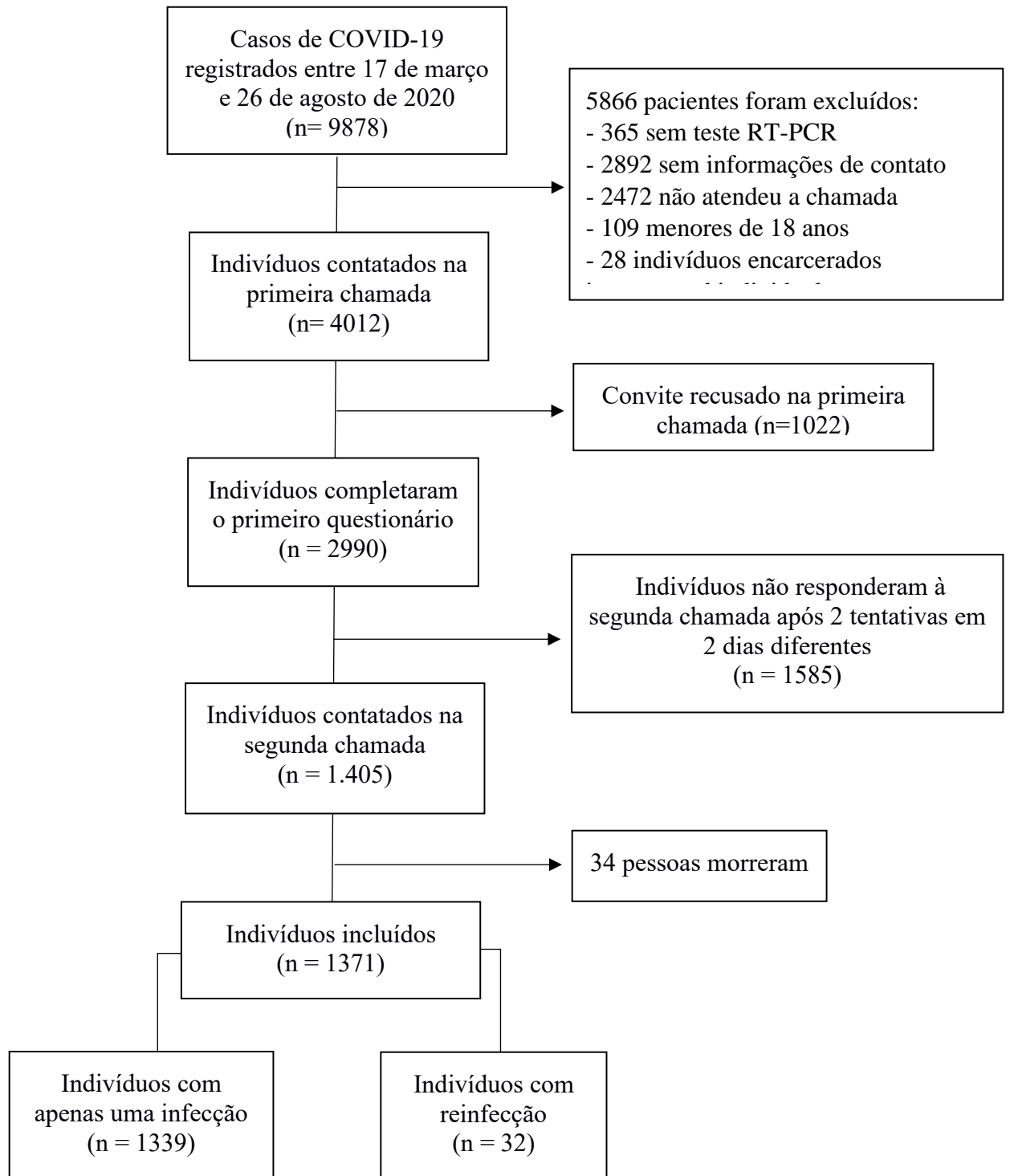
### *2.3.1 Desenho e amostra do estudo*

Neste estudo de coorte prospectivo, estudamos 1.371 indivíduos infectados com SARS-CoV-2 confirmado em laboratório em Rio Branco, Acre, um município da bacia amazônica brasileira. Esses estavam entre os 9.878 casos de COVID-19 confirmados entre 17 de março e 26 de agosto de 2020 cujas informações nos foram fornecidas pela Secretaria de Estado da Saúde do Acre e pela Secretaria de Saúde da cidade de Rio Branco. Tentamos entrar em contato com os indivíduos por telefone logo após o diagnóstico de COVID-19 e novamente aproximadamente 8 a 14 meses depois. Conforme mostrado na figura 2, a amostra final foi composta por 1.339 indivíduos com uma infecção (infecção primária) e 32 com duas infecções (reinfecção).

