

QUALIDADE DE VIDA 3 MESES APÓS ALTA HOSPITALAR DE
SOBREVIVENTES DE COVID-19: ANÁLISE EM DOIS PERÍODOS
DA PANDEMIA

Dissertação de Mestrado

Andressa Daga

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**QUALIDADE DE VIDA 3 MESES APÓS ALTA HOSPITALAR DE
SOBREVIVENTES DE COVID-19: ANÁLISE EM DOIS PERÍODOS
DA PANDEMIA**

Autor: Andressa Daga

Orientadora: Prof. Dra. Carisi Anne Polanczyk

*Dissertação como requisito para obtenção
do título de Mestre ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Área
de Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Daga, Andressa

Qualidade de Vida 3 Meses Após a Alta Hospitalar de Sobreviventes de COVID-19: Análise em Dois Períodos da Pandemia / Andressa Daga. -- 2023.

82 f.

Orientadora: Carisi Anne Polanczyk.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. COVID-19. 2. Qualidade de Vida. 3. Síndrome Pós-COVID. I. Polanczyk, Carisi Anne, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

Para minha mãe, que gostaria de ter feito mestrado, mas colocou de lado seus próprios sonhos em prol de suas filhas. Sua dedicação e amor são inigualáveis. E para meu pai, que trabalhou incansavelmente e sempre investiu nas suas filhas. Seu apoio e amor são fundamentais.

Sumário

1	Introdução.....	8
2	Revisão da Literatura.....	10
2.1	Características clínicas e complicações da doença.....	12
2.2	Tratamentos.....	18
2.3	Vacinas.....	22
2.4	Síndrome pós-COVID e qualidade de vida.....	24
3	Justificativa.....	28
4	Objetivos.....	29
4.1	Principal.....	29
4.2	Secundários.....	29
5	Referências.....	30
6	Artigo 1.....	41
7	Artigo 2.....	60
8	Conclusão.....	82

Resumo

A persistência de sintomas após a infecção por COVID-19 afeta cerca de 30% dos indivíduos, causando impacto na qualidade de vida. A vacinação, tratamentos específicos e variantes alteraram o perfil de pacientes hospitalizados, contudo há poucos dados disponíveis no Brasil. Objetivos: Avaliar a qualidade de vida de pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado a grave 3 meses após a alta hospitalar e comparar esses parâmetros em dois períodos da pandemia. Métodos: Foram utilizados dados de duas coortes prospectivas multicêntricas de pacientes hospitalizados devido à COVID-19 em dois períodos da pandemia (2020 a 2021 e 2022 a 2023). Foram excluídos pacientes que faleceram durante a internação. As amostras foram comparadas usando pareamento com escore de propensão. O desfecho primário foi escore de qualidade de vida EQ-5D-3L 3 meses após a alta hospitalar. Resultados: Um total de 1.121 pacientes sobreviventes de COVID-19 do primeiro período e 398 do segundo período foram incluídos. Os pacientes do segundo período são mais idosos (68 ± 15 vs 52 ± 14 , $p < 0.0001$) e apresentam mais comorbidades. Após pareamento pelo escore de propensão, 430 pacientes foram analisados (215 em cada grupo). A qualidade de vida 3 meses após a hospitalização foi pior no segundo período (0.68 ± 0.24 vs 0.75 ± 0.22 ; $p = 0,01$) em relação ao período inicial. Conclusões: Sobreviventes de internação por COVID-19 no segundo período apresentam pior qualidade de vida, resultado que pode ser explicado pela diferença no perfil de pacientes internados nos dois períodos da pandemia. E apesar do seu término, indivíduos hospitalizados com COVID-19 ainda requerem atenção pelas complicações e impacto na sua saúde.

Palavras Chave: COVID-19; qualidade de vida; síndrome Pós-COVID

Abstract

Introduction: Persistence of symptoms after COVID-19 can affect approximately 30% of infected individuals, impacting quality of life. Vaccination, the advent of specific treatments, and new SARS-CoV-2 variants have changed the profile of patients hospitalized for COVID-19. However, few data from Brazil are available. **Objectives:** Assess the quality of life of patients hospitalized for moderate to severe COVID-19, 3 months after hospital discharge, at two distinct stages of the pandemic. **Methods:** Data were obtained from two multicenter prospective cohorts at two distinct stages of the pandemic (2020 to 2021 and 2022 to 2023). Patients who did not survive to hospital discharge were excluded. To compare the samples, propensity score matching was applied. The primary outcome was defined as the EuroQol-5D3L (EQ-5D-3L) quality of life score 3 months after hospital discharge. **Results:** A total of 1,121 COVID-19 survivors from cohort 1 and 398 from cohort 2 were included. Patients in the second period are older (68 ± 15 vs 52 ± 14 years, $p < 0.0001$) and have more comorbidities. After propensity score matching, 430 patients were analyzed (215 in each group). Quality of life scores 3 months after hospitalization were significantly worse in cohort 2 (0.68 ± 0.24 vs 0.75 ± 0.22 ; $p = 0.01$) compared to cohort 1. **Conclusions:** Survivors of hospitalization for COVID-19 in the second period have a worse quality of life, a result that can be explained by the difference in the profile of patients hospitalized in the two periods of the pandemic. Although the pandemic is no longer considered a public health emergency, individuals hospitalized for COVID-19 require closer attention due to higher rates of complications and impact on subsequent health-related quality of life.

Keywords: COVID-19; Quality of Life; Long COVID.

Introdução

Os coronavírus são vírus RNA associados inicialmente a infecções em animais, mas o cenário mudou a partir dos anos 2000 com as epidemias de SARS-CoV e MERS-CoV. No final de 2019 surgiu na China o SARS-CoV-2, vírus responsável pela pandemia de COVID-19. A doença se espalhou globalmente através da transmissão por gotículas respiratórias e aerossóis, destacando a importância do distanciamento social e máscaras na prevenção da afecção.

O período médio de incubação da COVID-19 é de cerca de 6,5 dias e a doença tem um amplo espectro de apresentação, desde assintomática até grave, sendo que a maioria dos indivíduos infectados tem manifestações leves. A COVID-19 está associada a diversas complicações respiratórias e cardiovasculares que conferem pior prognóstico e comorbidades como diabetes, hipertensão arterial, obesidade e imunodepressão, aumentam o risco de morte.

Atualmente, a terapia para pacientes com doença leve inclui tratamento sintomático e, em casos de risco aumentado de doença grave, terapia específica com anti-virais. O nirmatrelvir-ritonavir reduz o risco da forma grave e o remdesivir diminui o tempo de recuperação e o risco de morte. Em casos com necessidade de hospitalização, pode ser associado dexametasona e imunomoduladores como tocilizumabe e baricitinib. Além disso é recomendado trombotoprofilaxia com heparina e anticoagulação em alguns casos específicos.

A vacina é a principal forma de prevenção e teve um impacto significativo no curso da pandemia, evitando milhões de mortes no mundo todo. Os imunizantes da Pfizer-BioNTech, Johnson & Johnson e Oxford-AstraZeneca, amplamente administrados no Brasil, demonstraram alta eficácia na prevenção de doença moderada e grave. Assim, houve uma mudança no perfil dos pacientes hospitalizados por COVID-19 em relação ao início da pandemia devido ao advento da vacinação, aos tratamentos específicos e o surgimento de variantes do vírus, como Alpha, Beta, Delta e Omicron.

Aproximadamente 30 a 40% dos pacientes que se recuperaram da infecção aguda por COVID-19, podem ter sintomas persistentes, chamada de Síndrome Pós-COVID. Fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva são os sintomas

mais comuns e podem afetar negativamente a qualidade de vida dos sobreviventes da doença.

