



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Rachel Bastos Nazareno dos Anjos

**Repercussões pós-COVID19 em indivíduos com *diabetes mellitus***

Florianópolis

2023

Rachel Bastos Nazareno dos Anjos

**Repercussões pós-COVID19 em indivíduos com *diabetes mellitus***

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Rosemeri Maurici da Silva, Dra.

Florianópolis

2023

Bastos Nazareno dos Anjos, Rachel  
Repercussões pós-COVID19 em indivíduos com diabetes mellitus  
/ Rachel Bastos Nazareno dos Anjos ; orientadora, Rosemeri  
Maurici da Silva, 2023.  
67 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Diabetes Mellitus. . 3. Estado  
Funcional. . 4. Síndrome pós-COVID-19. . 5. Qualidade de vida..  
I. Maurici da Silva, Rosemeri. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo.  
III. Título.



Rachel Bastos Nazareno dos Anjos

**Repercussões pós-COVID19 em indivíduos com *diabetes mellitus***

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 02 de maio de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Alexandre Sherley Casimiro Onofre, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Aline Daiane Schlindwein, Dra.  
Escola de Saúde Pública/Secretaria do Estado da Saúde

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Ciências Médicas.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

---

Profa. Rosemeri Maurici da Silva, Dra.  
Orientadora

Florianópolis, 2023.

Dedico esse trabalho aos meus amados pais, Benedito (*in memoriam*) e Diva.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Jesus que nos abençoa e a Sua Santíssima Mãe Maria que intercede por nós, derramando graças em nossas vidas. Agradeço a São José, que roga por nós.

Agradeço aos meus amados pais, que são meus exemplos de vida, obrigada pelo apoio e amor.

Agradeço aos meus queridos irmãos, João e Iara, e a minha cunhada Paula pelo carinho e companheirismo. Agradeço aos meus sobrinhos, Beatriz e Henrique pela alegria que vocês são para nossa família.

Agradeço à equipe do NUPAIVA, Profa. Dra. Rosemeri Maurici da Silva, Dra. Fernanda Rodrigues Fonseca e Dra. Flávia Del Castanhel, que foram fundamentais nesse trabalho e agradeço a convivência agradável que tivemos.

*“Nada te perturbe, nada te espante; tudo passa, só Deus não muda. Quem tem a Deus, nada  
lhe falta.”*

Santa Teresa de Jesus



## RESUMO

**Introdução:** Os sintomas persistentes após a doença causada por coronavírus 2019 (COVID 19) podem gerar transtornos físicos, mentais e emocionais. A Síndrome pós-COVID-19 (SPC) é a persistência desses sintomas por mais de 12 semanas. As manifestações endócrinas no cenário pós-agudo de COVID-19 podem ser consequências de lesão viral direta, de causas imunológicas e inflamatórias. O estado inflamatório preexistente no diabetes mellitus (DM), pode ser exacerbado após a COVID-19, causando diversos sintomas. Informações sobre as comorbidades e outros fatores que podem interferir na progressão e regressão desses sintomas são dados importantes para o tratamento efetivo e para a adoção de medidas preventivas.

**Métodos:** Estudo observacional prospectivo, os participantes foram acompanhados durante um ano após a internação hospitalar, em duas avaliações nesse período, V0: 73 dias [66 – 80] e V1: 376 dias (DP = 8) após o início da convalescença. Os dados foram coletados por fisioterapeutas e médicos de forma presencial, no Hospital Universitário da UFSC, no período de agosto de 2020 a dezembro de 2022. Foram analisados dois grupos de pacientes, o grupo com diagnóstico de *diabetes mellitus* (DM) /pré diabetes e o grupo de não diabéticos. Para essa análise, foram aplicados instrumentos de avaliação de saúde: *Post-COVID-19 Funcional Status* (PCFS), *EuroQol 5 Dimensions -5 Levels* (EQ-5D-5L) / *visual analog scale* (VAS) e realizada a comparação dos resultados desses instrumentos nos grupos de pacientes com e sem diabetes.

**Resultados:** Foram selecionados 99 pacientes. Na avaliação V0, foram incluídos 85 e excluídos 32 pacientes, participando 53 pacientes e em V1, foram incluídos 74 e excluídos 22 pacientes, com a participação de 52 pacientes nessa fase. A média de idade foi de 51 anos e 49 anos em V0 e V1, respectivamente. A qualidade de vida foi avaliada pelo instrumento EQ-5D-5L e na primeira avaliação, os participantes que apresentaram problemas leves, moderados, graves ou extremos (escore  $\geq 2$ ) em cada domínio foram 21 (39,6%) em “mobilidade”, 9 (17,0%) em “cuidados pessoais”, 24 (45,3%) “atividades habituais”, 39 (73,6%) em “dor/desconforto” e 38 (71,7%) em “ansiedade/depressão”. Já na segunda avaliação, os que apresentaram escore  $\geq 2$ , foram 18 (34,6%) em “mobilidade”, 5 (9,6%) em “cuidados pessoais”, 19 (37,3%) em “atividades habituais”, 38 (73,1%) em “dor/desconforto” e 34 (65,4%) em “ansiedade/depressão”. Os escores da VAS, por sua vez, foram iguais a 70 [50 – 90] e 80 [60 – 90] nas avaliações 1 e 2, respectivamente. Não se observaram diferenças significativas nos resultados da EQ-5D-5L/VAS e PCFS na comparação entre os grupos com e sem DM.

**Conclusão:** Os resultados de nosso estudo mostraram que o diabetes parece não interferir na qualidade de vida e na funcionalidade do paciente ao longo de um ano após a internação por COVID-19. O acompanhamento ambulatorial dos pacientes com SPC deve ser multidisciplinar a fim de melhorar a qualidade de vida e a independência desses pacientes.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus*. Estado Funcional. Síndrome pós-COVID-19. Qualidade de vida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Long-term persistent symptoms after illness caused by coronavirus 2019 (COVID-19) can lead to physical, mental, and emotional disorders in patients. Post-COVID-19 syndrome (PCS) is the persistence of these symptoms for more than 12 weeks. Endocrine manifestations in the post-acute setting of COVID-19 may be consequences of direct viral injury, immunological and inflammatory causes. The preexisting inflammatory state in diabetes mellitus (DM), may be exacerbated after COVID-19, causing various symptoms. Information about comorbidities and other factors that may interact with the progression and regression of these symptoms are important data for the effective treatment and adoption of preventive measures. **Methods:** A prospective observational study, participants were followed up for one year after hospital discharge, with two assessments during this period (at V0: 73 [66 – 80] and V1: 376 [SD = 8] days after the onset of convalescence). Data were collected by physical therapists and physicians in a face-to-face manner at the University Hospital of UFSC from August 2020 to December 2022. Two groups of patients were analyzed, the group diagnosed with diabetes mellitus (DM) or pre-diabetes and the group without diabetes. For this analysis, the following health assessment instruments were applied: Post-COVID-19 Functional Status (PCFS), European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L), and Visual Analog Scale (VAS), and the results of these instruments were compared in the groups of patients with and without diabetes. **Results:** Ninety-nine patients were selected. In the V0 evaluation, 85 patients were included and 32 were excluded, with 53 patients participating, and in V1, 74 patients were included and 22 were excluded, with 52 patients participating in this phase. The mean age was 51 years and 49 years in V0 and V1, respectively. Quality of life was assessed using the EQ-5D-5L. In the first assessment, participants who had slight, moderate, severe, or extreme problems (score  $\geq 2$ ) in each domain were distributed as follows: 21 (39.6%) in “mobility”, 9 (17.0%) in “self-care”, 24 (45.3%) in “usual activities”, 39 (73.6%) in “pain/discomfort”, and 38 (71.7%) in “anxiety/depression”. In the second assessment, participants who had problems were distributed as follows: 18 (34.6%) in “mobility”, 5 (9.6%) in “self-care”, 19 (37.3%) in “usual activities”, 38 (73.1%) in “pain/discomfort”, and 34 (65.4%) in “anxiety/depression”. The VAS of the EQ-5D-5L was 70 [50 – 90] and 80 [60 – 90] in assessments 1 and 2, respectively. No significant differences were observed in EQ-5D-5L/VAS and PCFS scores when comparing the groups with and without DM. **Conclusion:** The results of our study have shown that diabetes does not seem to interfere with patients’ quality of life and functionality during a one-year period after hospitalization for COVID-19. Outpatient follow-up of patients with PCS should be multidisciplinary in order to improve these patients’ quality of life and independence.

Keywords: Diabetes Mellitus. Functional Status. Post-COVID-19 syndrome. Quality of live.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Potencial mecanismo de danos cardíacos desencadeados pela COVID-19.....	22
Figura 2. Relação entre síndrome pós-COVID-19 e Diabetes <i>Mellitus</i> .....	26
Figura 3. Fluxograma da avaliação V0.....	30
Figura 4. Fluxograma da avaliação V1.....	31
Figura 5. Distribuição dos itens da PCFS.....	34
Figura 6. Avaliação do PCFS $\geq 2$ em pacientes diabéticos e não diabéticos nas avaliações 1 e 2 .....	35