Foram coletados dados sobre características sociodemográficas, estado clínico anterior à infecção por SARS-CoV-2 e detalhes clínicos sobre a fase aguda da doença. As características basais incluíram peso, altura, tabagismo, estilo de vida sedentário, consumo de álcool, comorbidades relevantes e história de doenças infecciosas endêmicas prévias (dengue, malária, zika, chikungunya, hanseníase e leishmaniose visceral). Detalhes sobre hospitalização por COVID-19 e sintomas presentes na fase aguda da infecção também foram coletadas. No questionário de acompanhamento de 12 meses, os participantes foram questionados sobre sintomas persistentes, novos sintomas e detalhes sobre reinfecção.



**Figura 2.** Fluxograma dos participantes do estudo.



Definimos síndrome pós-COVID-19 a presença de ao menos um sintoma autorrelatado que persistiu por 12 meses após um diagnóstico confirmado de SARS-COV-2 sem explicação alternativa.<sup>9</sup>

A reinfeção por SARS-COV-2 foi definida de acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), especificamente um ensaio de transcrição de PCR reversa (RT-PCR) positivo em dois momentos distintos com pelo menos 90 dias de intervalo.<sup>10</sup> Os participantes que relataram uma segunda infecção no acompanhamento de 12 meses foram solicitados a enviar um resultado positivo do teste RT-PCR via WhatsApp.

### 2.3.2 *Análise estatística*

As variáveis categóricas e contínuas com distribuição normal foram expressas em frequências absolutas e percentuais (%) e média  $\pm$  desvio padrão, respectivamente. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas como mediana com intervalo interquartil (IQR). As comparações entre os grupos de infecção primária e reinfeção foram avaliadas por meio dos testes qui-quadrado, exato de Fisher e t de Student para variáveis com distribuição normal e teste de Mann-Whitney para variáveis sem distribuição normal. A regressão bivariada de Poisson foi usada para identificar preditores de síndrome pós-COVID-19; variáveis com valores de  $p < 0,05$  foram incluídas em uma regressão de Poisson multivariada ajustada para identificar preditores independentes. As análises estatísticas foram realizadas com o Stata 14.1. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

## 2.4 Resultados

A média de idade dos 1.371 participantes foi de 39,7±11,7 anos; 50,7% eram do sexo feminino, a mediana do número de sintomas na fase aguda foi de 9 e 7% dos indivíduos foram internados (Tabela 1). Um total de 32 (2,3%) participantes preencheram os critérios para reinfecção. História prévia de malária, Zika, Chikungunya, hanseníase e leishmaniose visceral foi encontrada em 230 (16,7%) indivíduos. Os participantes com reinfecção por COVID-19 não apresentaram diferenças significativas nas variáveis sociodemográficas e clínicas em comparação com aqueles com apenas uma infecção.

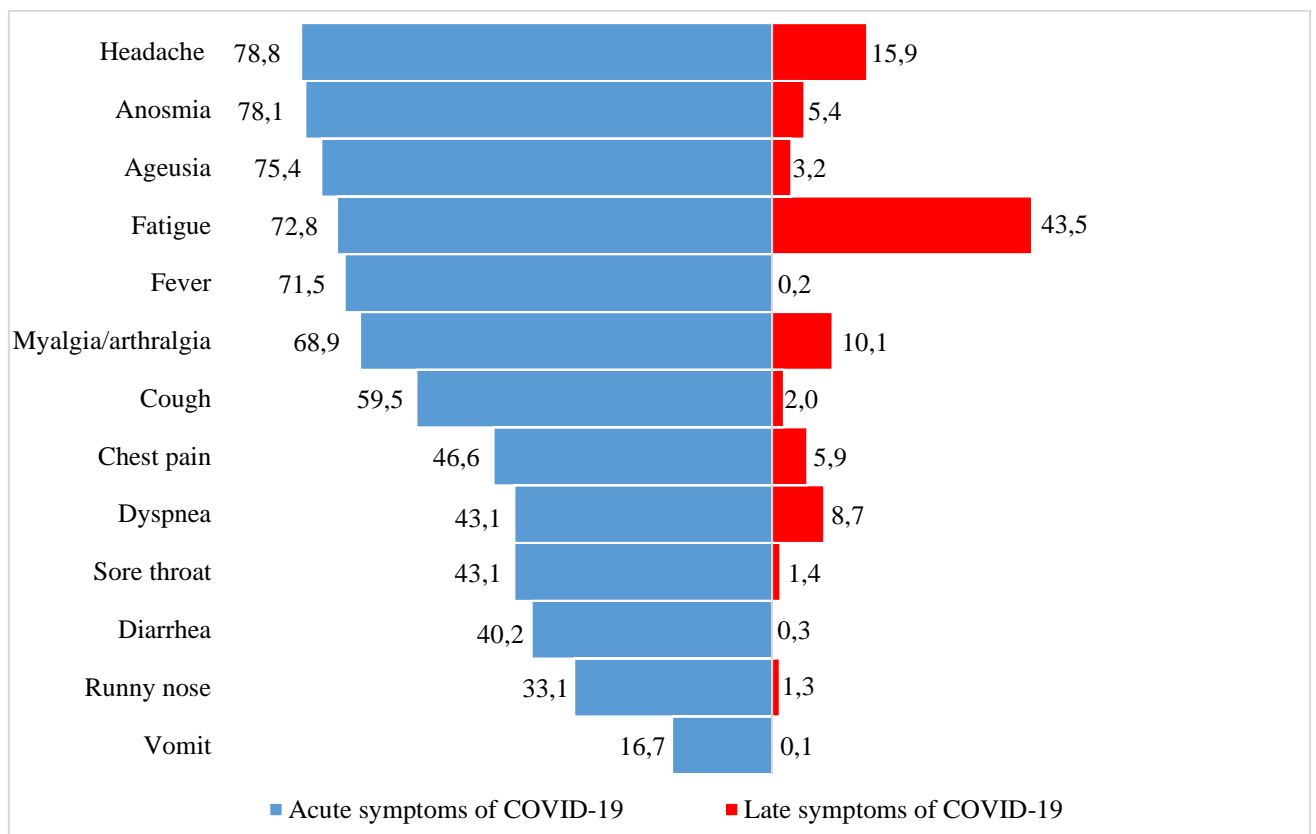
**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas basais de pacientes com infecção primária e reinfecção