No Brasil há poucos dados disponíveis sobre a mudança de perfil dos pacientes hospitalizados no decorrer da pandemia e o impacto na qualidade de vida dos pacientes sobreviventes. Deste modo, o objetivo do presente estudo é avaliar a qualidade de vida 3 meses após a internação por SARS-CoV2 moderado a grave e comparar o perfil dos pacientes hospitalizados em dois períodos da pandemia.

Revisão da Literatura

Os coronavírus são uma família de vírus RNA conhecidos desde a década de 1960, pertencem à família Coronaviridae e causam infecções respiratórias, entéricas e do sistema nervoso central em diversos animais como porcos, morcegos e espécies de aves. O interesse por essa família de vírus era pequeno, possivelmente porque não havia doenças humanas que pudessem ser atribuídas a esse patógeno, até 2003, quando emergiu uma epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SARS) causada por um coronavírus até então desconhecido, o SARS-CoV (1). Em 2012 foi isolado o MERS-CoV no Oriente Médio que foi responsável por uma epidemia com alta letalidade. Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de uma pneumonia viral na cidade de Wuhan, na República Popular da China. Tratava-se do SARS-CoV-2, vírus geneticamente muito parecido com coronavírus de morcego do tipo SARS RaTG13, sugerindo que esse animal possa ter sido a fonte do vírus (2).

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de cadeia simples envelopado composto de proteínas estruturais como a proteína do nucleocapsídeo (N), a glicoproteína da membrana (M) e a glicoproteína spike (S), que são os principais determinantes da sua virulência e função (3). A entrada do vírus na célula hospedeira é mediada pela glicoproteína S e depende do seu receptor, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (4). A expressão e a distribuição nos tecidos do receptor de entrada influenciam o tropismo e a patogenicidade viral. Após a entrada do RNA genômico, ocorre a tradução imediata em poliproteínas que formam o complexo viral responsável pela replicação e transcrição do vírus (5). A proteína estrutural do envelope (E) e a proteína M contribuem para a montagem e brotamento do vírus por meio de interações com outras proteínas virais (4). E finalmente, os virions são então secretados da célula infectada por exocitose (5).

A COVID-19, infecção causada SARS-CoV-2, se espalhou inicialmente pela China e depois pelo todo mundo rapidamente. No Brasil, o primeiro caso foi registrado em 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo e em 11 de março daquele ano a OMS declarou a COVID-19 uma pandemia (6). Atualmente a doença já

atingiu mais de 760 milhões de pessoas e causou a morte de aproximadamente 7 milhões ao redor do mundo (7).

A principal forma de transmissão é a respiratória direta de pessoa para pessoa que ocorre através de gotículas e aerossóis expelidos por um indivíduo infectado, isto é, tosse e espirro principalmente, mas eventualmente mesmo falar ou cantar (8). A proximidade e a ventilação são fatores determinantes na transmissão. Uma revisão sistemática de 172 estudos demonstrou que o distanciamento físico de pelo menos 1 metro está associado a redução de infecção assim como o uso de máscaras (9). Outro estudo indicou que 1,6–3,0 metros é a distância social segura ao considerar a transmissão por aerossol de grandes gotículas e reduzir a densidade de ocupação de locais fechados associado a ventilação adequada pode diminuir significativamente a taxa de infecção (20–40%) (10). Outras formas de transmissão também foram relatadas. Evidências sugerem que transmissão vertical pode ocorrer mas é rara e parece estar associada à gravidade da infecção materna (11). Embora o SARS-CoV-2 tenha sido detectado em amostras não respiratórias (por exemplo, fezes, sangue e sêmen), nem a transmissão fecal-oral nem a transmissão sanguínea ou sexual parecem ser fontes significativas de infecção (8). Adicionalmente, alguns dados sugerem que pode ocorrer transmissão através do contato com objetos inanimados contaminados (12), embora isso seja bastante questionado pois é necessário um inóculo mínimo para causar infecção e os níveis de RNA viral que permanecem transitoriamente nas superfícies provavelmente não causam infecção (8).

Desde a detecção do SARS-CoV-2, novas variantes têm surgido e desafiado os cientistas devido ao acúmulo natural de mutações resultantes da replicação viral. Essas mutações podem resultar em aumento da transmissibilidade, potencial aumento na gravidade e diminuição da resposta a tratamentos e vacinas (13). Os primeiros casos surgiram inicialmente no Reino Unido e África do Sul (variantes Alpha e Beta, respectivamente) em dezembro de 2020, com aumento da transmissibilidade. A variante Delta, que surgiu na Índia em maio de 2021, foi associada a piores desfechos, incluindo necessidade de hospitalização, internação em CTI e morte (14). Já a variante Omicron, que se disseminou no final de 2021, foi associada a menor morbidade, incluindo

internação hospitalar e necessidade de suplementação de oxigênio, além de menor mortalidade (15).

Características clínicas e complicações da doença

O período de incubação médio da COVID-19 é de 6,5 dias, com a maioria dos casos ocorrendo aproximadamente quatro a cinco dias após a exposição; a variante Omicron parece ter o período de incubação ligeiramente mais curto que as demais, com média de 3 dias (16). O espectro clínico da COVID-19 abrange desde a ausência de sintomas até uma apresentação grave da doença. Os sintomas e gravidade são classificados em diferentes categorias. A infecção pode ser assintomática ou pré-sintomática, quando o teste é positivo para o vírus, mas não há sintomas relacionados à doença. Nos casos de doença leve, pode ocorrer febre, tosse, dor de garganta, dores musculares, náuseas, vômitos, diarreia e perda de paladar e olfato, no entanto não há evidência de anormalidades no exame de imagem do tórax nem dificuldade respiratória (17). Aproximadamente 80% dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 tem essa apresentação e não requerem intervenção médica ou hospitalização (18). A doença moderada é caracterizada pela presença de sinais de doença do trato respiratório inferior, mas mantendo uma saturação de oxigênio (SpO₂) igual ou superior a 94% em ar ambiente. Já na doença grave, o comprometimento pulmonar é superior a 50% causando dessaturação (SpO₂ inferior a 94%), taquipneia e até insuficiência respiratória com relação entre pressão arterial parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂) inferior a 300. Por fim, a doença crítica é definida pela presença de síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos (17).

É importante destacar que a gravidade da doença pode variar de acordo com a idade e estado de saúde do indivíduo, considerando doenças crônicas prévias, obesidade e afecções imunossupressoras (17). Em uma metanálise que avaliou 1.304.587 pacientes de 186 estudos, o risco absoluto de morte por COVID-19 aumentou em 14% para pacientes diabéticos e 12% em pacientes com obesidade. Para pacientes hipertensos e tabagistas o risco foi acrescido em 11% e 7% respectivamente. Esse estudo evidenciou ainda que essas

comorbidades contribuíram para quase 30% das mortes pela infecção (19). Do mesmo modo, em outra meta-análise pacientes obesos tiveram um risco 2,68 vezes maior de morrer de COVID-19 em comparação com pacientes não obesos (20). Idade avançada, imunossupressão, doença renal, doença pulmonar crônica, doença cardiovascular e diabetes foram fatores independentes associados à mortalidade intra-hospitalar em um estudo norte-americano (21). Similarmente, numa revisão sistemática e meta-análise com mais de 6 milhões de indivíduos, a mortalidade hospitalar foi associada a câncer, diabetes, doença renal, arritmia, doença isquêmica do coração, doença hepática e obesidade (22).

Diversas complicações da COVID-19 foram descritas. A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é a principal complicação da pneumonia na doença grave. A lesão pulmonar é causada por dano viral direto e uma resposta do hospedeiro que envolve reações trombóticas e inflamatórias no pulmão resultando em dano alveolar que evolui para edema intersticial (23). Relatos durante a fase inicial da pandemia sugerem que até 15% dos pacientes hospitalizados desenvolveram doença crítica que necessitou cuidados intensivos (24). Estudos mais recentes demonstraram uma prevalência de SDRA menor, de 3,6%, mas com alta taxa de mortalidade entre os pacientes acometidos por esta condição (25). Entre os pacientes hospitalizados, nos Estados Unidos, 12 a 24% necessitaram ser submetidos à ventilação mecânica (24,26). As infecções secundárias são pouco comuns em pacientes com COVID-19, sendo a taxa de coinfeções bacterianas (identificadas no momento do diagnóstico de COVID-19) menor que 10% (27,28). *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* foram os patógenos coinfectantes mais comuns (29).