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo síndrome pós-COVID-19 .....	20
---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas dos participantes do estudo .....	34
Tabela 2. Distribuição dos itens em cada domínio do EQ-5D-5L.....	36
Tabela 3. Comparação da VAS conforme presença ou ausência de DM e/ou obesidade .....	37
Tabela 4. Associação entre domínios do EQ-5D-5L e DM na amostra total .....	39
Tabela 5. Associação de DM e/ou obesidade com PCFS.....	41
Tabela 6. Associação de DM e/ou obesidade com os itens dos domínios EQ-5D-5L .....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima conversora de angiotensina 2
CYP3A4	<i>cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4</i>
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5 Dimensions -5 Levels</i>
HU/UFSC	Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC)
IL 1- $\beta$	interleucina 1 beta
IL-6	interleucina 6
IMC	índice de massa corporal
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NUPAIVA	Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas
PCFS	<i>Post-COVID-19 Functional Status</i>
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SPC	Síndrome pós-COVID-19
SRA	Sistema renina-angiotensina
TCLE	termo de consentimento livre esclarecido
TGF- $\beta$ :	Fator de crescimento transformador beta
TMPRSS2	Serino protease transmembrana tipo II
TNF	fator de necrose tumoral
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UTI	Unidade de terapia intensiva
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
VMI	Ventilação mecânica invasiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
1.1	DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME PÓS-COVID-19 .....	18
1.2	FISIOPATOLOGIA DA SINDROME PÓS-COVID .....	20
1.3	RELAÇÃO DA SÍNDROME PÓS-COVID E <i>DIABETES MELLITUS</i> .....	23
<b>1.3.1</b>	<b>Fase aguda da COVID-19 em pacientes com <i>diabetes mellitus</i></b> .....	<b>23</b>
<b>1.3.2</b>	<b>Fase pós-COVID-19 no paciente com <i>diabetes mellitus</i></b> .....	<b>25</b>
1.4	QUALIDADE DE VIDA .....	26
1.5	<i>POST-COVID-19 FUNCTIONAL STATUS</i> (PCFS).....	26
1.6	OBJETIVOS .....	27
<b>1.6.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>27</b>
<b>1.6.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>27</b>
1.6.2.1	<i>Descrever o perfil sociodemográfico, antropométrico e clínico dos pacientes envolvidos no estudo;</i> .....	27
1.6.2.2	<i>Descrever os achados com o uso dos instrumentos Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) e EuroQol 5 Dimentions-5 Levels (EQ-5D-5L);</i> .....	27
1.6.2.3	<i>Analisar a associação entre presença ou ausência de diabetes mellitus com Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) e EuroQol 5 Dimentions-5 Levels (EQ-5D-5L)</i> .....	27
1.7	PERGUNTA DO ESTUDO .....	27
1.8	HIPÓTESES .....	27
<b>1.8.1</b>	<b>Hipótese Nula</b> .....	<b>28</b>
<b>1.8.2</b>	<b>Hipótese Alternativa</b> .....	<b>28</b>
1.9	JUSTIFICATIVA .....	28
<b>2</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>29</b>
2.1	INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO .....	32
<b>2.1.1</b>	<b><i>Post-COVID-19 Functional Status</i> (PCFS)</b> .....	<b>32</b>
<b>2.1.2</b>	<b><i>EuroQol 5 Dimensions-5 Levels</i> (EQ-5D-5L/ VAS)</b> .....	<b>32</b>
2.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS .....	32
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>48</b>

<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>55</b>
<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM</b> <b>SERES HUMANOS.....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO C – QUESTIONÁRIO EQ-5D-5L .....</b>	<b>62</b>
<b>ANEXO D – ESCALA DO STATUS FUNCIONAL PÓS-COVID-19 .....</b>	<b>65</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME PÓS-COVID-19

A Síndrome pós-COVID-19 (SPC) é definida como a persistência de sinais e sintomas por mais de 12 semanas da infecção aguda da COVID-19 e que não são explicados por um diagnóstico alternativo.<sup>1</sup> Os sintomas reportados com maior prevalência na SPC são fadiga, distúrbio do sono, dispneia, ageusia, anosmia, dor torácica, cefaleia e tosse.<sup>2</sup> Essa síndrome tem uma incidência significativa, como mostra um estudo na Itália em que em 143 pacientes após a alta hospitalar pós COVID-19, apenas 18 pacientes (12,6%) não apresentaram qualquer sintoma após um período de cerca de 60 dias do início dos sintomas.<sup>3</sup>

Existem fatores preditores que contribuem para a ocorrência da SPC. O risco de SPC é mais provável naqueles pacientes com mais de cinco sintomas durante a fase aguda da COVID-19, idosos, obesos e em pacientes diabéticos.<sup>4,5</sup> Carvalho-Schneider *et al.* relatam que a hospitalização durante a infecção aguda e a idade entre 40-60 anos são considerados os preditores mais significativos para o desenvolvimento da SPC.<sup>6</sup>

Um número expressivo de pacientes não se recupera após seis meses da alta hospitalar, como mostra um estudo prospectivo multicêntrico, em que apenas 20 a 30% se recuperaram completamente e a não recuperação da maioria dos pacientes nesse período foi associada ao sexo feminino, à meia-idade (40-59 anos), à presença de duas ou mais comorbidades e à ventilação mecânica (VM).<sup>7</sup>

Os sintomas podem persistir por pelo menos um ano em uma proporção considerável de sobreviventes de COVID-19 e são mais evidentes em mulheres e naqueles com infecção aguda mais grave por COVID-19, como demonstraram uma revisão sistemática e metanálise.<sup>8</sup>

O número de sintomas na fase inicial da doença parece interferir na ocorrência da SPC. A quantidade de sintomas presentes na fase inicial da infecção por COVID-19 contribui para que o paciente apresente fadiga persistente.<sup>9</sup>

Göertz *et al.* mostraram a presença de múltiplos sintomas após três meses da infecção, tanto em pacientes hospitalizados quanto em não internados.<sup>10</sup> Em outro estudo que avaliou pacientes após dois meses da infecção grave por COVID-19, mostrou que não houve associação entre presença ou ausência de comorbidades pré-existentes com a persistência de sintomas como fadiga, distúrbio do sono e dor.<sup>11</sup>

Observa-se que uma das queixas mais comuns da SPC é a fadiga.<sup>12</sup> Fadiga ou fraqueza muscular e distúrbios do sono são os sintomas mais comuns após seis meses da hospitalização

por COVID-19.<sup>13</sup> Contudo, esse sintoma varia entre os pacientes, sendo que o diagnóstico de depressão preexistente está associado à fadiga severa pós-COVID-19.<sup>12</sup>

Os principais sintomas da SPC estão resumidos no Quadro 1.

A associação entre COVID longa e as diferentes variantes do vírus SARS-CoV-2 permanece incerta, porém um estudo mostrou que a prevalência de COVID longa entre profissionais de saúde pode variar entre as ondas pandêmicas, de 48,1% durante a 1ª onda (fevereiro a setembro de 2020 [ variante do tipo selvagem]), para 35,9% durante a 2ª onda (outubro de 2020 a julho de 2021[ variante alfa]) e 16,5% durante a 3ª onda (agosto de 2021 a março de 2022 [variante Delta e Ômicron])<sup>14</sup> mais estudos são necessários para investigar os riscos de SPC de acordo com as diferentes variantes de SARS-CoV-2.

A prevalência global estimada da condição pós COVID-19 é de 43% e indivíduos que foram hospitalizados durante a infecção aguda por COVID-19 tiveram maior prevalência da condição pós-COVID-19 (em 54%) em comparação com pacientes não hospitalizados (em 34%).<sup>15</sup>

Quadro 1 – Resumo síndrome pós-COVID-19

<b>Resumo da COVID-19 pós-agudo por órgãos/sistemas</b>	
<b>Pulmonar</b>	<b>Cardiovascular</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dispneia, diminuição da capacidade de exercício e hipóxia;</li> <li>▪ Capacidade de difusão reduzida, fisiologia pulmonar restritiva e opacidades em vidro fosco; alterações fibróticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Palpitações, dispneia, dor torácica;</li> <li>▪ Aumento da demanda cardiometabólica, fibrose miocárdica, arritmia, taquicardia e disfunção autonômica.</li> </ul>
<b>Hematológico</b>	<b>Neuropsiquiátrico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eventos tromboembólicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fadiga, mialgia, cefaleia, disautonomia e comprometimento cognitivo;</li> <li>▪ Ansiedade, depressão, distúrbios do sono e transtorno de estresse pós-traumático.</li> </ul>
<b>Renal</b>	<b>Endocrinológico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nefropatia associada à COVID-19;</li> <li>▪ Redução da filtração glomerular renal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Piora do controle glicêmico;</li> <li>▪ Tireoidite subaguda;</li> <li>▪ Desmineralização óssea;</li> <li>▪ Supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.</li> </ul>
<b>Gastrointestinal e hepatobiliar</b>	<b>Dermatológico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Excreção fecal viral prolongada;</li> <li>▪ Alteração da microbiota intestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Queda de cabelo.</li> </ul>
<b>Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ complicações cardiovasculares (aneurisma da artéria coronária);</li> <li>▪ complicações neurológicas (cefaleia, encefalopatia, acidente vascular cerebral e convulsão).</li> </ul>	