<b>Características</b>	<b>Total (n = 1371)</b>	<b>Infecção primária (n = 1339)</b>	<b>Reinfecção (n = 32)</b>	<b>p valor</b>
Idade (anos), média ± DP	39.7 ± 11.7	39.7 ± 11.6	39.7 ± 11.2	0.98
Feminino, n (%)	695 (50.7)	680(50.7)	15 (48.8)	0.66
Tabagismo, n (%)	70 (5.1)	70 (5.2)	0 (0.0)	0.40
Etilismo, n (%)	211 (15.4)	207 (15.4)	4 (12.5)	0.80
Sedentarismo, n (%)	706 (51.5)	686 (51.2)	20 (62.5)	0.20
Obesidade, n (%)	446 (32.5)	436 (32.5)	10 (31.2)	0.87
Comorbidades, n (%)				
Hipertensão	255 (18.6)	248 (18.5)	7 (21.8)	0.63
Doenças cardíacas crônicas	44 (3.2)	42 (3.1)	2 (6.2)	0.27
Diabetes mellitus	75 (5.4)	73 (5.4)	2 (6.2)	0.69
Doença pulmonar crônica	57 (4.1)	56 (4.1)	1 (3.1)	1.0
Doença renal crônica	22 (1.6)	22 (1.6)	0 (0.0)	1.0
Hospitalização, n (%)	97 (7.0)	96 (7.1)	1 (3.1)	0.72
Número de sintomas (fase aguda), mediana (IQR)	9 (6, 12)	9 (7, 12)	8 (4.5, 10.5)	0.09
Tempo de acompanhamento (meses), mediana (IQR)	11.9 (11.5, 12.4)	11.9 (11.5, 12.4)	11.8 (11.5, 12.2)	0.21

Abreviaturas: DP, Desvio Padrão. IQR, Intervalo Interquartil.

Os sintomas mais frequentes durante a fase aguda da COVID-19 foram cefaleia (78,8%), anosmia (78,1%), ageusia (75,4%), fadiga (72,8%), febre (71,5%), mialgia/artralgia (68,9%) e tosse (59,5%). Doze meses após a infecção primária, 63,9% dos indivíduos relataram pelo menos um sintoma persistente relacionado à infecção por SARS-CoV-2. Os sintomas tardios mais frequentes relatados pelos participantes foram fadiga (43,5%), cefaleia (15,9%), mialgia/artralgia (10,1%), dispneia (8,7%), dor torácica (5,7%) e anosmia (5,4%) (Figura 3).

**Figure 3.** Sintomas relacionados ao COVID-19. A porcentagem de sintomas durante a fase aguda (azul) e sintomas tardios após 12 meses (vermelho), n = 1371.



Em comparação com os indivíduos com infecção primária, aqueles que sofreram reinfeção tiveram maior incidência de sintomas tardios (63,4% e 87,5%, respectivamente), sendo os sintomas mais comuns fadiga, cefaleia, dispneia, mialgia/artralgia e tosse. Aqueles que tiveram reinfeção apresentaram tosse mais

frequente, mas menos frequentes dores nas costas, anosmia e ageusia quando comparados aos pacientes com infecção primária (tabela 2). O intervalo entre a reinfecção e o seguimento de 12 meses foi mediana de 2,3 [1,1;3,4] meses.