Eventos tromboembólicos são comuns na infecção por SARS-CoV-2, particularmente em pacientes gravemente enfermos. A taxa de eventos tromboembólicos venosos foi estimada em aproximadamente 18% em pacientes críticos com insuficiência respiratória (30) e de cerca de 7% em pacientes internados na enfermaria (31), apesar da administração de trombo-profilaxia. Outras complicações trombóticas também foram relatadas, incluindo isquemia aguda de membros e acidente vascular cerebral (AVC) (32,33). O risco de AVC varia conforme a gravidade da COVID-19, sendo que pacientes com doença leve apresentam um risco inferior a 1%, enquanto pacientes graves podem ter um

risco de até 6% (34). Dentre as complicações neurológicas, a encefalopatia é frequente em pacientes graves, afetando cerca de um terço dos pacientes internados, e está associada a aumento da morbimortalidade, independentemente da gravidade da doença respiratória (35). Além disso a encefalopatia pode estar associada a outras condições neurológicas como encefalite, doenças neuromusculares, doenças desmielinizantes e acidente vascular cerebral (36).

Alguns pacientes com COVID-19 grave desenvolvem uma resposta inflamatória exacerbada, com febre persistente e marcadores inflamatórios elevados, achados que foram associados à doença crítica e fatal (37,38). Ademais, outras condições inflamatórias e mediadas por auto-anticorpos foram descritas como a síndrome de Guillain-Barré, que pode surgir 5 a 10 dias após os primeiros sintomas (39), e uma síndrome inflamatória multissistêmica semelhante à doença de Kawasaki em crianças e adolescentes (40).

A infecção por coronavírus também pode causar uma ampla variedade de manifestações clínicas cardíacas. Enquanto alguns não apresentam evidência de doença cardíaca, outros podem ser assintomáticos e exibir alterações em testes cardíacos (como elevação da troponina sérica, arritmias cardíacas e anormalidades na imagem cardíaca) e alguns apresentam doença cardíaca sintomática. As complicações mais comuns incluem injúria miocárdica, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e arritmias cardíacas, incluindo parada cardíaca. Os desfechos são piores em pacientes com doença cardiovascular preexistente (doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular), com fatores de risco cardiovascular (por exemplo, sexo masculino, idade avançada, hipertensão, diabetes e obesidade) e outras comorbidades como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal crônica e neoplasias (41).

A injúria miocárdica, inferida a partir de elevações nos níveis da troponina, é comum entre pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo associada a condições clínicas que incluem miocardite, cardiomiopatia de estresse e infarto do miocárdio. A incidência varia amplamente nos estudos, de 8 a 62% dos casos, em parte devido a diferentes definições usadas, populações estudadas, tipos de troponina e limiares utilizados (42). De acordo com a Quarta Definição Universal

de Infarto Miocárdio, injúria miocárdica (aguda ou crônica) é definida como concentrações de troponina cardíaca acima do percentil 99 (43). De forma geral, é necessário classificar esses pacientes em uma das seguintes categorias: 1) injúria miocárdica crônica; 2) injúria miocárdica não isquêmica; 3) infarto do miocárdio (IAM). Pacientes com incremento da troponina seriada menor que 20% são classificados como portadores de injúria crônica, relacionado a condições cardiovasculares e doença renal crônica pré-existentes. Já em pacientes com maiores elevações do marcador, existem diversos mecanismos que podem levar à injúria miocárdica não isquêmica. Entre as causas cardíacas mais comuns estão a miocardite, cardiomiopatia induzida por estresse e insuficiência cardíaca aguda. A lesão direta pelo SARS-CoV-2 também pode causar dano miocárdico através dos receptores ACE2 que estão presentes no músculo cardíaco e são porta de entrada para o vírus. Além disso, pacientes criticamente doentes, com embolia pulmonar e sepse também podem apresentar níveis elevados de troponina sem isquemia evidente. No infarto do miocárdio além da elevação da troponina acima do percentil 99, há alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia ou evidência de isquemia em exame de imagem associado a oclusão coronariana na angiografia (IAM tipo 1) ou a desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio (IAM tipo 2) (42).

No início da pandemia foi verificado uma queda na incidência de hospitalização por infarto agudo do miocárdico na ordem de 40 a 50%, quando comparado o período de fevereiro e março de 2020 com o mesmo período de 2019 (44,45), decréscimo que não pode ser explicado pela variação sazonal e possivelmente se deu pelo medo dos pacientes se infectarem e por uma redistribuição dos cuidados de saúde. Porém, estudos demonstram que a infecção por coronavírus aumenta o risco de IAM. Em uma coorte com mais de 86 mil pacientes na Suécia, indivíduos com COVID-19 tiveram 3 vezes mais chances de apresentar infarto agudo do miocárdio em comparação com aqueles sem a infecção (Odds Ratio 3,41) e a razão de taxa de incidências foi de 2,89 na primeira semana e de 2,53 na segunda semana, sendo que infecção por SARS-CoV2 foi identificado como um fator de risco independente (46). Nesse mesmo sentido, numa série de casos autocontrolados dinamarquesa com mais de 5 mil

pacientes, a incidência de IAM foi 5 vezes maior durante os 14 dias após o diagnóstico de COVID-19 em comparação com o intervalo de controle (47).

Com apresentação clínica muito semelhante ao infarto do miocárdio, a cardiomiopatia induzida por estresse, chamada também de síndrome de Takotsubo, distingue-se pela disfunção ventricular segmentar aguda em uma distribuição não coronariana e angiografia com ausência de obstrução (48). A incidência dessa patologia aumentou significativamente durante a pandemia de COVID-19 tanto na população em geral quanto nos pacientes infectados. Um estudo americano demonstrou uma incidência de 7,8% em comparação com incidências pré-pandêmicas de 1,5% a 1,8% (49). Apesar desses dados não terem relação direta com a infecção por coronavírus, é provável que o aumento de casos esteja associado ao sofrimento psicológico, social e econômico causado pela pandemia. Adicionalmente, estudos mostram que pacientes com COVID-19 também podem desenvolver cardiomiopatia induzida por estresse, conforme demonstrado por um trabalho do Mount Sinai Hospital que encontrou características consistentes com essa síndrome em 4,2% dos pacientes avaliados (50). Em outra pesquisa que utilizou a ecocardiografia para avaliar implicações cardiovasculares do vírus em 1216 pacientes positivos para COVID-19, 2% dos pacientes apresentavam diagnóstico concomitante de cardiomiopatia induzida por estresse (51).

Outra complicação possível é a miocardite e, embora vários relatos de casos de COVID-19 tenham apresentado achados consistentes com suspeita clínica dessa enfermidade (52,53), é uma complicação cardiovascular rara do COVID-19. Numa coorte retrospectiva de 23 hospitais nos Estados Unidos e na Europa com mais de 55 mil pacientes, a prevalência de miocardite entre pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de 2,4 em 1000 pacientes (54). Corroborando esse achado, em outra coorte retrospectiva de aproximadamente 200 mil pacientes, a incidência de miocardite e pericardite foi de 0,0046% e 0,0088%, respectivamente (55).