Fonte: adaptado de Nalbandian *et al.*,2021.<sup>55</sup>

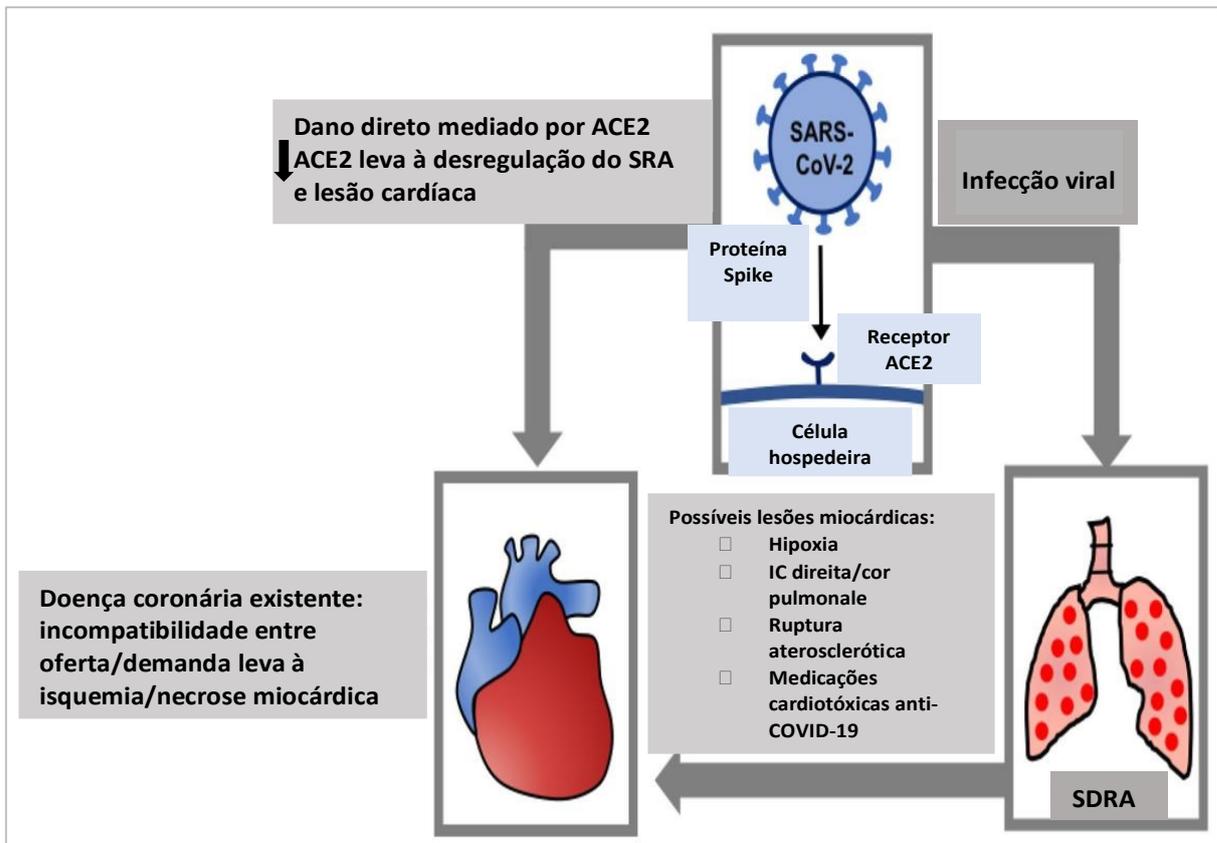
## 1.2 FISIOPATOLOGIA DA SINDROME PÓS-COVID

No aspecto fisiopatológico, a SPC não é uma entidade clínica única, mas um conglomerado de sinais e sintomas devido a múltiplos fatores biológicos.<sup>16</sup> As complicações da COVID-19 podem ser consequência da invasão direta pelo vírus (possivelmente mediada pela presença do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 - ACE2); pela intensa resposta inflamatória e tempestade de citocinas; pelos danos ao sistema imunológico e pelo estado de hipercoagulabilidade.<sup>17</sup>

Observou-se que no caso do SARS-CoV (coronavírus da Síndrome respiratória aguda grave) a glicoproteína *spike* (S1) na superfície do vírus define o tropismo viral por sua especificidade de receptor e pela fusão na membrana durante a entrada do vírus na célula.<sup>18</sup> O SARS-CoV se liga ao ACE2, promovendo a internalização do vírus,<sup>19</sup> principalmente em pneumócitos tipo II e enterócitos.<sup>20,21</sup>

As interações da proteína S do SARS-CoV com ACE2 não são suficientes para a entrada na célula hospedeira, além disso a atividade das proteases da célula hospedeira é essencial para a infecciosidade do SARS-CoV.<sup>22</sup> O SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da Síndrome respiratória aguda grave) também infecta as células imunes circulantes, estimulando a apoptose de linfócitos e a secreção inflamatória de citocinas, conhecida como tempestade de citocinas.<sup>23</sup> A expressão de ACE2 em diversos tecidos, como por exemplo, pulmão, coração, rim, intestino, fígado e endotélio<sup>24</sup>, leva ao tropismo do vírus por esses tecidos o que poderia influenciar o curso da doença COVID-19 e possivelmente agravar condições preexistentes.<sup>25,26</sup> Esse tropismo constitui outra forma de dano a múltiplos órgãos em paciente com COVID-19, como a lesão cardíaca aguda.<sup>27</sup>

Figura 1. Potencial mecanismo de danos cardíacos desencadeados pela COVID-19



Fonte: Adaptado de Oronsky *et al.*, 2021<sup>28</sup>

Legenda: ACE2 = Enzima conversora da angiotensina2; SDRA = Síndrome do desconforto respiratório agudo; SRA = Sistema Renina-Angiotensina.

Os possíveis mecanismos de lesões cardíacas desencadeadas pela COVID-19 incluem as seguintes explicações<sup>28</sup> (Figura 1):

- Aumento da resistência vascular pulmonar com subsequente hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita;
- Superestimulação do sistema renina-angiotensina (SRA), que medeia efeitos deletérios no sistema cardiovascular, incluindo hiperaldosteronismo secundário, levando à hipocalcemia e arritmias cardíacas;<sup>29</sup>
- Ruptura da placa aterosclerótica por meio da ação de citocinas pró-inflamatórias, precipitando ao infarto, especialmente no contexto de doenças da artéria coronária pré-existente;
- Invasão viral de cardiomiócitos mediada por ACE2, resultando em miocardite;
- Incompatibilidade de oferta/demanda de oxigênio no miocárdio a partir da combinação de diminuição do retorno venoso e hipoxemia grave devido à SDRA (Síndrome do desconforto respiratório agudo) levando à isquemia/necrose miocárdica;

- Possível cardiotoxicidade de potenciais agentes anti-COVID, incluindo o antibiótico macrolídeo azitromicina, associado a um intervalo QT prolongado;<sup>30</sup> cloroquinas/hidroxicloroquina; tocilizumabe que aumenta os níveis do colesterol<sup>31</sup> e lopinavir/ritonavir que podem prolongar os intervalos PR e QT e inibirem a atividade do CYP3A4 (*cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4*) influenciando o metabolismo de outras medicações, incluindo as estatinas.<sup>32</sup>

O denominador comum de lesão miocárdica é um processo de remodelação que inclui hipertrofia e fibrose da parede ventricular esquerda, levando à redução da contratilidade e comprometimento da função global,<sup>33</sup> sendo o TGF- $\beta$  (Fator de crescimento transformador beta) a principal citocina pró-fibrótica.

Acredita-se que a evolução patológica da SDRA envolva três fases sobrepostas: exsudativa, proliferativa e fibrótica.<sup>34</sup> Na fase exsudativa, ocorre liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$  (interleucina 1 beta), TNF (fator de necrose tumoral) e IL-6 (interleucina 6), influxo de neutrófilos e ruptura da barreira endotélio-epitelial, o que leva à inundação alveolar e insuficiência respiratória.<sup>35</sup> A fase exsudativa é seguida por uma fase fibroproliferativa, na qual fibrócitos, fibroblastos e miofibroblastos se acumulam no compartimento alveolar, levando à deposição excessiva de componentes da matriz, incluindo fibronectina, colágeno I e colágeno tipo III,<sup>36</sup> e a fase de fibrose pulmonar, na qual a falta de ar induzida por exercício e tosse seca crônica são os sintomas mais relevantes, para os quais o tratamento é de suporte com oxigênio suplementar, reabilitação pulmonar e vacinação contra *Streptococcus pneumoniae* e *influenza*.<sup>37</sup>

Ainda sobre os mecanismos fisiopatológicos, o mecanismo para explicar a anosmia ainda não é totalmente compreendido. Sugere-se que SARS-CoV-2 cause uma inflamação nos nervos olfativos.<sup>38</sup> Além disso, observou-se que o sintoma de diarreia durante a fase aguda da COVID-19 foi associado a um risco maior de desenvolver a síndrome pós-COVID-19. Gaebler *et al.* examinaram biópsias intestinais de indivíduos assintomáticos, quatro meses após o início dos sintomas da COVID-19 e demonstraram que o SARS-CoV-2 persistia no intestino delgado em sete dos 14 indivíduos avaliados.<sup>39</sup> Pode haver uma ligação entre essa presença de partículas virais residuais (SARS-CoV-2) e o prolongamento dos sintomas a longo prazo.<sup>40</sup>

### 1.3 RELAÇÃO DA SÍNDROME PÓS-COVID E *DIABETES MELLITUS*

#### 1.3.1 Fase aguda da COVID-19 em pacientes com *diabetes mellitus*

O *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) tem relação bidirecional com a COVID-19.<sup>41</sup> O diabetes mal controlado aumenta a gravidade da COVID-19 e está associado ao aumento da mortalidade e morbidade,<sup>16</sup> e observa-se que a COVID-19 também resulta em pior controle glicêmico, progressão do pré-diabetes para diabetes, aumento do número de sintomas e aumento de diabetes induzido por corticoide.<sup>42</sup>

Comorbidades como diabetes, hipertensão arterial e doença cardiovascular são fatores de risco para gravidade e mortalidade de pessoas infectadas por COVID-19.<sup>43</sup>

Embora algumas pesquisas tenham mostrado a expressão de ACE2 e da serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2; protease envolvida na entrada do SARS-CoV-2 na célula) nas células  $\beta$ ,<sup>44</sup> o déficit primário na produção de insulina é provavelmente mediado por fatores como o estado inflamatório da doença ou a resposta ao estresse devido à infecção e à resistência periférica insulínica.<sup>45</sup>

Estudos mostraram que o diabetes está associado ao aumento do risco de infecção grave e aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19.<sup>46,47</sup> Temos evidências de que pacientes com diabetes apresentam níveis de marcadores inflamatórios mais altos, risco aumentado de pneumonia grave, resposta inflamatória mais intensa, níveis de D-dímero e fibrinogênio mais altos e uma hipercoagulabilidade em comparação aos pacientes não diabéticos.<sup>47</sup>

Os diabéticos são mais propensos a eventos trombóticos, e dados têm mostrado que, durante a COVID-19, o evento trombótico é uma complicação frequente.<sup>48</sup> O DM2 pode causar complicações microvasculares, envolvendo olhos, nervos e rins, porém, não sabemos se essas complicações podem ser exacerbadas por dano microvascular devido à COVID-19.<sup>16</sup>