**Tabela 2.** Sintomas relatados após um acompanhamento médio de 12 meses

<b>Sintomas &gt; 12 Semanas, n (%)</b>	<b>Total (n = 1371)</b>	<b>Infecção primária (n = 1339)</b>	<b>Reinfecção (n = 32)</b>	<b>P</b>
Cefaleia	597 (43,5)	578 (43,1)	19 (59,3)	0,06
Dorsalgia	219 (16,0)	211 (15,7)	8 (25,0)	0,15
Dispneia	166 (12,1)	164 (12,2)	2 (6,2)	0,41
Mialgia/Artralgia	120 (8,7)	116 (8,6)	4 (12,5)	0,51
Dor no peito	139 (10,1)	135 (10,0)	4 (12,5)	0,55
Anosmia	78 (5,7)	76 (5,6)	2 (6,2)	0,70
Palpitações	74 (5,4)	73 (5,4)	1 (3,1)	1,0
Ageusia	49 (3,5)	47 (3,5)	2 (6,2)	0,31
Tontura	44 (3,2)	43 (3,2)	1 (3,1)	1,0
Tosse	39 (2,8)	37 (2,7)	2 (6,2)	0,23
Dor de garganta	28 (2,0)	24 (1,8)	4 (12,5)	0,003
Dor abdominal	20 (1,4)	19 (1,4)	1 (3,1)	0,37
Coriza	18 (1,3)	18 (1,3)	0 (0,0)	1,00
Congestão nasal	18 (1,3)	18 (1,3)	0 (0,0)	1,00
Náusea	11 (0,8)	10 (0,7)	1 (3,1)	0,23
Anorexia	11 (0,8)	11 (0,8)	0 (0,0)	0,60
Erupção cutânea	7 (0,5)	6(0,4)	1 (3,1)	0,15
Diarreia	5 (0,3)	5 (0,3)	0 (0,0)	1,00
Febre	5 (0,3)	5 (0,3)	0 (0,0)	1,00
Odinofagia	3 (0,2)	3 (0,2)	0 (0,0)	1,00
Vômito	3 (0,2)	2 (0,1)	1 (3,1)	0,06
Cefaleia	2 (0,1)	2 (0,1)	0 (0,0)	1,00

Por meio de regressão bivariada, sexo feminino, número de comorbidades, número de sintomas na fase aguda, índice de massa corporal, sedentarismo, consumo de álcool, doenças infecciosas endêmicas prévias e reinfecção foram associados à síndrome pós-COVID-19. Na regressão multivariada, sexo feminino, número de sintomas na fase aguda, índice de massa corporal e reinfecção foram preditores independentes de risco aumentado de apresentar mais sintomas persistentes 12 meses após um episódio de COVID-19 (Tabela 3).

**Tabela 3.** Regressão de Poisson do número de sintomas tardios após 12 meses de seguimento

	Regressão bivariada		Regressão multivariável	
	RR (IC 95%)	p valor	RR (IC 95%)	p valor
Feminino	1,75 (1,59 – 1,93)	<0,001	1,59 (1,44 – 1,76)	<0,001
Idade	1,00 (1,00 – 1,01)	0,20		
Comorbidades	1,16 (1,08 – 1,24)	<0,001	1,06 (0,99 – 1,14)	0,09
Hospitalização	1,08 (0,90 – 1,29)	0,39		
Número de sintomas agudos	1,09 (1,08 -1,11)	<0,001	1,07 (1,06 – 1,09)	<0,001
IMC	1,01 (1,01 – 1,02)	0,002	1,01 (1,00 – 1,02)	0,02
Sedentarismo	1,21 (1,11 – 1,33)	<0,001	1,01 (0,91 – 1,11)	0,89
Tabagismo	1,13 (0,93 – 1,38)	0,23		
Etilismo	0,86 (0,75 – 0,98)	0,02	1,00 (0,87 – 1,52)	0,97
Reinfecção	1,35 (1,04 – 1,77)	0,02	1,46 (1,12 – 1,91)	0,005
Primeira ou segunda dose da vacina	1,00 (0,90 – 1,10)	0,92		
Doenças infecciosas endêmicas anteriores	1,15 (1,02-1,30)	0,01	1,08 (0,96-1,22)	0,17

RR, Risco Relativo; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; DP, Desvio Padrão; IMC, Índice de Massa Corporal.

História de malária, zika, chikungunya, hanseníase e leishmaniose visceral não foi associada a sintomas tardios de COVID-19 (p=NS). Em uma análise de sensibilidade após a exclusão daqueles com menos de 3 meses entre o segundo episódio de infecção e 12 meses de acompanhamento, foram observados achados semelhantes aos da análise primária (Tabela 4).

**Tabela 4.** Regressão de Poisson do número de sintomas tardios após 12 meses de seguimento após exclusão daqueles com menos de 3 meses entre a segunda infecção e a coleta de dados.

	Regressão bivariada		Regressão multivariável	
	RR (IC 95%)	p valor	RR (IC 95%)	p valor
Feminino	1.75 (1.59 – 1.93)	<0.001	1.59 (1.44 – 1.76)	<0.001
Idade	1.00 (1.00 - 1.01)	0.20		
Comorbidades	1.16 (1.08 - 1.24)	<0.001	1.06 (1.00 - 1.14)	0.082
Hospitalização	1.08 (0.90 – 1.29)	0.398		
Número de sintomas agudos	1.09 (1.08 -1.11)	<0.001	1.07 (1.06 - 1.09)	<0.001
IMC	1.01 (1.01 - 1.02)	0.002	1.01 (1.00 – 1.02)	0.021
Sedentarismo	1.21 (1.11 - 1.33)	<0.001	1.01 (0.91 – 1.11)	0.86
Tabagismo	1.13 (0.93 – 1.38)	0.23		
Etilismo	0.86 (0.75 – 0.98)	0.027	1.00 (0.87 – 1.55)	0.93
Reinfecção	1.55 (1.00 - 2.40)	0.052	1.57 (1.01 – 2.45)	0.043
Primeira ou segunda dose da vacina	1.00 (0.90 - 1.10)	0.92		
Doenças infecciosas endêmicas anteriores	1.15 (1.02-1.30)	0.017	1.08 (0.95 -1.22)	0.20