Na maioria dos casos de COVID-19, os pacientes não apresentam sinais ou sintomas de arritmias ou doença do sistema de condução, embora possam apresentar taquicardia relacionada à febre, dor ou dispneia. Um estudo mostrou que palpitações pode ser um sintoma na apresentação da doença em mais de

7% dos pacientes com infecção por coronavírus (56) e pacientes gravemente enfermos parecem ser mais acometidos. A ocorrência de arritmias em pacientes com COVID-19 hospitalizados na enfermaria foi de 7%, enquanto em pacientes críticos foi de 44%, como demonstrou um trabalho chinês (57). Adicionalmente, num estudo que avaliou eletrocardiogramas e telemetrias de pacientes internados por infecção por coronavírus, taquiarritmia atrial nova foi identificada em 16,5% dos pacientes, sendo fibrilação atrial e flutter atrial o tipo mais frequente. Todos os pacientes que apresentaram arritmia estavam internados na unidade de cuidados intensivos (CTI), nenhum paciente internado na enfermaria apresentou arritmia (58). Similarmente, em uma meta-análise de 26 estudos, a incidência de arritmias foi de 16% (59). A presença de arritmias nesses pacientes pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo isquemia miocárdica, resposta imune anormal do hospedeiro, hipóxia, anormalidades eletrolíticas, uso de medicamentos pró-arrítmicos ou prolongadores do intervalo QT, bem como condições cardíacas subjacentes, tais como insuficiência cardíaca congestiva, síndromes de arritmia hereditárias ou doenças cardíacas congênitas (60,61).

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada o estágio final de diversas doenças cardíacas e um importante fator de morbimortalidade. O conhecimento prévio de outras infecções do trato respiratório, como influenza, já demonstrou o potencial de uma infecção desencadear descompensação em pacientes com IC (62). Em um estudo com 3080 pacientes internados por COVID na Espanha, pacientes com história prévia de IC eram mais propensos a apresentarem sinais de insuficiência cardíaca aguda e apresentaram taxas de mortalidade mais altas (48,7% vs. 19,0%) quando comparados com pacientes sem a doença (63). Da mesma maneira, num estudo com 6439 pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2, IC foi associada com piores desfechos como maior tempo de internação, aumento do risco de ventilação mecânica e maior mortalidade (40% vs. 24.9%) (64). Já o diagnóstico de insuficiência cardíaca nova foi reportado em 2,5% dos pacientes internados por coronavírus (63), em outro estudo essa incidência foi de 0,6% e cerca de um quinto não apresentavam fatores de risco para doença cardiovascular (65).

Assim, pacientes com COVID-19 que apresentam complicações, especialmente cardiovasculares, tem piores desfechos clínicos. A lesão

miocárdica está significativamente associada ao desfecho fatal da COVID-19, enquanto o prognóstico de pacientes com doença cardiovascular subjacente, mas sem lesão miocárdica, é relativamente favorável (66). Numa meta-análise que incluiu 49 estudos, história de doença cardiovascular e desenvolvimento de injúria miocárdica aguda se associaram ao desfecho composto de óbito, infecção grave por COVID-19, internação em UTI e/ou uso de ventilação mecânica (OR de 3,15 e 10,58 respectivamente) (67). Em um registro norte-americano de infarto agudo do miocárdio com supra-desnívelamento de ST, 36% dos pacientes com COVID-19 evoluíram com morte intra-hospitalar, AVC, IAM ou necessidade de revascularização não planejada versus 5% no grupo controle sem a infecção viral (68). Da mesma forma, nos pacientes falecidos com COVID-19, a taxa de incidência combinada de IAM e arritmia foi de 56% e 47,5%, respectivamente (59). A troponina é um marcador prognóstico robusto para avaliar as complicações cardíacas da COVID-19 dado que existe clara associação entre injúria miocárdica e desfechos negativos. Ademais, é importante ressaltar que a relação entre as concentrações de troponina e os desfechos é contínua, ou seja, quanto mais elevadas as concentrações, maior será o risco de mortalidade (42).

Tratamentos

Diversos tratamentos para a infecção por coronavírus foram propostos, como fluvoxamina, ivermectina e hidroxicloroquina, e não mostraram melhora de desfechos (69–71). Atualmente, a recomendação para pacientes ambulatoriais com doença leve consiste em tratamento sintomático (antipiréticos, analgésicos e antitussígenos) para todos, além de terapia específica para COVID-19 em adultos sintomáticos com COVID-19 leve a moderado (isto é, sem hipóxia) e que apresentam risco aumentado de progressão para doença grave. Esse risco pode ser determinado com base na idade avançada (≥ 65 anos), estado imunológico, histórico de vacinação contra COVID-19 e comorbidades associadas. O manejo dos pacientes não hospitalizados também inclui medidas para reduzir o risco de transmissão de SARS-CoV-2 como isolamento domiciliar e aconselhamento sobre quando entrar em contato com um profissional de saúde. A terapia específica constitui-se em antivirais como nirmatrelvir-ritonavir, remdesivir e molnupiravir (17).

O nirmatrelvir bloqueia a atividade da protease SARS-CoV-2 Mpro, uma enzima necessária para a replicação viral e a coadministração com ritonavir retarda o metabolismo do nirmatrelvir, permanecendo ativo e em concentrações mais altas por mais tempo (72). A medicação, que é administrada via oral, demonstrou reduzir 89% o risco de progressão para doença grave, incluindo hospitalização e morte em pacientes de alto risco não hospitalizados, não vacinados, dentro de 5 dias após o início dos sintomas (73). Deve ser administrada a cada 12 horas por 5 dias na dose de 300 mg de nirmatrelvir com 100 mg de ritonavir (17). Os eventos adversos mais comuns foram disgeusia, diarreia, hipertensão e mialgia (73). Por ser inibidor do citocromo P450 3A4 e um inibidor da glicoproteína P, o ritonavir pode aumentar a concentração de algumas drogas incrementando o potencial de toxicidade de medicações como amiodarona, apixabana, rivaroxabana, carbamazepina, fenitoína e tacrolimo, entre outras (72).

Quando o nirmatrelvir-ritonavir não é clinicamente apropriado, devido a interações medicamentosas significativas por exemplo, o remdesivir é a opção terapêutica indicada (17). Originalmente desenvolvido para tratar infecções pelo vírus Ebola (74) é um pró-fármaco nucleotídeo que atua como análogo da adenosina trifosfato e se liga à RNA polimerase inibindo a replicação viral (75). O remdesivir foi associado a uma redução de 5 dias no tempo de recuperação em adultos hospitalizados com COVID-19 (76) e entre os pacientes não hospitalizados com alto risco de progressão da doença, reduziu o risco de internação ou morte em 87% (77). A FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso da medicação intravenosa para o tratamento da COVID-19 em adultos e pacientes pediátricos com pelo menos 28 dias de idade e peso de pelo menos 3 kg. Para pacientes com doença leve a moderada que não estão hospitalizados, a medicação deve ser administrada por um período de 3 dias. Já para pacientes hospitalizados, o tratamento com remdesivir deve ser administrado por 5 dias (17).

Com benefício modesto em relação às outras opções terapêuticas já citadas, o molnupiravir é um pró-fármaco oral de um ribonucleosídeo com atividade antiviral contra SARS-CoV-2 (72). A droga diminuiu a taxa de internação ou morte em 31% em adultos não hospitalizados, não vacinados e

com alto risco de desenvolvimento da doença grave (78). As recomendações atuais são para o uso de molnupiravir como uma terapia alternativa quando nirmatrelvir-ritonavir e remdesivir não estão disponíveis ou não são clinicamente apropriados, embora as diferentes opções de tratamento para COVID-19 não tenham sido comparadas diretamente em ensaios clínicos (17). O molnupiravir tem um perfil de eventos adversos bem tolerado, apesar do risco teórico mutagênico, e, assim como o nirmatrelvir-ritonavir, deve ser iniciado dentro de 5 dias após o início dos sintomas e administrado por 5 dias (72).