Em resumo, potenciais mecanismos que podem aumentar a suscetibilidade para COVID-19 em pacientes com diabetes incluem: a ligação celular de maior afinidade e entrada eficiente do vírus; a diminuição da depuração viral; a diminuição da função das células T; o aumento da suscetibilidade à hiperinflamação, síndrome da tempestade de citocinas; e a presença de doenças cardiovasculares.<sup>49</sup>

Uma metanálise de 2020 demonstrou que pacientes diabéticos com COVID-19 tiveram maior risco de serem internados em UTI durante a infecção e um risco maior de mortalidade.<sup>50</sup>

Dentre as complicações causadas pela COVID-19, o risco de doença cardiovascular também deve ser considerado, pois a hiperglicemia aguda acompanhada do aumento do estado inflamatório durante o quadro de COVID-19 grave, podem precipitar eventos cardiovasculares agudos.<sup>51</sup>

Cerca de 33% dos pacientes internados por COVID-19 tiveram diagnóstico de diabetes, segundo um estudo com 5.416 pacientes que necessitaram de internação hospitalar.<sup>52</sup>

Um outro fator que está associado ao prognóstico da doença é o índice de massa corpórea (IMC) do paciente, pois o sobrepeso e obesidade estão associados a um prognóstico ruim em pacientes com diabetes que foram hospitalizados por COVID-19.<sup>53</sup>

### **1.3.2 Fase pós-COVID-19 no paciente com *diabetes mellitus***

Além dos riscos que influenciam o desfecho dos pacientes durante o curso da doença, importa conhecer os fatores que determinam a qualidade de vida, o estado funcional e a persistência dos sintomas do paciente a longo prazo após a infecção por SARS-CoV-2.

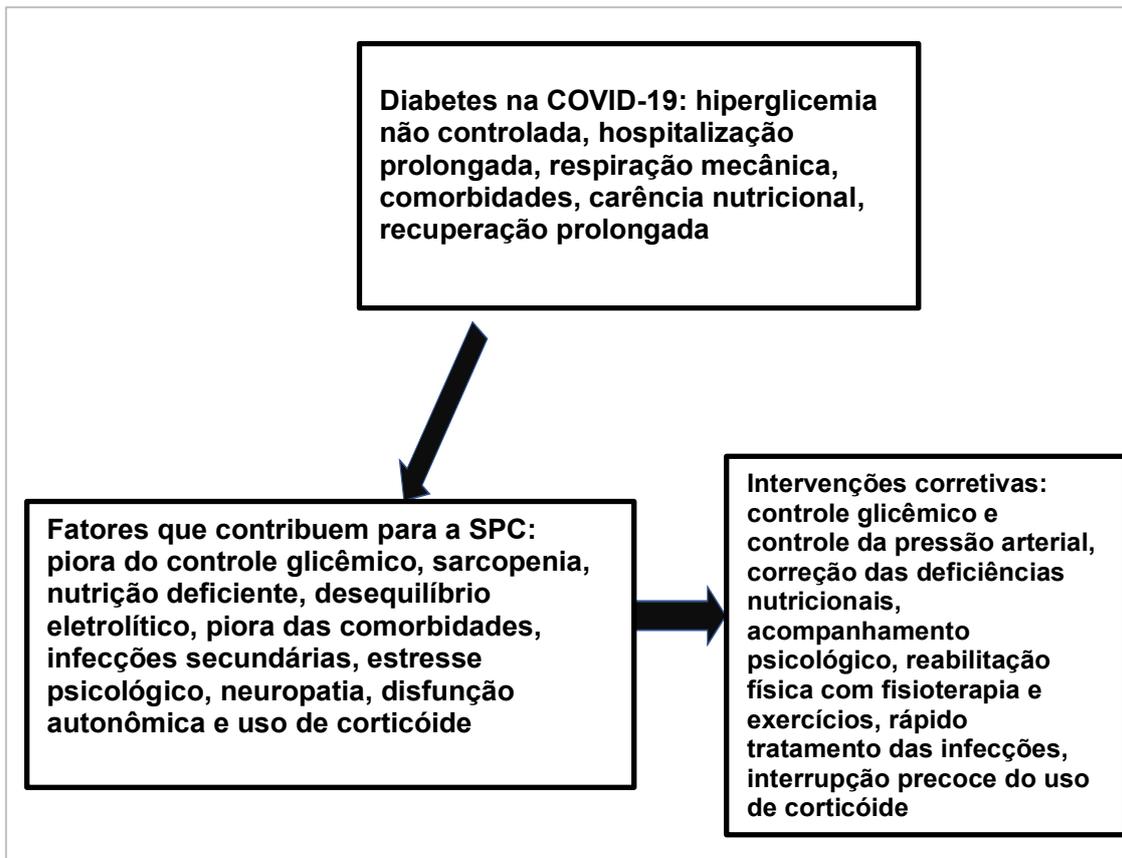
Fatores que contribuem para a SPC no paciente diabético são a piora dos níveis glicêmicos, sarcopenia, má-nutrição, distúrbios eletrolíticos, agravamento de comorbidades, presença de infecções secundárias, o estresse psicológico, neuropatia, disfunção autonômica e uso de corticosteroides.<sup>16</sup>

Além disso, sequelas por dano pulmonar (como fibrose pulmonar) são mais frequentes em diabéticos mal controlados, que podem apresentar dispneia persistente que necessita de oxigênio suplementar.<sup>54</sup>

As manifestações endócrinas no cenário pós-agudo de COVID-19 podem ser consequências de lesão viral direta, de causas imunológicas e inflamatórias, bem como de complicações iatrogênicas.<sup>55</sup> O estado inflamatório preexistente no diabetes, pode ser exacerbado após a COVID-19, causando diversos sintomas.<sup>16</sup> Identificou-se diagnóstico de cetoacidose diabética até mesmo em pacientes sem diagnóstico prévio de DM, semanas a meses após a resolução dos sintomas da COVID-19.<sup>56</sup>

No diabetes, a neuropatia e miopatia contribuem para a atrofia muscular e a sarcopenia,<sup>57</sup> e além disso, fatores como a infecção por COVID-19, hospitalização, deficiência proteica e corticoterapia muitas vezes causam rápido início de sarcopenia em infecções graves por COVID-19<sup>58</sup>(Figura 2).

Figura 2. Relação entre síndrome pós-COVID-19 e Diabetes *Mellitus*



Fonte: modificado de Raveendran *et al.*, 2021.<sup>16</sup>

Legenda: SPC = Síndrome pós-COVID-19.

#### 1.4 QUALIDADE DE VIDA

Os pacientes com SPC apresentam dispneia multifatorial e envolvimento de múltiplos órgãos, geralmente com sintomas sobrepostos levando a um efeito importante na qualidade de vida.<sup>59</sup>

Rosa *et al.* mostraram uma maior ocorrência de novas incapacidades funcionais, dispneia, ansiedade e sintomas de estresse pós-traumático nos doentes que necessitaram de ventilação mecânica, e sugeriram que esses resultados possam contribuir para uma piora da qualidade de vida entre os pacientes com COVID-19 mais grave.<sup>60</sup>

#### 1.5 POST-COVID-19 FUNCTIONAL STATUS (PCFS)

D’Cruz *et al.* mostraram que 41% dos pacientes que tiveram COVID-19 grave relataram limitações persistentes na vida cotidiana (PCFS  $\geq 2$ ), após dois meses da alta hospitalar.<sup>11</sup>

A maioria dos casos recuperados de COVID-19 tiveram diversos graus de restrições funcionais, variando de insignificante à grave com base no PCFS. Essas restrições foram afetadas pela idade, sexo, vacinação periódica contra influenza, tabagismo, duração dos sintomas, necessidade de oxigênio ou internação em UTI e pela presença de comorbidade coexistente.<sup>61</sup>

## 1.6 OBJETIVOS

### 1.6.1 Objetivo Geral

Avaliar manifestações em pacientes recuperados da COVID-19, comparando indivíduos diabéticos e não diabéticos.

### 1.6.2 Objetivos Específicos

*1.6.2.1* Descrever o perfil sociodemográfico, antropométrico e clínico dos pacientes envolvidos no estudo;

*1.6.2.2* Descrever os achados com o uso dos instrumentos *Post-COVID-19 Functional Status* (PCFS) e *EuroQol 5 Dimensions-5 Levels* (EQ-5D-5L);

*1.6.2.3* Analisar a associação entre presença ou ausência de diabetes mellitus com *Post-COVID-19 Functional Status* (PCFS) e *EuroQol 5 Dimensions-5 Levels* (EQ-5D-5L).

## 1.7 PERGUNTA DO ESTUDO

Qual impacto da COVID-9 a longo prazo em pacientes diabéticos quantos às repercussões quando comparados com não diabéticos?

## 1.8 HIPÓTESES

### **1.8.1 Hipótese Nula**

Não há diferença entre o grupo de paciente diabético e não-diabéticos em relação à piora na funcionalidade e na qualidade de vida verificadas pelas escalas PCFS e EQ-5D-5L.

### **1.8.2 Hipótese Alternativa**

Existe diferença entre o grupo de paciente diabético e não-diabéticos em relação à piora na funcionalidade e na qualidade de vida verificada pelas escalas PCFS e EQ-5D-5L.

## **1.9 JUSTIFICATIVA**

Pacientes diabéticos têm uma evolução clínica pior quando internados por COVID-19, e maior risco de serem internados em UTI (Unidade de Terapia Intensiva). Acredita-se que a longo prazo, essa população apresente mais sintomas e sequelas pós-COVID-19.

Analisando quais as sequelas mais prevalentes, podemos tomar medidas para evitar ou diminuir os efeitos deletérios da doença, tais como fisioterapia precoce, avaliações pulmonar e cardíaca com tratamento específico, e avaliação da saúde mental e psicológica para que o paciente seja assistido em todos esses aspectos, além de acompanhamento periódico do controle glicêmico, evitando complicações crônicas próprias do diabetes.

Sabemos que medidas preventivas podem melhorar a qualidade de vida do paciente e evitar novas internações hospitalares.

## 2 MÉTODO

Este foi um estudo transversal, observacional com coleta presencial de dados que ocorreu em duas avaliações entre o período de agosto de 2020 a dezembro de 2022.