RR, Risco Relativo; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; DP, Desvio Padrão; IMC, Índice de Massa Corporal

## 2.5 Discussão

Em uma coorte de 1.371 pacientes acompanhados por 12 meses após a fase aguda do COVID-19, 63,9% relataram sintomas tardios do COVID-19. Depois de ajustar para vários fatores de confusão, sexo feminino, número de sintomas na fase aguda, índice de massa corporal e reinfeção foram preditores de sintomas a longo prazo. Doenças tropicais endêmicas anteriores não foram associadas a sintomas de longo prazo.

O sintoma tardio mais comum foi a fadiga, acometendo 43,5% dos sujeitos, conforme relatado em outros estudos em todo o mundo.<sup>11,12</sup> Essa alta prevalência de fadiga pode estar associada a vários sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos que predizem a ocorrência de fadiga na condição pós-COVID-19.<sup>13</sup> Além disso, semelhante a outros achados, o número de sintomas durante a fase aguda fase do COVID-19, sexo feminino e índice de massa corporal foram preditores do aumento do número de sintomas tardios pós-COVID-19.<sup>14,15</sup>

No estudo atual, 32 participantes (2,3%) tiveram um segundo episódio de infecção por SARS-CoV-2, confirmado por RT-PCR. Essas pessoas foram avaliadas 2,3 meses após a reinfeção e eram mais propensas a relatar sintomas persistentes. Após a análise de sensibilidade, encontramos achados semelhantes aos da análise primária, sugerindo persistência dos sintomas além do período de convalescença a partir do segundo episódio (Tabela 3). É possível que a reinfeção melhore os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da síndrome pós-COVID-19. Os possíveis fatores contribuintes para o desenvolvimento da síndrome pós-COVID-19 incluem danos nos tecidos a longo prazo e inflamação patológica (por exemplo, persistência viral, desregulação imunológica e autoimunidade).<sup>16,17</sup>



Este estudo tem limitações. Como ainda há uma complexidade na definição de caso de reinfecção por SARS-CoV-2,<sup>18</sup> os resultados desse estudo devem ser considerados com cautela. A regressão de Poisson foi utilizada para contar qualquer sintoma como ponto final porque a síndrome pós-COVID-19 carece de uma definição estrita.<sup>19</sup> Sabe-se também que após a infecção aguda, algumas pessoas, especialmente pessoas imunocomprometidas com certeza, continuam a transmitir o vírus por longos períodos de tempo. Nessa presente coorte, não obtivemos dados de sequenciamento genético de cada reinfecção presumida para excluir a disseminação prolongada do vírus. No entanto, variantes preocupantes como Alfa, Beta, Gama e Delta, conhecidas durante o período do estudo, podem ser responsáveis pela reinfecção.<sup>20</sup>

Além disso, usamos os critérios cronológicos do CDC para reinfecção, considerando que é incomum a persistência do vírus por mais de 90 dias após a infecção inicial. O tempo médio de 2,3 meses entre a segunda infecção e a coleta de dados é relativamente curto e a convalescença (sintomas agudos de reinfecção) pode desempenhar um papel nos sintomas relatados. Realizamos uma análise de sensibilidade após excluir aqueles com intervalo inferior a 3 meses entre reinfecção e avaliação em 12 meses e analisamos 10 dos 32 indivíduos e encontramos achados semelhantes na associação entre reinfecção e sintomas tardios. Se esses sintomas representaram a convalescença do segundo episódio ou persistirão por muitos meses, é necessário um acompanhamento adicional necessário para determinar se a reinfecção é um fator de risco adicional para a persistência prolongada dos sintomas após o COVID-19.

Em conclusão, em uma população da Bacia Amazônica, sexo feminino, número de sintomas na fase aguda, índice de massa corporal e reinfecção, mas não doenças tropicais endêmicas prévias, foram associados a sintomas de longa duração em uma população com alta prevalência de sintomas em 12 meses de seguimento.

**Agradecimentos:** Os autores agradecem à Universidade Federal do Acre por sua importante contribuição com bolsas de estudo.

**Divulgações:** Os autores não relatam conflitos de interesse.

## 2.6 Referências bibliográficas

1. World Health Organization, 2022. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.  
Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed May 03, 2022.
2. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, Wade RG, 2020. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS ONE* 15: e0234765. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234765>. Accessed August 15, 2021.
3. Wynberg E, et al, 2021. Evolution of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Symptoms During the First 12 Months After Illness Onset. *Clin Infect Dis*: ciab759. Available at: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab759/6362727?login=false>. Accessed December 05, 2021.
4. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R, 2021. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J. Clin. Med* 10: 5913. Available at: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5913>. Accessed January 07, 2022.
5. Akbarialiabad H, et al, 2021. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* 49:1163-1186. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-021-01666-x>. Accessed August 07, 2021.