Em relação aos corticosteroides sistêmicos, um ensaio clínico com 6.425 pacientes comparou dexametasona oral ou intravenosa com tratamento de suporte habitual e a medicação não mostrou benefício em relação a mortalidade entre pacientes hospitalizados com COVID-19 que não necessitaram de oxigênio suplementar (79). Assim, as diretrizes atuais não recomendam o uso para tratamento pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve a moderado que não requerem hospitalização ou oxigênio suplementar. Também não são recomendados cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, ivermetina, suplementação de vitamina C, vitamina D e zinco (17).

Em caso de doença moderada que requer hospitalização, remdesivir isoladamente é o tratamento de escolha se não houver necessidade de suporte de oxigênio, sendo administrado por 5 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro. Para pacientes com COVID-19 que requerem oxigênio, o que caracteriza a forma grave, está indicado remdesivir associado a dexametasona, ou outro corticosteroide em dose equivalente se a dexametasona não estiver disponível (17). Em um estudo canadense com 1282 pacientes de 52 hospitais, o remdesivir reduziu significativamente a necessidade de ventilação mecânica no subgrupo de pacientes que não precisavam desse suporte na randomização, quando comparado com o tratamento padrão (80). Se o remdesivir não estiver disponível, a dexametasona também pode ser utilizada isoladamente, como demonstrado no estudo RECOVERY que evidenciou menor mortalidade em pacientes que necessitaram de suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica (79).

De acordo com alguns estudos, acrescentar um segundo imunomodulador a dexametasona pode trazer benefícios para pacientes com

demanda incremental de oxigênio e inflamação sistêmica (81,82). O tocilizumab é anticorpo monoclonal humanizado que atua bloqueando os receptores de interleucina 6 (IL-6), usado inicialmente para artrite reumatoide. O benefício foi demonstrado em um trabalho com 4116 pacientes internados por COVID-19 com hipóxia e inflamação sistêmica, no qual a droga foi associada a maior probabilidade de alta hospitalar (57% vs. 50%), menor necessidade de ventilação mecânica (35% vs. 42%) e redução significativa na mortalidade em comparação com o tratamento usual (razão de taxa de 0,85) (81). Já o baricitinib é um inibidor seletivo da janus quinase (JAK1/JAK2) com atividade anti-inflamatória conhecida em pacientes com doenças autoimunes que mostrou atividade contra quinases humanas associadas a propagação viral do SARS-CoV-2. Em um ensaio clínico randomizado com 1525 pacientes de 12 países, baricitinib associado ao tratamento padrão (incluindo dexametasona) demonstrou uma redução relativa de 38,2% de mortalidade, embora não tenha havido decréscimo significativo na progressão da doença em geral (82). Como não há estudos que comparam diretamente baricitinibe e tocilizumabe, não há evidências suficientes para recomendar um medicamento em detrimento do outro (17).

A hipercoagulabilidade associada a COVID-19 está relacionada a estase por imobilização em pacientes internados, lesão endotelial (83) e aumento de fatores pró-trombóticos circulantes (84), fatores que compõe a Tríade de Virchow. Desse modo, a trombotoprofilaxia com heparina está indicada para todos os pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus, a menos que haja contraindicação (17). Em um estudo com 465 pacientes hospitalizados não houve diferença entre heparina em dose profilática e terapêutica em relação a internação na UTI e início de ventilação mecânica não invasiva (VNI) ou ventilação mecânica, mas a dose terapêutica de heparina reduziu a mortalidade em 28 dias (85). Assim, recomenda-se heparina em dose terapêutica para pacientes não gestantes internados na enfermaria com níveis de D-dímero acima do limite superior da normalidade que requerem oxigênio suplementar e que não apresentem risco aumentado de sangramento (17). Já para pacientes criticamente enfermos, está indicado dose profilática de heparina, considerando um estudo com 562 pacientes admitidos na UTI com COVID-19 que comparou

doses intermediárias de anticoagulação com doses profiláticas e não houve diferença na incidência de trombose arterial, tromboembolismo venoso, necessidade de ECMO ou mortalidade (86). Corroborando este achado, outro estudo que comparou anticoagulação com trombopprofilaxia em 1.098 pacientes internados na UTI precisou ser interrompido pois não resultou em maior probabilidade de sobrevivência ou em maior número de dias livres de suporte cardiovascular ou respiratório (87).

Vacinas

A primeira dose da vacina contra o SARS-COV2 foi aplicada em 08 de dezembro de 2020 no Reino Unido e o advento dos imunizantes mudou o curso da pandemia no mundo. Um estudo que avaliou o impacto do primeiro ano de vacinação estimou que as vacinas evitaram 19,8 milhões de mortes por COVID-19, o que representa uma redução de 63% no total de mortes no mundo (88). No Brasil há cinco vacinas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo três administradas amplamente atualmente. Essas vacinas foram desenvolvidas pela Pfizer-BioNTech, Johnson & Johnson e Oxford-Astrazeneca (89).

A vacina Pfizer-BioNTech contém um mRNA modificado que codifica a glicoproteína spike SARS-CoV-2 provocando anticorpos neutralizantes e respostas imunes celulares ao antígeno S, que protege contra a doença de COVID-19 (90). Atualmente estão disponíveis as formulações monovalente e bivalente (Original and Omicron). A eficácia da vacina foi avaliada em uma população de cerca de 6,5 milhões de pessoas com idade a partir dos 16 anos e demonstrou prevenir infecções em 95,3% dos vacinados. Também foi eficaz na ordem de 97,2% para prevenção de hospitalizações, 97,5% para internações em UTI e 96,7% eficaz na prevenção da morte (91). A vacina Janssen, produzida pela Johnson & Johnson, usa um vetor de adenovírus humano tipo 26 para expressar o antígeno de pico SARS-CoV-2. O adenovírus tipo 26 é incapaz de se replicar em humanos, tornando-o seguro para fornecer material genético que codifica o antígeno *spike* (S) em células humanas. Isso leva à produção de anticorpos protetores contra o antígeno S, que é responsável pela proteção

imunológica oferecida pela vacinação (90). Na análise de fase III, a vacina demonstrou eficácia de 66,9% na prevenção de doença moderada a grave e eficácia superior a 85% contra doença crítica grave (92). Em um estudo com mais de 39.000 indivíduos, dose única da vacina conferiu 52,9% de proteção contra COVID-19 moderado a grave e a proteção variava de acordo com a variante, tendo maior eficácia contra a variante beta (93). A vacina Oxford-AstraZeneca também utiliza um adenovírus como vetor, mas de chimpanzé. O vetor codifica uma proteína semelhante a proteína *spike* para gerar uma resposta imune contra ele (94). Na análise de eficácia primária interina com 11.636 pacientes, incluindo brasileiros, a eficácia de duas doses da vacina foi de 70,4% (95). Do mesmo modo, no estudo de fase III com mais de 32.000 indivíduos, a eficácia geral da vacina foi de 74% e em participantes com idade a partir de 65 anos foi de 83,5% (96). Adicionalmente, em um trabalho inglês com mais de 627 mil indivíduos que foram vacinados com as vacinas Pfizer-BioNTech ou Oxford-AstraZeneca, reduções importantes no risco de infecção foram observadas a partir de 12 dias após a primeira dose, resultando em até 70% menos risco de infecção após 45–59 dias da vacinação (97).