O projeto de pesquisa deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CAAE: 36944620.5.1001.0121), seguiu todas as normas éticas contidas na Resolução 466/12 e todos os participante envolvidos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

Os dados foram coletados nas dependências do Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA) do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC), em uma avaliação inicial (V0) e uma segunda avaliação (V1), em 73 [66 – 80] e 376 (DP = 8) dias após o início da convalescença, respectivamente. Os dados foram coletados no período de agosto de 2020 a dezembro de 2022. Foram selecionados 99 participantes.

Em V0 e V1 foram aplicados instrumentos de avaliação do estado de saúde: *Post-COVID-19 Functional Status* (PCFS), *EuroQol 5 Dimensions -5 Levels* (EQ-5D-5L) e *visual analog scale* (VAS).

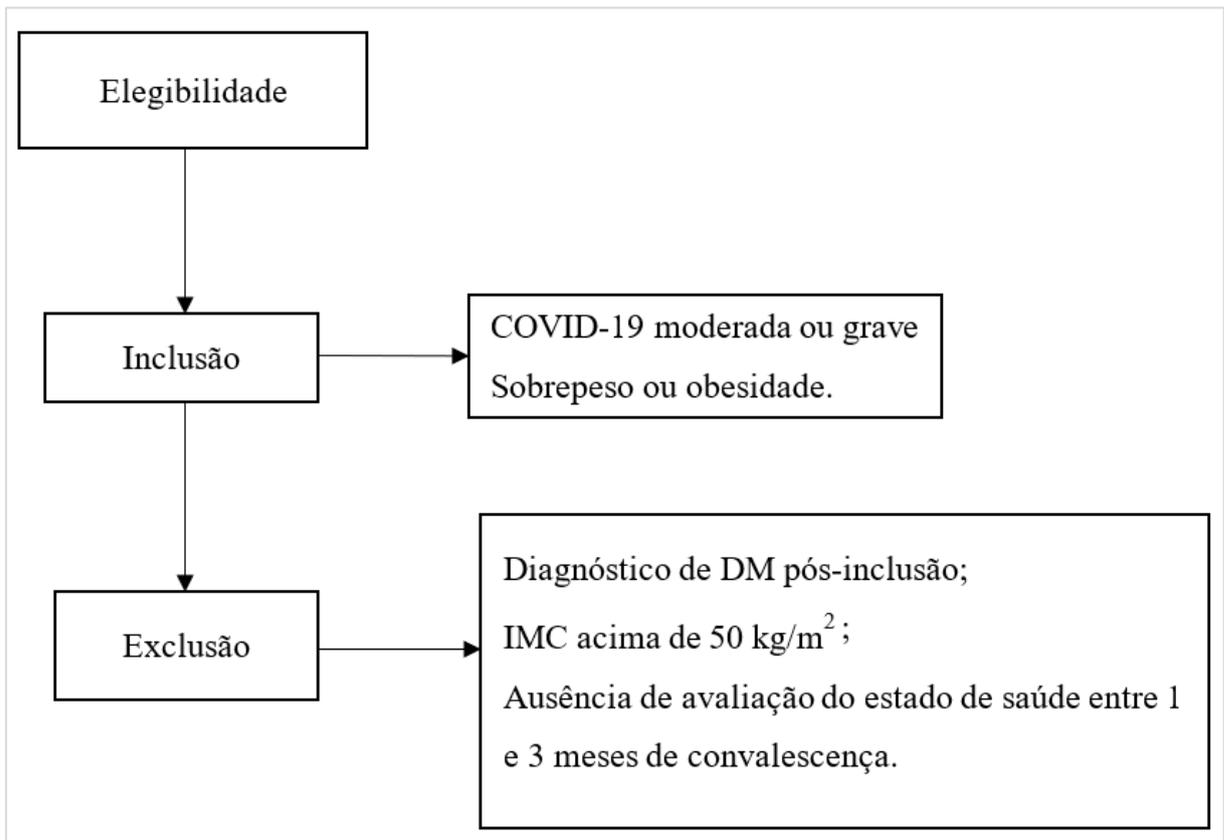
Na avaliação 1, foram incluídos 85 e excluídos 32 pacientes: entre os 99 que tiveram COVID-19 moderada ou grave, 14 não tinham sobrepeso ou obesidade e/ou não realizaram avaliação antropométrica; dos 100 que realizaram avaliação antropométrica e tinham sobrepeso ou obesidade, 15 tiveram COVID-19 leve; dos sete que foram diagnosticados com DM após a inclusão, dois não realizaram avaliação do estado de saúde entre um e três meses de convalescença. Na avaliação 2, foram incluídos 74 e excluídos 22 pacientes: entre os 99 que tiveram COVID-19 moderada ou grave, 25 não tinham sobrepeso ou obesidade e/ou não realizaram avaliação antropométrica; dos 82 que realizaram avaliação antropométrica e tinham sobrepeso ou obesidade, oito tiveram COVID-19 leve; dos sete que foram diagnosticados com DM após a inclusão, dois não realizaram avaliação do estado de saúde entre 11 e 13 meses de convalescença; quem tinha  $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$  não realizou avaliação do estado de saúde entre 11 e 13 meses de convalescença.

Os critérios de inclusão foram: pacientes confirmados com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 que necessitaram de internação hospitalar (COVID-19 moderada ou grave); ter obesidade ou sobrepeso. Os critérios de exclusão foram: pacientes com a forma leve da doença,

IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> e IMC >50 kg/m<sup>2</sup>; avaliação realizada fora do período de convalescença padronizado.

Os fluxogramas ilustrando o processo de composição da amostra estão dispostos nas Figuras 3 e 4.

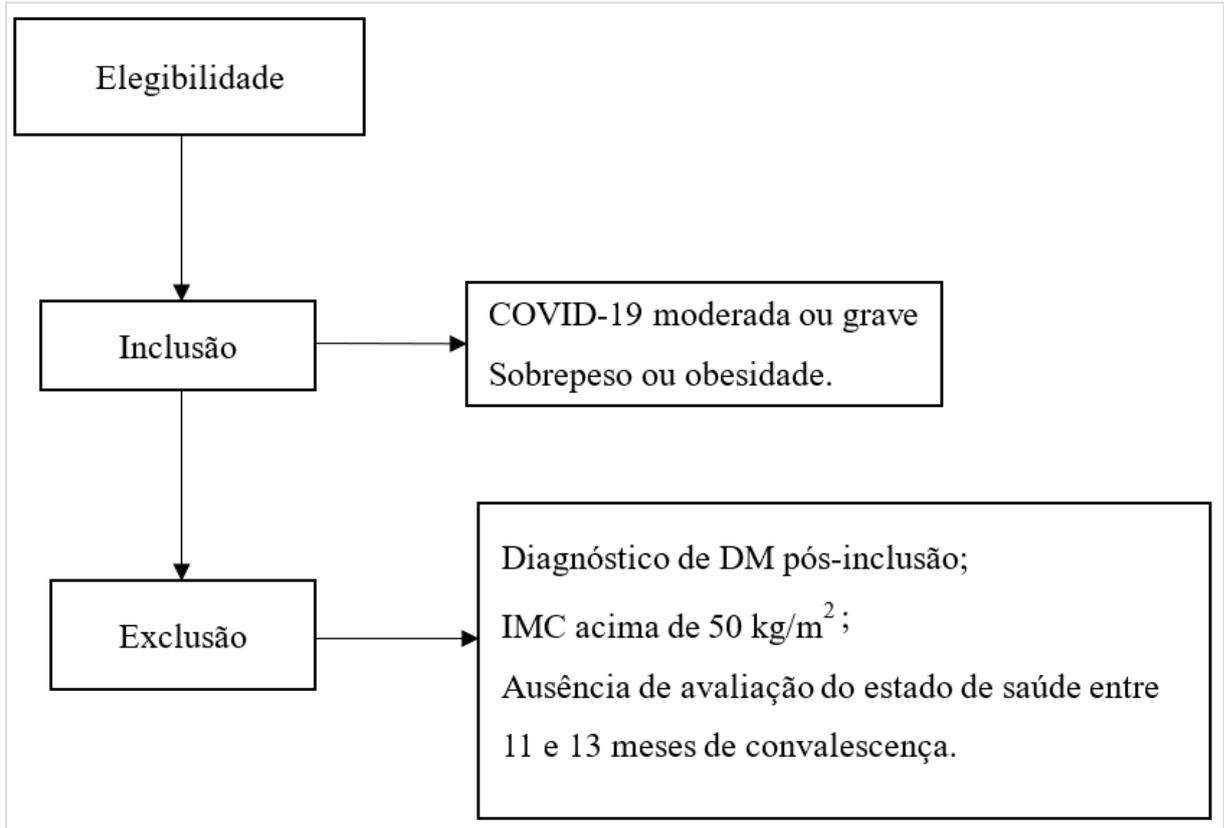
Figura 3. Fluxograma da avaliação V0



Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Legenda: V0 = primeira avaliação; DM = diabetes mellitus; IMC = índice de massa corporal.

Figura 4. Fluxograma da avaliação V1



Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Legenda: V0 = primeira avaliação; DM = diabetes mellitus; IMC = índice de massa corporal.

De acordo com a diretriz do NIH (*National Institutes of Health*) COVID-19, a definição de COVID-19 moderada se refere aos indivíduos que mostraram evidências de doença respiratória inferior estabelecidas pela avaliação clínica ou por imagem, com saturação maior ou igual a 94% em ar ambiente ao nível do mar; e COVID-19 grave, pacientes com saturação menor que 94% em ar ambiente ao nível do mar, relação entre pressão arterial parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $< 300\text{mmHg}$ , frequência respiratória  $> 30$  respirações/min ou infiltrados pulmonares  $> 50\%$ .<sup>62</sup>

Indivíduos com diagnóstico de diabetes e pré diabetes foram considerados no mesmo grupo a fim de comparação com os participantes não diabéticos, com o objetivo de analisar as repercussões clínicas pós COVID-19 nesses dois grupos de pacientes.