6. Nicolete VC, et al, 2021. Interacting Epidemics in Amazonian Brazil: Prior Dengue Infection Associated With Increased Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Risk in a Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 73:2045-2054. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/73/11/2045/6270997?login=false>. Accessed July 16, 2021.
7. Silvestre OM, et al, 2021. Previous Dengue Infection and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 73:1219-1221. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/73/5/e1219/6054970?login=false>. Accessed June 01, 2021.
8. Wang J, Kaperak C, Sato T, Sakuraba, A, 2021. COVID-19 reinfection: A rapid systematic review of case reports and case series. *J. Investig. Med.* 69: 1253–1255. Available at: <https://jim.bmj.com/content/69/6/1253.long>. Accessed September 30, 2021.
9. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>. Accessed June 15, 2021.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Common Investigation Protocol for Investigating Suspected SARS-CoV-2 Reinfection | CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reinfection.html>. Accessed November 05, 2021.
11. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, Villapol S, 2021. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Preprint. *Sci Rep* 11:1–12. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-266574/v1>. Accessed August 08, 2021.

12. Janbazi L, Kazemian A, Mansouri K, Madani SP, Yousefi N, Vahedifard F, Raissi G, 2022. The incidence and characteristics of chronic pain and fatigue after 12 months later admitting with COVID-19; The Post- COVID 19 syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. Available at: [https://journals.lww.com/ajpmr/Abstract/9900/The\\_incidence\\_and\\_characteristics\\_of\\_chronic\\_pain.24.aspx](https://journals.lww.com/ajpmr/Abstract/9900/The_incidence_and_characteristics_of_chronic_pain.24.aspx). Accessed May 06, 2022.
13. Calabria M, et al, 2022. Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms. *J Neurol*. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-022-11141-8>. Accessed May 06, 2022
14. Sudre CH, et al, 2021. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27:626–31. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01292-y>. Accessed May, 30 2021
15. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G, 2021. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: A population-based cohort study. *Thorax* 76: 405–7. Available at: <https://thorax.bmj.com/content/76/4/405.long>. Accessed December 17, 2021.
16. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y, 2021. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 6:255. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00679-0>. Accessed November 21, 2021.
17. Yong SJ, 2021. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 53:737-754. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2021.1924397>. Accessed October 25, 2021.

18. Yamasaki L, Moi ML, 2021. Complexities in case definition of sars-cov-2 reinfection: Clinical evidence and implications in covid-19 surveillance and diagnosis. *Pathogens* 10: 1262. Available at: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/10/1262>. Accessed December, 16, 2021.
19. Scherer PE, Kirwan JP, Rosen CJ, 2022. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife*. 11:e78200. Available at: <https://elifesciences.org/articles/78200>. Accessed May 20, 2022.
20. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Accessed February 23, 2022.

### 3 CAPÍTULO III

Neste capítulo, serão apresentados outros trabalhos científicos produzidos durante o desenvolvimento do artigo apresentando no capítulo II, respectivamente dois resumos publicados em congressos.

#### 3.1 Resumo aprovado no 77º Congresso Brasileiro de Cardiologia/World Congress of Cardiology

LONG-TERM IMPACT OF COVID-19 ON THE PRACTICE OF PHYSICAL EXERCISE IN PATIENTS WITH HEART DISEASE: A COHORT STUDY IN THE BRAZILIAN AMAZON

Luana Livelli Becker<sup>1</sup>, Kletey Mendes Silva<sup>1</sup>, Odilson Marcos Silvestre<sup>1</sup>, Miguel Fernandes da Silva Morita<sup>2</sup>, Dhayn Cassi Freitas<sup>1</sup>, Roberta Gabriela da Silva<sup>1</sup>, Laís Vitória de Andrade Miranda<sup>1</sup>, Sabrina da Silva Medeiros<sup>1</sup>, Emanuel Silva de Abreu<sup>1</sup>, Jéssica Borsoi Maia do Carmo<sup>1</sup>, Leonardo Buranello<sup>1</sup>, Wilson Nadruz<sup>3</sup>

(1) Federal University of Acre; (2) Federal University of Parana; (3) University of Campinas;