Uma vez estabelecida a eficácia, a segurança e efeitos adversos das vacinas são uma questão importante no desenvolvimento de novos imunizantes. Eventos adversos locais e sistêmicos são relativamente comuns, a maioria leve e com resolução em 1 ou 2 dias (17). Miocardite e pericardite foram relatadas após a administração de vacinas mRNA (98), como Pfizer-BioNTech e Moderna, esta última não disponível no Brasil. São mais comuns em homens jovens, principalmente após a segunda dose e a taxa estimada de miocardite/pericardite foi de 12,6 casos por milhão de doses de vacina de mRNA de segunda dose entre indivíduos de 12 a 39 anos de idade (98). As vacinas de vetores adenovirais, isto é, Janssen e Oxford-AstraZeneca, foram associadas a um risco muito baixo de tipos incomuns de trombose, principalmente trombose venosa cerebral, associados à trombocitopenia (99,100). Vários desses casos se relacionaram com autoanticorpos contra o antígeno do fator plaquetário 4 (PF4), semelhantemente a trombocitopenia autoimune induzida por heparina (HIT) (101), aqui chamada de trombocitopenia trombótica imune associada à vacina (102). A incidência estimada varia de 1 caso para 26.000 doses a 1 caso para

127.000 doses da vacina Oxford-AstraZeneca e de 1 caso por 500.000 doses da vacina Janssen (100). A síndrome de Guillain-Barré, embora possa ocorrer cerca de 2 semanas após a aplicação da vacina Janssen geralmente em homens com mais de 50 anos, é uma complicação rara (103). Apesar dos relatos de eventos adversos pós-vacina, a incidência é baixa e a avaliação risco-benefício da vacinação contra COVID-19 mostra-se favorável para todos os grupos de idade e sexo (17).

Embora as vacinas tenham alta eficácia, algumas pessoas ainda contraem o coronavírus mesmo após a vacinação. Em um estudo de caso-controle prospectivo fragilidade em idosos e pobreza foram associados à infecção pós-vacinal, já indivíduos sem obesidade tiveram menor chance de infecção. Em relação ao perfil da doença pós-vacina, participantes vacinados parecem mais propensos a apresentarem infecção oligossintomática (104). Em outro estudo que buscava comparar as características clínicas, o curso da doença e os resultados da pneumonia crítica por COVID-19 em pacientes hospitalizados durante a última onda da pandemia e antes do início da campanha de vacinação, foi demonstrado que além de as vacinas terem reduzido drasticamente as internações, os pacientes vacinados eram mais idosos e com mais comorbidades (105). Assim, o perfil dos pacientes hospitalizados parece ter mudado ao longo da pandemia provavelmente devido a vacinação, o advento dos tratamentos específicos e surgimento de novas variantes.

Síndrome Pós-COVID e Qualidade de Vida

Estimativas apontam que aproximadamente 757 milhões de pessoas se recuperaram da infecção aguda por COVID-19 (7), no entanto alguns pacientes podem experimentar efeitos a longo prazo de sua infecção, conhecidos como COVID Longa ou Síndrome Pós-COVID. Assim, a OMS definiu a “Condição Pós-COVID-19” como presença de sintomas que surgem geralmente 3 meses após a infecção aguda por SARS-CoV-2, provável ou confirmada, com duração de pelo menos 2 meses e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo. Os sintomas comuns incluem fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva, entre outros. Esses sintomas podem ser novos, após a recuperação inicial de

um episódio agudo de COVID-19, ou persistir desde a doença inicial (106). Numa revisão sistemática do Centro Europeu para Controle e Prevenção de Doenças, que incluiu 61 estudos de 15 países, os principais sintomas eram fadiga, falta de ar, depressão, dor de cabeça e tontura e a prevalência geral foi de 51%, no entanto houve heterogeneidade entre os estudos e muitos não tinham grupos de controle (107). Em uma meta-análise de 41 estudos a prevalência global de COVID longa foi estimada em 43%, sendo 34% em pacientes não hospitalizados e 54% em pacientes que necessitaram de internação (108). Já num estudo britânico com 606.434 indivíduos, a prevalência de sintomas persistentes foi estimada entre 37,7 e 21,6% (109). Os sintomas foram mais prevalentes entre os pacientes que estiveram hospitalizados, indicando que o risco de síndrome pós-COVID-19 possivelmente é maior entre os indivíduos com doença mais grave (107). A chance de COVID longa também difere de acordo com a variante causadora da doença, sendo maior para variante delta em comparação com a omicron (110).

As sequelas pulmonares se manifestam através de fadiga e dispneia, que podem ser explicadas por dano alveolar e dano vascular pulmonar podendo levar a fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar, embora pacientes sem lesão pulmonar também possam relatar dispneia. A fadiga persistente é um sintoma frequente na COVID longa e tem causas multifatoriais, como distúrbios do sistema nervoso autônomo e disfunção mitocondrial muscular. Fatores psicológicos e ambientais também podem contribuir para sua ocorrência (111). Os fatores de risco para desenvolvimento de manifestações pulmonares de COVID-19 pós-agudo são sexo masculino, idade avançada, tabagismo, doença grave, necessidade de internação e de CTI e D-dímeros elevados (112).

Anormalidades cardíacas persistentes podem ser causadas por lesões miocárdicas durante a infecção aguda, distúrbios microvasculares induzidos pelo vírus ou inflamação miocárdica. A inflamação prolongada pode levar à remodelação estrutural do coração e à ativação da via da fibrose, resultando em insuficiência cardíaca ou arritmia. Queixas cardiovasculares também podem resultar de distúrbios do sistema nervoso autônomo, como a síndrome de taquicardia ortostática postural que pode ser causada por disfunção mediada por vírus ou autoimune dos receptores intratorácicos e do tronco cerebral (111). O

risco de sequelas cardiovasculares está associado a histórico de troponina elevada, pneumonia, gravidade da doença e alta carga viral (112).

Sintomas neurológicos persistentes podem ocorrer devido a complicações agudas da COVID-19 como encefalite, AVC, delirium e mais raramente síndrome de Guillain-Barret. Comprometimento neurocognitivo, distúrbios de saúde mental, cefaleia e disfunção olfativa/gustativa parecem ter uma fisiopatologia diferente que envolve neuroinflamação persistente (111). O risco de algumas doenças neurológicas (como por exemplo transtornos psicóticos, epilepsia ou convulsões, déficit cognitivo e demência) e psiquiátricas pode persistir por até 2 anos após a infecção aguda por coronavírus, como foi demonstrado numa análise de estudos de coorte com mais de 1.200.000 indivíduos. Neste mesmo estudo, o surgimento da variante delta conferiu um maior risco de déficit cognitivo, epilepsia ou convulsões, e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, o que não ocorreu com o advento da variante omicron (113).

A qualidade de vida é um conceito subjetivo, que leva em conta diversos aspectos da vida do paciente, proveniente da perspectiva dele próprio e utilizada como desfecho para avaliar o impacto de doenças crônicas na vida dos pacientes afetados e como medida de custo-efetividade em políticas públicas (114–116). Considerada uma medida confiável e que oferece resultados importantes para além dos convencionais morbidade e mortalidade, existem diversos instrumentos para avaliar a qualidade de vida relacionada a saúde (116,117). O questionário de cinco dimensões EuroQol (EQ-5D) fornece uma medida genérica de estado de saúde e também é apropriada para análises econômicas, por ser considerado um instrumento para avaliação das preferências da população por determinados estados de saúde. A versão EQ-5D3L compreende uma descrição com cinco dimensões de qualidade relacionada à saúde de vida (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão), cada uma com três níveis de gravidade (118). Em populações com afecções persistentes, incluindo sobreviventes de doenças infecciosas como H1N1, a avaliação da qualidade de vida frequentemente está reduzida (119).