## 2.1 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

### 2.1.1 *Post-COVID-19 Functional Status (PCFS)*

A escala tem como proposta monitorar a recuperação do paciente pós-COVID-19 após a alta hospitalar e avaliar sequelas funcionais a longo prazo.<sup>63</sup>

Esse instrumento contém cinco itens que graduam a limitação funcional do paciente após a COVID-19. Seu escore varia de 0 a 4, sendo que o escore máximo representa a maior gravidade da limitação funcional. Os itens avaliados são: cuidados constantes; atividades básicas de vida diária; atividades instrumentais de vida diária e participação em papéis sociais usuais, além de um *checklist* de sintomas.

### 2.1.2 *EuroQol 5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L/ VAS)*

O instrumento avalia cinco domínios: mobilidade; cuidados pessoais; atividades habituais; dor/mal-estar; ansiedade/depressão. As graduações variam de 1 a 5, sendo que o escore mínimo representa não ter problema e o escore máximo representa ter problemas extremos. A *Visual analog scale* foi usada para que o paciente pontuasse sua qualidade de vida de 0 (pior saúde imaginável) a 100 (melhor saúde imaginável) no momento da primeira e segunda avaliações.<sup>64</sup>

O EQ-5D-5L é um instrumento amplamente utilizado com base na utilidade, e sua validade e confiabilidade foram estabelecidas.<sup>65</sup>

## 2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados coletados foram tabulados e auditados em planilha Microsoft Excel® e analisados por meio do IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23. As variáveis numéricas tiveram sua normalidade testada por Shapiro-Wilk e foram apresentadas com medidas de tendência central e dispersão, enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas com frequência absoluta e relativa. Para testar a associação entre variáveis categóricas de interesse, foi usado o Qui-Quadrado ou o Exato de Fisher. Para comparar a variável numérica entre variáveis categóricas de interesse, foram utilizados os testes U de Mann-Whitney e o Kruskal-Wallis. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

### 3 RESULTADOS

Foram estudados 53 pacientes na primeira avaliação, a média de idade foi de 51 anos (DP = 12) anos, o valor médio de IMC foi de 31,2 [29,0 – 34,4] kg/m<sup>2</sup> e o número de mulheres foi de 27 (50,9%).

Na segunda avaliação, participaram 52 pacientes com média de idade de 49 anos (DP = 12), o valor médio do IMC foi de 32,0 [29,8 – 34,8] kg/m<sup>2</sup> e com 26 mulheres (50,0%).

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos participantes do estudo. As avaliações 1 e 2 ocorreram 73 [66 – 80] e 376 (DP = 8) dias após o início da convalescença, respectivamente.

Na primeira avaliação, 19 (35,8%) pacientes eram diabéticos, 37(69,8%) pacientes apresentavam diagnóstico de obesidade enquanto na segunda avaliação, 17(32,6%) dos participantes tinham diagnóstico de diabetes, 36(69,2%) dos participantes tinham obesidade.

Na primeira avaliação entre os 19 pacientes com diabetes, 15 (78,9%) deles tinham obesidade e na segunda avaliação, entre os 17 pacientes diabéticos, 14 (82,4%) tinham obesidade.

Tabela 1. Características clínicas dos participantes do estudo

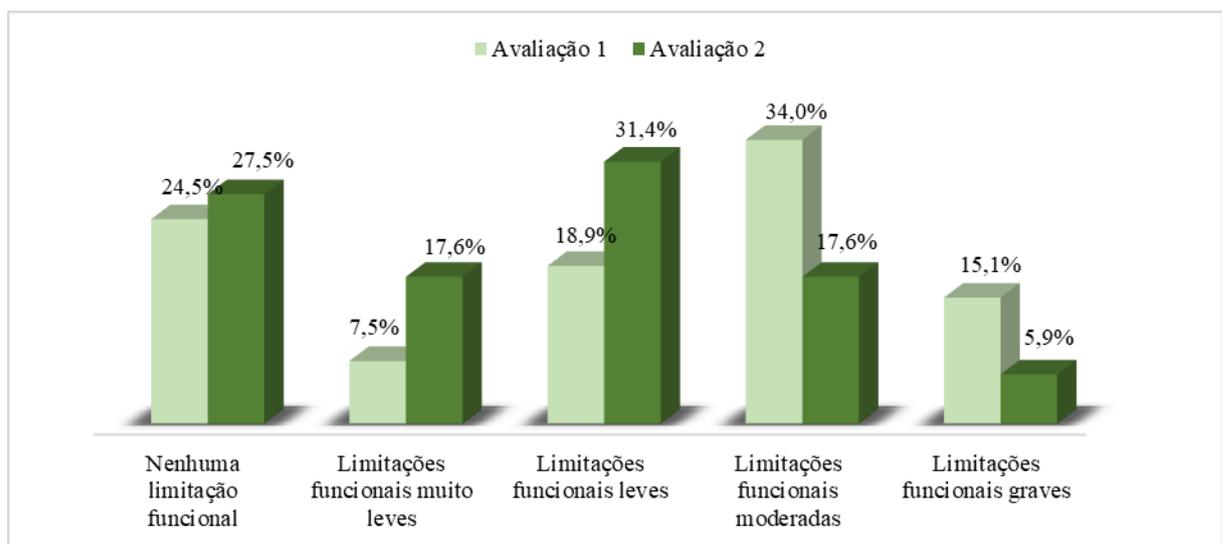
	Avaliação 1 n (%)	Avaliação 2 n (%)
<b>UTI</b>		
Não	13 (24,5)	6 (11,5)
Sim	40 (75,5)	46 (88,5)
<b>VMI</b>		
Não	18 (34,0)	12 (23,1)
Sim	35 (66,0)	40 (76,9)
<b>Obesidade</b>		
Não	16 (30,2)	16 (30,8)
Sim	37 (69,8)	36 (69,2)
<b>DM</b>		
Não	34 (64,2)	35 (67,3)
Sim	19 (35,8)	17 (32,7)

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Legenda: UTI = unidade de terapia intensiva; VMI = ventilação mecânica invasiva; DM = diabetes *mellitus*.

Na primeira e na segunda avaliações de estado funcional, respectivamente, o escore da PCFS foi 2 [1 – 3] e 2 [0 – 2], sendo que 40 (75,5%) e 37 (72,5%) dos participantes apresentaram limitação funcional muito leve, leve, moderada ou grave (escore  $\geq 1$ ). A Figura 5 detalha a frequência de cada item da PCFS em ambas as avaliações.

Figura 5. Distribuição dos itens da PCFS



Fonte: elaborado pela autora, 2023.

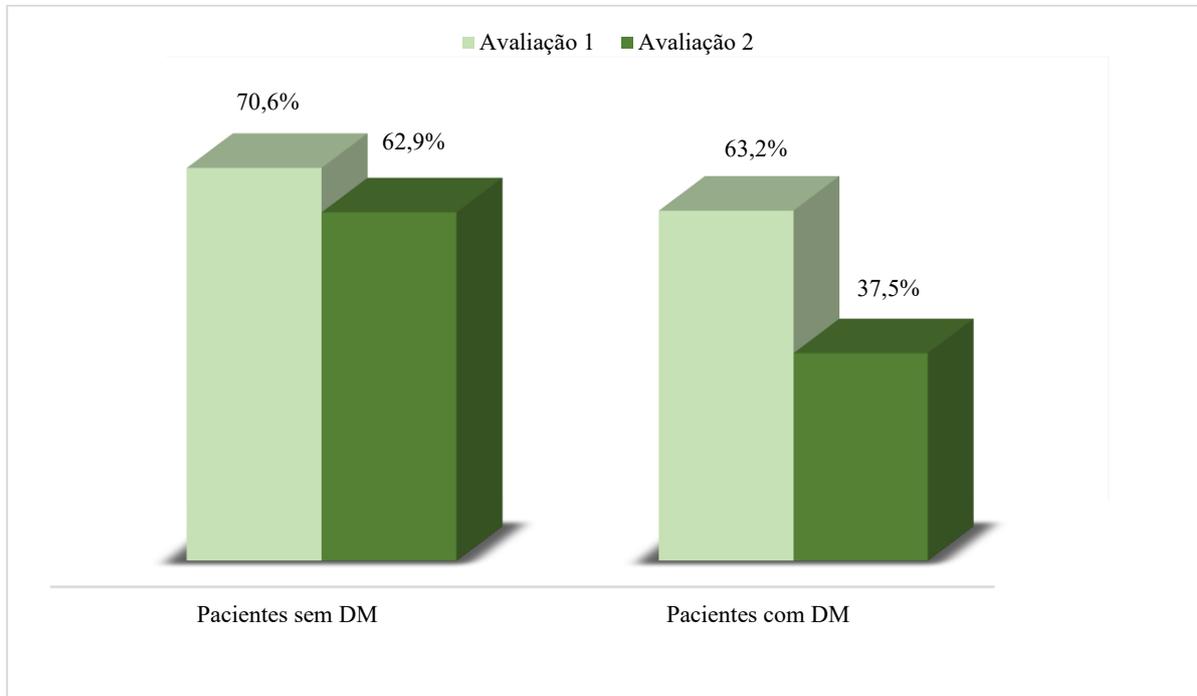
Legenda: PCFS = *Post-COVID-19 Functional Status*.

Nota: Avaliação 1 (n = 53); Avaliação 2 (n=51).

Além disso, 70,6% e 63,2% dos participantes não diabéticos e diabéticos, respectivamente, na primeira avaliação e 62,9% e 37,5% dos participantes não diabéticos e

diabéticos, respectivamente, na segunda avaliação, apresentaram limitações funcionais leve, moderada ou grave (escore  $\geq 2$ ) (Figura 6).

Figura 6. Avaliação do PCFS  $\geq 2$  em pacientes diabéticos e não diabéticos nas avaliações 1 e 2



Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Legenda: PCFS = *Post-COVID-19 Functional Status*; DM = *diabetes mellitus*.