**INTRODUCTION:** The impact of COVID-19 infection in patients with heart disease remains little explored. **OBJECT:** To investigate the incidence of physical inactivity in individuals with heart disease after 12 months of SARS-CoV-2 infection. **METHODS:** We prospectively evaluated 837 individuals who practiced regular physical exercise infected with SARS-CoV-2 in Rio Branco, Acre. Sociodemographic information, diseases of interest (cardiopathies, hypertension and diabetes mellitus) and details about the acute phase of the disease were collected after COVID-19 infection. In a second 12-month follow-up questionnaire, participants were asked about their physical exercise. To identify independent predictors of physical inactivity, multivariate logistic regression with stepwise strategy was used. **RESULTS:** The mean age of the sample was  $39 \pm 11$  years, 54% were male. A total of 14 participants were identified with heart disease (cardiac arrhythmia, n=7; heart failure, n=5; congenital heart disease, n=1; third-degree atrioventricular block and pacemaker, (n=1) and 42 participants with diabetes mellitus. A total of 243 (29%) participants were inactive after 12 months of SARS-CoV-2 infection. Compared to individuals without heart disease, those with heart disease had a higher

occurrence of physical inactivity after 12 months of COVID-19 (28% vs 71%, respectively). After adjusting for multiple confounders, heart disease, diabetes mellitus, and female gender were predictors of long-term physical inactivity (figure 01). **CONCLUSION:** After 12 months of infection by SARS-CoV-2, 71% of patients with heart disease did not practice physical exercises. Female sex, diabetes mellitus and heart disease were independent predictors of long-term physical inactivity.

### **3.2 Resumo aprovado no II Congresso Norte-Nordeste de Saúde Pública (online)**

#### **PREVALÊNCIA DE SINTOMAS NA SÍNDROME PÓS-COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**Introdução:** A síndrome pós-Covid-19 caracteriza-se pela persistência dos sintomas após 3 meses do início do quadro da COVID-19. Embora a maioria dos pacientes infectados apresentem quadro mais leve da COVID-19, existem lacunas de compreensão sobre os sintomas a longo prazo em indivíduos mais graves com necessidade de internação.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência dos sintomas pós-COVID-19 que persistiram por pelo menos 3 meses em indivíduos que necessitaram de internação. **Metodologia:** Foi realizado uma revisão sistemática com ampla busca nas bases de dados Portal Regional da BVS, PubMed, Embase, SCOPUS e Web of Science desde o início do banco de dados até 06 de junho de 2021. O fluxograma PRISMA foi utilizado para fazer a seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Foram selecionados estudos de coorte que compararam sintomas agudos e sintomas persistentes com acompanhamento mínimo de 3 meses. Não houve restrição quanto ao idioma.

**Resultados:** Dos 298 estudos encontrados, 226 permaneceram após remoção de duplicadas. Um total de 4 estudos de coorte preencheram os critérios de elegibilidade para esta revisão. Os sintomas persistentes mais comuns identificados foram fadiga (31,2%), dispneia (18,1%), tosse (8,6%), dor no peito (5,4%) e cefaleia (3,7%). O acompanhamento dos sintomas persistentes variou entre 4 a 11 meses após a alta hospitalar. **Conclusões:** Esta revisão sistemática identificou que mesmo 11 meses após alta hospitalar, aproximadamente um terço dos indivíduos ainda continuam apresentando sintomas persistentes a longo prazo.

Palavras-chave: Covid-19. Síndrome pós Covid-19. COVID Longa.

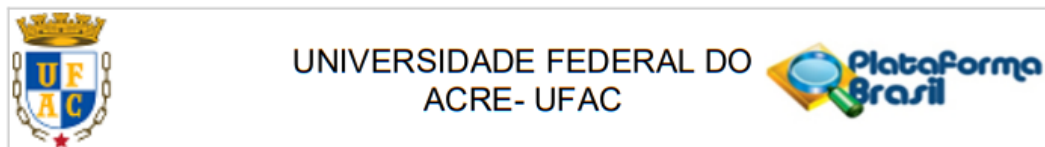


#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com os avanços da vacinação, os casos mais graves da COVID-19, hospitalizações e mortes reduziram em todo mundo. No entanto, ainda estamos vivendo uma alta transmissão de infecções por SARS-CoV-2. Considerando que a síndrome pós-COVID-19 é uma condição que independe da gravidade da doença, podemos presumir que as implicações a longo prazo são cada vez mais preocupantes. Neste presente trabalho, avaliamos a prevalência e fatores de risco da síndrome pós-covid em uma população com características regionais, principalmente por ser área endêmica de doenças tropicais. Até o presente momento, poucos estudos analisaram a associação de infecções tropicais prévias e casos de reinfecção em uma coorte com síndrome pós-COVID-19. Nossos achados sugerem que reinfecção, mas não doenças tropicais prévias foram associadas a sintomas de longa duração em 12 meses de acompanhamento. Essas observações são importantes para melhorar a compreensão da síndrome pós-COVID-19. É importante, que mais pesquisas continuem explorando essa condição, para preencher lacunas de compreensão existentes.