Sabe-se que longos períodos de restrição de movimento e a própria internação podem reduzir a capacidade física, especialmente em idosos

(120,121), e, considerando as implicações agudas e persistentes da COVID-19, pode-se presumir que a infecção por coronavírus tenha impacto na funcionalidade e na qualidade de vida dos sobreviventes. Desse modo, em uma coorte de 1733 pacientes sobreviventes de COVID-19 moderado a grave, acompanhados por 6 meses após a infecção aguda, a qualidade de vida, avaliada pelo escore EQ-5D-5L, mostrou que os pacientes que necessitaram de maior suporte de oxigênio (cânula nasal de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica e oxigenação por membrana extracorpórea) tiveram mais problemas de mobilidade, dor e ansiedade ou depressão do que pacientes hospitalizados que não necessitaram de O₂ suplementar (122). Ademais, uma revisão sistemática de 35 estudos evidenciou que a capacidade de realizar atividades da vida diária, a funcionalidade e a qualidade de vida mostraram-se reduzidas até 6 meses após a doença aguda em pacientes sobreviventes de COVID-19 (123), isso é importante porque níveis baixos de desempenho físico estão sabidamente associados a risco aumentado de mortalidade na população em geral (124,125). Os fatores relacionados à não recuperação 6 meses após alta hospitalar numa coorte britânica de 1077 indivíduos foram sexo feminino, idade entre 40 e 69 anos, duas ou mais comorbidades e doença aguda grave (126).

As vacinas, além de terem efeito na prevenção da doença aguda, também podem ter efeitos protetores em casos de síndrome pós-COVID. Uma revisão sistemática demonstrou redução na incidência dessa condição de acordo com o número de doses da vacina. A chance de desenvolver sintomas persistentes foi até 4 vezes menor (OR 0,25 a 1,0) com duas doses da vacina e 6 vezes menor com três doses (127). Similarmente, em outra revisão sistemática a vacinação com duas doses foi associada a menor risco de COVID longa em comparação com nenhuma dose (OR 0,64) (128).

Justificativa

Os sintomas persistentes de COVID-19 podem acometer aproximadamente 30% dos indivíduos que se infectaram com o coronavírus, o que significa que atualmente mais de 200 milhões de pessoas podem ser afetadas pela síndrome pós-COVID com impacto deletério substancial na vida social, profissional e na qualidade de vida desses indivíduos. A avaliação da qualidade de vida é fundamental para orientar intervenções em saúde pública, auxiliar na tomada de decisões clínicas a partir de uma visão centrada no paciente e, ao depreender os determinantes da qualidade de vida, desenvolver estratégias de prevenção.

A vacinação, os tratamentos específicos e novas variantes modificaram o perfil dos pacientes hospitalizados pelo coronavírus. Contudo, são escassos os dados brasileiros disponíveis em relação ao impacto na qualidade de vida em diferentes períodos da pandemia.

Objetivos

Principal

Avaliar a qualidade de vida (instrumento de qualidade de vida EQ-5D) 3 meses após internação por SARS-CoV2 moderado a grave e comparar o perfil dos pacientes hospitalizados em dois períodos da pandemia.

Secundários

- Descrição das características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes que precisaram ser hospitalizados em duas fases distintas da pandemia;
- Avaliar a taxa de rehospitalização e mortalidade em um período de 3 meses após a alta hospitalar em dois períodos da pandemia;
- Analisar preditores associados a pior qualidade de vida;
- Aferir a qualidade de vida 3 meses após a alta hospitalar em pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca;
- Avaliar mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular 3 meses após a hospitalização em pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca.

Referências

1. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* dezembro de 2005;69(4):635–64.
2. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* maio de 2020;109.
3. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 20 de fevereiro de 2020;382(8):760–2.
4. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* janeiro de 2022;23(1):3–20.
5. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* março de 2021;19(3):155–70.
6. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/director-general/2020-03-11-media-briefing-covid-19>. março de 2020;
7. World Health Organization. <https://covid19.who.int/>. 2023 [citado 1º de maio de 2023]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
8. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* janeiro de 2021;174(1):69–79.
9. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* junho de 2020;395(10242):1973–87.
10. Sun C, Zhai Z. The efficacy of social distance and ventilation effectiveness in preventing COVID-19 transmission. *Sustain Cities Soc.* novembro de 2020;62.
11. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: Living systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 2022;
12. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. Covid-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* fevereiro de 2021;13(2).
13. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-

CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med*. 31 de dezembro de 2022;54(1):524–40.

14. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. abril de 2022;54:46–57.
15. Wrenn JO, Pakala SB, Vestal G, Shilts MH, Brown HM, Bowen SM, et al. COVID-19 severity from Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(5):832–6.
16. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. agosto de 2022;5(8):e2228008–e2228008.
17. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
18. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. junho de 2020;69(24):759–65.
19. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. outubro de 2021;11(10):e052777.
20. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. *Metabolism*. abril de 2021;117:154373.
21. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 4 de maio de 2021;72(9):e206–14.
22. Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev*. 31 de dezembro de 2022;31(166):220098.
23. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. outubro de 2021;37(4):749–76.
24. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and

Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. maio de 2020;323(20):2052–9.

25. Gujski M, Jankowski M, Rabczenko D, Goryński P, Juszczuk G. The Prevalence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19—A Study Based on Data from the Polish National Hospital Register. *Viruses*. janeiro de 2022;14(1).
26. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. junho de 2020;395(10239):1763–70.
27. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol*. outubro de 2021;29(10):930–41.
28. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and metaanalysis. *PLOS ONE*. maio de 2021;16(5 May).
29. Singh V, Upadhyay P, Reddy J, Granger J. SARS-CoV-2 respiratory co-infections: Incidence of viral and bacterial co-pathogens. *Int J Infect Dis*. abril de 2021;105:617–20.
30. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. junho de 2020;46(6):1089–98.
31. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. julho de 2020;191:9–14.
32. Topcu AC, Ozturk-Altunyurt G, Akman D, Batirel A, Demirhan R. Acute Limb Ischemia in Hospitalized COVID-19 Patients. *Ann Vasc Surg*. julho de 2021;74:88–94.
33. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021;905–12.
34. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. junho de 2020;77(6):683–90.
35. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. novembro de 2020;7(11):2221–30.

36. Hassett CE, Gedansky A, Migdady I, Bhimraj A, Uchino K, Cho SM. Neurologic complications of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. dezembro de 2020;87(12):729–34.
37. Silva MJA, Rodrigues YC, Lima KVB, Lima LNGC. Innate immunity to SARS-CoV-2 infection: a review. *Epidemiol Infect*. 2022;150:e142.
38. Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microb Pathog*. abril de 2021;153:104799.
39. Trujillo Gittermann LM, Feris SNV, Von Oetinger Giacoman A. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults: a systematic review. *Neurol Engl Ed*. outubro de 2020;35(9):646–54.
40. Toraih EA, Hussein MH, Elshazli RM, Kline A, Munshi R, Sultana N, et al. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. *World J Pediatr*. abril de 2021;17(2):141–51.
41. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(8):1214–36.
42. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. setembro de 2020;76(10):1244–58.
43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. novembro de 2018;138(20):e618–51.
44. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. junho de 2020;41(22):2083–8.
45. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *The Lancet*. agosto de 2020;396(10248):381–9.
46. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *The Lancet*. agosto de 2021;398(10300):599–607.
47. Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen MCH, Skaarup KG, Jensen JUS, et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. novembro de 2020;142(21):2080–2.
48. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation*. março de 2022;145(13):1002–19.

49. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. julho de 2020;3(7).
50. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VY, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. agosto de 2020;76(5):628–9.
51. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. setembro de 2020;21(9):949–58.
52. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. maio de 2020;41(19):1859–1859.
53. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. julho de 2020;5(7):819–24.
54. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, Hendren NS, Grodin JL, Cannistraci CV, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. abril de 2022;145(15):1123–39.
55. Tuvali O, Tshori S, Derazne E, Hannuna RR, Afek A, Haberman D, et al. The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients—A Large Population-Based Study. *J Clin Med*. abril de 2022;11(8).
56. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. maio de 2020;133(9):1025–31.
57. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. março de 2020;323(11):1061–9.
58. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, McElwee SK, Russell DW, Maddox WR, et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. setembro de 2020;6(9):1189–90.
59. Jafari-Oori M, Moradian ST, Ebadi A, jafari M, Dehi M. Incidence of cardiac complications following COVID-19 infection: An umbrella meta-analysis study. *Heart Lung*. março de 2022;52:136–45.
60. Varney JA, Dong VS, Tsao T, Sabir MS, Rivera AT, Ghula S, et al. COVID-19 and arrhythmia: An overview. *J Cardiol*. abril de 2022;79(4):468–75.
61. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, et al. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol*. setembro de 2020;6(9):1193–204.

62. Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, Kolte D, Khera S, Bhatt DL, et al. Effect of Influenza on Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* fevereiro de 2019;7(2):112–7.
63. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta AM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* dezembro de 2020;22(12):2205–15.
64. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* novembro de 2020;76(20):2334–48.
65. Alvarez-Garcia J, Jaladanki S, Rivas-Lasarte M, Cagliostro M, Gupta A, Joshi A, et al. New Heart Failure Diagnoses Among Patients Hospitalized for COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* maio de 2021;77(17):2260–2.
66. 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). *JAMA Cardiol.* julho de 2020;5(7):811–8.
67. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* outubro de 2020;50(10).
68. Garcia S, Dehghani P, Grines C, Davidson L, Nayak KR, Saw J, et al. Initial Findings From the North American COVID-19 Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol.* abril de 2021;77(16):1994–2003.
69. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med.* agosto de 2022;387(7):599–610.
70. Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* maio de 2022;386(18):1721–31.
71. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* dezembro de 2021;73(11):E4073–81.
72. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral Coronavirus Disease 2019 Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janeiro de 2023;76(1):165–71.
73. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* abril de 2022;386(15):1397–408.

74. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. dezembro de 2019;381(24):2293–303.
75. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. março de 2016;531(7594):381–5.
76. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. novembro de 2020;383(19):1813–26.
77. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. janeiro de 2022;386(4):305–15.
78. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. fevereiro de 2022;386(6):509–20.
79. RECOVERY Collaborative Group HP Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. fevereiro de 2021;384(8):693–704.
80. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. fevereiro de 2022;194(7):E242–51.
81. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial RECOVERY Collaborative Group* [Internet]. 2021 p. 1637–45. (*The Lancet*; vol. 397). Disponível em: www.recoverytrial.net
82. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. dezembro de 2021;9(12):1407–18.
83. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*. 27 de outubro de 2020;142(17):1609–11.
84. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost*. setembro de 2020;18(9):2118–22.
85. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, Alhamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. outubro de 2021;375.

86. INSPIRATION Investigators, Mazloomzadeh S, Khaleghparast S, Ghadrdoost B, Mousavizadeh M, Baay MR, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 27 de abril de 2021;325(16):1620.
87. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 26 de agosto de 2021;385(9):777–89.
88. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. setembro de 2022;22(9):1293–302.
89. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [Internet]. [citado 19 de maio de 2023]. Vacinas - Covid-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>
90. Patel R, Kaki M, Potluri VS, Kahar P, Khanna D. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Hum Vaccines Immunother*. 31 de janeiro de 2022;18(1):2002083.
91. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. maio de 2021;397(10287):1819–29.
92. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 10 de junho de 2021;384(23):2187–201.
93. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S. *N Engl J Med*. 3 de março de 2022;386(9):847–60.
94. Mascellino MT, Di Timoteo F, De Angelis M, Oliva A. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infect Drug Resist*. agosto de 2021;Volume 14:3459–76.
95. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. janeiro de 2021;397(10269):99–111.
96. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 16 de dezembro de 2021;385(25):2348–60.

97. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* julho de 2021;21(7):939–49.
98. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 10 de agosto de 2021;144(6):471–84.
99. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 3 de junho de 2021;384(22):2124–30.
100. Pai M, Chan B, Stall NM, Grill A, Ivers N, Maltsev A, et al. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Following Adenovirus Vector COVID-19 Vaccination [Internet]. Ontario COVID-19 Science Advisory Table; 2021 maio [citado 23 de abril de 2023]. Disponível em: <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt-following-adenovirus-vector-covid-19-vaccination>
101. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 3 de junho de 2021;384(22):2092–101.
102. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol.* agosto de 2021;107(2):173–80.
103. Hanson KE, Goddard K, Lewis N, Fireman B, Myers TR, Bakshi N, et al. Incidence of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink. *JAMA Netw Open.* 26 de abril de 2022;5(4):e228879.
104. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis.* janeiro de 2022;22(1):43–55.
105. Calabrese C, Annunziata A, Mariniello DF, Coppola A, Mirizzi AI, Simioli F, et al. Evolution of the Clinical Profile and Outcomes of Unvaccinated Patients Affected by Critical COVID-19 Pneumonia from the Pre-Vaccination to the Post-Vaccination Waves in Italy. *Pathogens.* 14 de julho de 2022;11(7):793.
106. World Health Organization. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Clin Case Defin Post COVID-19 Cond Delphi Consens.* abril de 2022;22(4):e102–7.
107. European Centre for Disease Prevention and Control. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: a systematic review and meta-analysis of

cohort study data, stratified by recruitment setting [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 out. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Prevalence-post-COVID-19-condition-symptoms.pdf>

108. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 1º de novembro de 2022;226(9):1593–607.
109. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun*. 12 de abril de 2022;13(1):1957.
110. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet*. junho de 2022;399(10343):2263–4.
111. D. Castanares-Zapatero, P. Chalon, L. Kohn, M. Dauvrin, J. Detollenaere, C. Maertens de Noordhout, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. 54º ed 2022;1473–87.
112. Joshee S, Vatti N, Chang C. Long-Term Effects of COVID-19. *Mayo Clin Proc*. março de 2022;97(3):579–99.
113. 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 Psychiatry*. outubro de 2022;9(10):815–27.
114. Wilson IB. Linking Clinical Variables With Health-Related Quality of Life: A Conceptual Model of Patient Outcomes. *JAMA*. 4 de janeiro de 1995;273(1):59.
115. Gill TM, Feinstein AR. A Critical Appraisal of the Quality of Quality-of-Life Measurements.
116. Kaplan RM, Hays RD. Health-Related Quality of Life Measurement in Public Health. *Annu Rev Public Health*. 5 de abril de 2022;43(1):355–73.
117. Lenert L, Kaplan RM. Validity and Interpretation of Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life: *Med Care*. setembro de 2000;38:II-138-II–150.
118. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. dezembro de 1990;16(3):199–208.
119. Luyt CE, Combes A, Becquemin MH, Beigelman-Aubry C, Hatem S, Brun AL, et al. Long-term Outcomes of Pandemic 2009 Influenza A(H1N1)-Associated Severe ARDS. *Chest*. setembro de 2012;142(3):583–92.

120. Zisberg A, Shadmi E, Sinoff G, Gur-Yaish N, Srulovici E, Admi H. Low Mobility During Hospitalization and Functional Decline in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* fevereiro de 2011;59(2):266–73.
121. Sager MA, Franke T, Inouye SK, Landefeld CS, Morgan TM, Rudberg MA, et al. Functional Outcomes of Acute Medical Illness and Hospitalization in Older Persons. *Arch Intern Med.* 25 de março de 1996;156(6):645–52.
122. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet.* janeiro de 2021;397(10270):220–32.
123. De Oliveira Almeida K, Nogueira Alves IG, De Queiroz RS, De Castro MR, Gomes VA, Santos Fontoura FC, et al. A systematic review on physical function, activities of daily living and health-related quality of life in COVID-19 survivors. *Chronic Illn.* junho de 2023;19(2):279–303.
124. Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit R. Skeletal Muscle Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in Healthy Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de outubro de 2002;57(10):B359–65.
125. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Kaminsky LA. Cardiorespiratory Fitness and Mortality in Healthy Men and Women. *J Am Coll Cardiol.* novembro de 2018;72(19):2283–92.
126. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* novembro de 2021;9(11):1275–87.
127. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med.* fevereiro de 2023;2(1):e000385.
128. 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.* março de 2023;41(11):1783–90.