A qualidade de vida foi avaliada pelo EQ-5D-5L e na primeira avaliação, os participantes que apresentaram problemas leves, moderados, graves ou extremos (escore  $\geq 2$ ) em cada domínio foram 21 (39,6%) em “mobilidade”, 9 (17,0%) em “cuidados pessoais”, 24 (45,3%) “atividades habituais”, 39 (73,6%) em “dor/desconforto” e 38 (71,7%) em “ansiedade/depressão”. Já na segunda, participantes que se apresentaram assim foram 18 (34,6%) em “mobilidade”, 5 (9,6%) em “cuidados pessoais”, 19 (37,3%) em “atividades habituais”, 38 (73,1%) em “dor/desconforto” e 34 (65,4%) em “ansiedade/depressão”. As frequências de cada item nos cinco domínios do EQ-5D-5L estão detalhadas na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição dos itens em cada domínio do EQ-5D-5L

<b>Domínios e seus Itens</b>	<b>Avaliação 1</b> <b>n (%)</b>	<b>Avaliação 2</b> <b>n (%)</b>
<b>Mobilidade*</b>		
Não tem problemas em andar	32 (60,4)	34 (65,4)
Tem problemas ligeiros em andar	4 (7,5)	7 (13,5)
Tem problemas moderados em andar	13 (24,5)	10 (19,2)
Tem problemas graves em andar	4 (7,5)	1 (1,9)
É incapaz de andar	0 (0)	0 (0)
<b>Cuidados pessoais*</b>		
Não tem nenhum problema em se lavar ou vestir	44 (83,0)	47 (90,4)
Tem problemas ligeiros em se lavar ou vestir	2 (3,8)	3 (5,8)
Tem problemas moderados em se lavar ou vestir	5 (9,4)	2 (3,8)
Tem problemas graves em se lavar ou vestir	1 (1,9)	0 (0)
É incapaz de se lavar ou vestir sozinho/a	1 (1,9)	0 (0)
<b>Atividades habituais**</b>		
Não tem nenhum problema em desempenhar as suas atividades habituais	29 (54,7)	32 (62,7)
Tem problemas ligeiros em desempenhar as suas atividades habituais	4 (7,5)	10 (19,6)
Tem problemas moderados em desempenhar as suas atividades habituais	15 (28,3)	6 (11,8)
Tem problemas graves em desempenhar as suas atividades habituais	4 (7,5)	2 (3,9)
É incapaz de desempenhar as suas atividades habituais	1 (1,9)	1 (2,0)
<b>Dor/Desconforto*</b>		
Não tem em dores ou mal-estar	14 (26,4)	14 (26,9)
Tem dores ou mal-estar ligeiros	9 (17,0)	10 (19,2)
Tem dores ou mal-estar moderados	19 (35,8)	18 (34,6)
Tem dores ou mal-estar graves	9 (17,0)	9 (17,3)
Tem dores ou mal-estar extremos	2 (3,8)	1 (1,9)
<b>Ansiedade/Depressão*</b>		

Não está ansioso/a ou deprimido/a	15 (28,3)	18 (34,6)
Está ligeiramente ansioso/a ou deprimido/a	12 (22,6)	9 (17,3)
Está moderadamente ansioso/a ou deprimido/a	15 (28,3)	16 (30,8)
Está gravemente ansioso/a ou deprimido/a	7 (13,2)	8 (15,4)
Está extremamente ansioso/a ou deprimido/a	4 (7,5)	1 (1,9)

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Legenda: EQ-5D-5L; *EuroQol 5 Dimensions -5 Levels*.

Nota: Valores expressos em número absoluto e relativo; \* n = 53 na avaliação 1 e n = 52 na avaliação 2; \*\* n = 53 na avaliação 1 e n = 51 na avaliação 2.

A VAS, por sua vez, foi igual a 70 [50 – 90] e 80 [60 – 90] nas avaliações 1 e 2, respectivamente. Não se observou diferença na VAS na comparação entre pacientes: com e sem DM; com e sem obesidade; sem DM ou obesidade, sem DM e com obesidade, com DM e sem obesidade e com DM e obesidade (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação da VAS conforme presença ou ausência de DM e/ou obesidade

Variáveis <sup>a</sup>	VAS			
	Avaliação 1	p valor	Avaliação 2	p valor
<b>DM</b>				
Não	70 [50 – 80]	0.667	80 [70 – 90]	0.399 <sup>b</sup>
Sim	75 [50 – 90]		70 [60 – 85]	
<b>Obesidade</b>				
Não	80 [50 – 90]	0.632	82 [70 – 90]	0.25 <sup>b</sup>
Sim	70 [50 – 85]		78 [50 – 88]	
<b>DM e/ou obesidade</b>				
Sem DM ou obesidade	80 [60 – 90]	0.761	80 [70 – 90]	0.592 <sup>c</sup>
Sem DM e com obesidade	70 [50 – 80]		80 [50 – 90]	
Com DM e sem obesidade	68 [40 – 90]		85 [72 – 90]	
Com DM e obesidade	75 [50 – 90]		70 [50 – 80]	

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Legenda: VAS = *visual analog scale* DM = *diabetes mellitus*.

Nota: <sup>a</sup>valores expressos em mediana e intervalo interquartil; <sup>b</sup>Teste de Mann-Whitney; <sup>c</sup>Teste de Kruskal-Wallis.

A presença ou ausência de DM não se associou aos itens dos domínios “mobilidade” [avaliação 1:  $\chi^2(3) 1,793, p = 0,617$ ; avaliação 2:  $\chi^2(3) 2,148, p = 0,542$ ], “cuidados pessoais” [avaliação 1:  $\chi^2(4) 1,334, p = 0,856$ ; avaliação 2:  $\chi^2(2) 0,286, p = 0,867$ ], “atividades habituais” [avaliação 1:  $\chi^2(4) 6,516, p = 0,164$ ; avaliação 2:  $\chi^2(4) 4,670, p = 0,323$ ], “dor/desconforto”

[avaliação 1:  $\chi^2 (4) 3,401, p = 0,493$ ; avaliação 2:  $\chi^2 (4) 2,032, p = 0,730$ ] e “ansiedade/depressão” [avaliação 1:  $\chi^2 (4) 6,121, p = 0,190$ ; avaliação 2:  $\chi^2 (4) 2,578, p = 0,631$ ] do EQ-5D-5L na amostra total (Tabela 4).

Tabela 4. Associação entre domínios do EQ-5D-5L e DM na amostra total

	Avaliação 1			Avaliação 2		
	Sem DM	Com DM	p valor	Sem DM	Com DM	p valor
<b>Mobilidade</b>						
< 2	19 (55,9)	13 (68,4)	0,400	23 (65,7)	11 (64,7)	1,000
≥ 2	15 (44,1)	6 (31,6)		12 (34,3)	6 (35,3)	
<b>Cuidados Pessoais</b>						
< 2	28 (82,4)	16 (84,2)	1,000	32 (91,4)	15 (88,2)	1,000
≥ 2	6 (17,6)	3 (15,8)		3 (8,6)	2 (11,8)	
<b>Atividades Habituais</b>						
< 2	20 (58,8)	9 (47,4)	0,566	22 (62,9)	10 (62,5)	1,000
≥ 2	14 (41,2)	10 (52,6)		13 (37,1)	6 (37,5)	
<b>Dor/Desconforto</b>						
< 2	7 (20,6)	7 (36,8)	0,215	8 (22,9)	6 (35,3)	0,506
≥ 2	27 (79,4)	12 (63,2)		27 (77,1)	11 (64,7)	
<b>Ansiedade/Depressão</b>						
< 2	10 (29,4)	5 (26,3)	1,000	10 (28,6)	8 (47,1)	0,224
≥ 2	24 (70,6)	14 (73,7)		25 (71,4)	9 (52,9)	

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Legenda: EQ-5D-5L = *EuroQol 5 Dimensions -5 Levels*; DM = *diabetes mellitus*.

Nota: Valores expressos em número absoluto e relativo.

**PCFS**

Os escores da PCFS não se associaram ao DM [avaliação 1:  $\chi^2(4) 1,339, p = 0,855$ ; avaliação 2:  $\chi^2(4) 4,240, p = 0,374$ ] e à obesidade [avaliação 1:  $\chi^2(4) 1,006, p = 0,909$ ; avaliação 2:  $\chi^2(4) 3,208, p = 0,524$ ], mesmo quando agrupados [avaliação 1:  $\chi^2(12) 4,666, p = 0,968$ ; avaliação 2:  $\chi^2(12) 15,146, p = 0,234$ ] (Tabela 5).

Quando os escores da PCFS foram dicotomizados, a ausência de associação com DM, obesidade e DM e obesidade agrupados manteve-se.

Tabela 5. Associação de DM e/ou obesidade com PCFS

	Avaliação 1					Avaliação 2				
	Sem DM ou Obesidade	Sem DM e Com Obesidade	Com DM e Sem Obesidade	Com DM e Obesidade	p valor	Sem DM ou Obesidade	Sem DM e Com Obesidade	Com DM e Sem Obesidade	Com DM e Obesidade	p valor
<b>PCFS</b>										
< 2	3 (25,0)	7 (31,8)	1 (25,0)	6 (40,0)	0,849	6 (46,2)	7 (31,8)	2 (66,7)	8 (61,5)	0,314
≥ 2	9 (75,0)	15 (68,2)	3 (75,0)	9 (60,0)		7 (53,8)	15 (68,2)	1 (33,3)	5 (38,5)	

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Legenda: PCFS = *Post-COVID-19 Functional Status*; DM = *diabetes mellitus*.

Nota: Valores expressos em número absoluto e relativo.