## 5 ANEXOS

### 5.1 Parecer do CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** COVID-19 EM ÁREA ENDÊMICA DE MALÁRIA: OS PRIMEIROS CASOS NA AMAZÔNIA

**Pesquisador:** Odilson Marcos Silvestre

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 30781620.5.0000.5010

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Acre- UFAC

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal do Acre- UFAC

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.012.361

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se da segunda versão do Protocolo de pesquisa institucional, vinculado ao Centro de Ciências da Saúde e do Desporto (CCSD), da Universidade Federal do Acre, que pretende estudar o "Covid 19 em área endêmica de malária", com o objetivo de "descrever os aspectos clínicos da COVID-19 no Estado do Acre, uma área endêmica de malária". De acordo com os pesquisadores, trata-se de "Estudo observacional, longitudinal, do tipo coorte, com inclusão dos casos com prova laboratorial positiva para COVID-19 no Estado do Acre". Consta que "os dados serão obtidos através do sistema de vigilância epidemiológica do estado do Acre. Serão colhidas informações de todos aqueles casos diagnosticados com prova laboratorial positiva para COVID-19.(...) Será ainda aplicado um questionário por telefone ou e-mail, que visa colher dados adicionais ou ausentes no sistema de monitoramento da SESACRE. (...) A amostra consistirá de todos os casos notificados e comprovados laboratorialmente de infecção por COVID-19 e que sejam maiores de 18 anos. O quantitativo amostral dependerá da evolução do número de casos que obtivermos no estado do Acre, pois esse estudo consistirá do relato de casos do número de indivíduos acometidos." Neste sentido, serão incluídas "Pessoas com casos confirmados de infecção por coronavírus que estejam notificados no sistema de vigilância epidemiológica do estado do Acre e que sejam maiores de 18 anos.". Os pesquisadores pretendem "promover maior conhecimento acerca das características e manifestações da COVID -19, bem como de seus fatores de risco em uma região endêmica de doenças negligenciadas."

**Endereço:** "Campus Universitário" Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26

**Bairro:** BR364 Km04 Distrito Industrial **CEP:** 69.915-900

**UF:** AC **Município:** RIO BRANCO

**Telefone:** (68)3901-2711 **Fax:** (68)3229-1246 **E-mail:** cepufac@hotmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
ACRE- UFAC



Continuação do Parecer: 4.012.361

Outros	AREAS_TEMATICAS_DE_PESQUISA_ENVOLVENDO_SERES_HUMANOS.pdf	15/04/2020 15:58:06	CAETANO ELIAS DOS SANTOS NETO	Aceito
Outros	Pendenciadocumental_Odilson_COVID19.pdf	15/04/2020 15:56:13	CAETANO ELIAS DOS SANTOS NETO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_uso_de_dados.pdf	14/04/2020 21:47:26	BIANCA VASCONCELLOS RODRIGUES LOPES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_iniciacao.pdf	14/04/2020 21:46:37	BIANCA VASCONCELLOS RODRIGUES LOPES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO BRANCO, 06 de Maio de 2020

---

**Assinado por:**  
**JOÃO LIMA**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** "Campus Universitário" Reitor Aúlio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26  
**Bairro:** BR364 Km04 Distrito Industrial      **CEP:** 69.915-900  
**UF:** AC      **Município:** RIO BRANCO  
**Telefone:** (68)3901-2711      **Fax:** (68)3229-1246      **E-mail:** cepufac@hotmail.com

## 5.2 Primeiro questionário

Confidential

Page 1

**D0**

Por favor, complete uma pesquisa abaixo.

Obrigado!

### Dados de identificação (recebidos pela SEMSA)

Data do diagnóstico (dia de realização do exame) \_\_\_\_\_

Nome do paciente \_\_\_\_\_

Método diagnóstico da COVID-19  Swab nasal / swab orofaringe  
 Teste rápido  
 Exame Sorológico

Gênero  Feminino  
 Masculino

Idade \_\_\_\_\_

Município de moradia  Rio Branco  Cruzeiro do Sul  
 Outro

Qual outro município de moradia? \_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_

Mora em area urbana?  Yes  
 No

Telefone \_\_\_\_\_

Data do início dos sintomas \_\_\_\_\_

### Informações das ligações

Data de preenchimento \_\_\_\_\_

Aluno que efetuou a ligação \_\_\_\_\_

## 5.3 Segundo questionário

Confidential

Page 1

### D-12meses 2.0

Por favor, complete uma pesquisa abaixo.

Obrigado!

#### Dados de Identificação da Ligação

Data de preenchimento

\_\_\_\_\_

Status da ligação

- Aceitou participar da pesquisa
- Não aceitou participar da pesquisa
- Número incorreto/inexistente
- Telefone só chamou
- Pediu para retornar depois e não atendeu
- Menor de 18 anos
- Indivíduo privado de liberdade
- Contato incompleto
- Familiar não soube relatar todas as informações

Aluno que realizou o contato

\_\_\_\_\_

Com quem conseguiu contato?

- Próprio participante
- Outro

Quem foi o outro contato?

\_\_\_\_\_  
((Modelo: Parentesco - Nome))

#### Evolução Após a Covid-19

Óbito após ter a covid-19?

- Yes
- No

(Obs: perguntar ao parente contatado "como o participante está atualmente?")

Data do óbito

(Obs: 1- se souber somente o mês e o ano, inserir o dia 15;  
2- se souber somente o ano, colocar 01 de Julho)

\_\_\_\_\_

Causa do óbito

\_\_\_\_\_

Você teve reinfecção da covid-19?

- Yes
- No

Data da reinfecção

(Obs: considerar a última flor com exame positivo)

\_\_\_\_\_