### **EQ-5D-5L em Diabéticos com e sem obesidade**

Na amostra de diabéticos, a presença ou ausência de obesidade também não se associou aos itens dos domínios “mobilidade” [avaliação 1:  $\chi^2(3) 5,810, p = 0,121$ ; avaliação 2:  $\chi^2(3) 1,153, p = 0,764$ ], “cuidados pessoais” [avaliação 1:  $\chi^2(2) 5,463, p = 0,065$ ; avaliação 2:  $\chi^2(2) 0,486, p = 0,784$ ], “atividades habituais” [avaliação 1:  $\chi^2(2) 1,046, p = 0,593$ ; avaliação 2:  $\chi^2(3) 1,121, p = 0,772$ ], “dor/desconforto” [avaliação 1:  $\chi^2(3) 2,612, p = 0,455$ ; avaliação 2:  $\chi^2(3) 2,321, p = 0,509$ ] e “ansiedade/depressão” [avaliação 1:  $\chi^2(4) 1,652, p = 0,799$ ; avaliação 2:  $\chi^2(3) 2,378, p = 0,498$ ] do EQ-5D-5L. A ausência de associação manteve-se quando os escores dos domínios do EQ-5D-5L foram dicotomizados (Tabela 6).

Tabela 6. Associação de DM e/ou obesidade com os itens dos domínios EQ-5D-5L

	Avaliação 1			Avaliação 2		
	Com DM e sem Obesidade	Com DM e com Obesidade	p valor	Com DM e sem Obesidade	Com DM e com Obesidade	p valor
<b>Mobilidade</b>						
< 2	2 (50,0)	11 (73,3)	0,557	2 (66,7)	9 (64,3)	1,000
≥ 2	2 (50,0)	4 (26,7)		1 (33,3)	5 (35,7)	
<b>Cuidados Pessoais</b>						
< 2	2 (50,0)	14 (93,3)	0,097	3 (100,0)	12 (85,7)	1,000
≥ 2	2 (50,0)	1 (6,7)		0 (0,0)	2 (14,3)	
<b>Atividades Habituais</b>						
< 2	2 (50,0)	7 (46,7)	1,000	2 (66,7)	8 (61,5)	1,000
≥ 2	2 (50,0)	8 (53,3)		1 (33,3)	5 (38,5)	
<b>Dor/Desconforto</b>						
< 2	1 (25,0)	6 (40,0)	1,000	2 (66,7)	4 (28,6)	0,515
≥ 2	3 (75,0)	9 (60,0)		1 (33,3)	10 (71,4)	
<b>Ansiedade/Depressão</b>						
< 2	1 (25,0)	4 (26,7)	1,000	1 (33,3)	7 (50,0)	1,000
≥ 2	3 (75,0)	11 (73,3)		2 (66,7)	7 (50,0)	

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Legenda: EQ-5D-5L = *EuroQol 5 Dimensions -5 Levels*; DM = diabetes mellitus.

Nota: Valores expressos em número absoluto e relativo.

## 4 DISCUSSÃO

O instrumento EQ-5D-5L mostrou que os problemas mais frequentes relatados em nosso estudo foram dor/desconforto (73,6% e 73,1% em V0 e V1, respectivamente) e ansiedade/depressão (71,7% e 65,4% em V0 e V1, respectivamente). No estudo de Akter *et al.*<sup>66</sup> foram investigadas as complicações dos pacientes após 4 semanas de recuperação do COVID-19, e o domínio mais afetado foi dor/desconforto (29,8%). Nesse estudo porém, os indivíduos com diabetes (40%) apresentaram níveis significativamente mais elevados de dor do que aqueles sem diabetes (27,3%), além disso, problemas de mobilidade foram significativamente encontrados em pacientes com diabetes do que naqueles sem diabetes.<sup>66</sup> Em nosso estudo, a variável DM não se associou aos escores de mobilidade, porém o tempo de avaliação foi em torno de 2 meses (V0) e 1 ano após a alta hospitalar (V1), o que pode sugerir que o prejuízo da mobilidade seja principalmente em uma fase mais precoce pós alta hospitalar (4 semanas).

Essa diferença de mobilidade poderia ser influenciada pela sarcopenia. Temos evidências que pacientes com diabetes tem um risco aumentado de sarcopenia comparado com os não diabéticos.<sup>57</sup> No entanto, limitações quanto à mobilidade e em outros domínios são vistas em ambos os grupos, mostrando o impacto da doença na vida dos pacientes, tanto de pacientes com diabetes quanto sem o diagnóstico de diabetes.

Quanto à pontuação da *visual analog scale* (VAS) não observamos diferença significativa entre pacientes diabéticos e não diabéticos.

O prejuízo na qualidade de vida foi também demonstrado em um outro estudo com 143 pacientes, em que 44,1% deles apresentaram piora na qualidade de vida verificada pela pontuação da VAS, essa escala foi aplicada em média 36,1 dias após a alta e comparada retrospectivamente com a qualidade de vida anterior ao diagnóstico da COVID-19.<sup>3</sup>

Em um coorte com 78 pacientes, foi mostrado que 51% deles apresentaram prejuízo da qualidade de vida após 13 semanas, em média, do início dos sintomas da COVID-19, e esse achado foi semelhante em pacientes com e sem comorbidades,<sup>67</sup> o que corrobora com nossos resultados, em que não tiveram diferenças entre os grupos com e sem diabetes.

Em outro estudo, envolvendo 91 pacientes avaliados 6 meses da internação hospitalar (UTI), demonstrou diminuição na qualidade de vida em 67% dos participantes e a mobilidade foi o domínio mais afetado (56%), seguido de dor/desconforto (48%), ansiedade/depressão (46%),<sup>68</sup> resultados semelhantes ao nosso estudo, que mostrou esses mesmos domínios como os mais comprometidos.

Verificamos em nosso estudo um grupo bem homogêneo de pacientes, o que pode ser uma das causas dessa diferença não ser significativa entre os grupos de diabéticos e não diabéticos. Outras limitações presentes se devem ao tamanho da amostra e ao fato de todos terem sido internados, em enfermaria e/ou UTI, que podem ser fatores que dificultam a generalização dos resultados para outros grupos de pacientes. A média de idade relativamente baixa dos pacientes, 51 anos, pode ter influenciado o resultado, uma vez que sabemos que os idosos apresentam um escore mais baixo no EQ-5D.<sup>69,70</sup>

No grupo dos não diabéticos, outras comorbidades estiveram presentes em 19 dos 34 pacientes (55,9%) e 16 dos 35 pacientes (45,7%) nas primeira e segunda avaliações, respectivamente, o que pode ter interferido na falta de diferença significativa entre os grupos analisados, pois doenças crônicas podem influenciar no escore de qualidade de vida.<sup>71</sup> Outras limitações do estudo foram a ausência de um grupo controle (pacientes sem comorbidades) e a falta de dados sobre a qualidade de vida e da funcionalidade no período pré-COVID-19 dos pacientes. No grupo dos diabéticos, 84,2% e 70,6% em V0 e V1, respectivamente, apresentavam outras comorbidades, dificultando avaliar a influência do diabetes, isoladamente, na qualidade de vida dos pacientes. Nosso estudo, também não incluiu um grupo controle sem COVID-19, para diferenciar efeitos específicos mediados pela COVID-19 e os mediados por doenças críticas.

Fizemos a pesquisa de forma presencial com os participantes, além disso durante as avaliações questionamos sobre as medicações em uso, comorbidades e preenchemos o índice de comorbidade de Charlson de todos os participantes.

Os escores da PCFS não se associaram ao diabetes e quando os escores da PCFS foram dicotomizados, a ausência de associação com DM, obesidade e DM e obesidade agrupados manteve-se.

Em um estudo caso-controle, que avaliou pacientes diabéticos e não diabéticos pós-COVID-19, em média, aos 7 meses após a alta hospitalar, verificou que o diabetes não foi associado a diferenças nas limitações das atividades de vida diária<sup>72</sup>, o que corrobora com nossos resultados.

Nas avaliações V0 e V1, respectivamente, 36 (67,9%) e 28 (54,9%) dos participantes do nosso estudo, apresentaram limitação funcional leve, moderada ou grave (escore  $\geq 2$ ), resultado concordante com outro estudo com 91 pacientes que demonstrou que 63% relataram diminuição do estado funcional após 6 meses da internação, porém, nesse estudo todos os participantes estiveram internados em UTI.<sup>68</sup>

Existem limitações para definir quais são os fatores que interferem no impacto que a COVID-19 terá na qualidade de vida dos pacientes a longo prazo. Já que existem poucos estudos com o seguimento de pacientes ao longo de 12 meses, além de ser necessário considerar fatores sociodemográficos e clínicos para definir melhor o impacto da SPC para distinguir dos fatores de confusão relacionados a essa condição.<sup>73</sup>

Embora seja difícil determinar os dados epidemiológicos exatos da SPC, essas informações são necessárias para subsidiar os sistemas de saúde e os governos para que possam desenvolver planejamentos de suporte e tratamentos adequados.<sup>74</sup>

Os pacientes estudados representam uma amostra pequena da população que foi internada por COVID-19, porém se avaliarmos que 537 milhões pessoas tiveram diagnóstico de diabetes no mundo (10,5% da população mundial),<sup>75</sup> e se projetarmos o impacto na vida desses pacientes e as limitações na vida diária, esses resultados podem ser um alerta para a implementação de políticas de saúde pública a fim de prevenir as consequências da síndrome pós-COVID-19.

O sedentarismo é uma queixa importante dos pacientes durante da pandemia, por isso abordagens como a telerreabilitação são benéficas para o aumento da atividade física, melhorando a qualidade de vida, diminuindo a ansiedade, depressão e a percepção de solidão durante o período de pandemia para todos os indivíduos, como mostrou um estudo com indivíduos com diabetes tipo 1 e grupo controle.<sup>76</sup>

Equipes multidisciplinares de reabilitação devem dar suporte a esses pacientes, abordando os aspectos físicos, psicológicos e psiquiátricos da reabilitação e o gerenciamento da queixa da fadiga deve ser o componente-chave.<sup>77</sup>

A estratificação das limitações dos pacientes pode ser uma forma de organizar o apoio para que cada pessoa receba o tratamento com as equipes especializadas, com uma abordagem multidisciplinar com acompanhamento nutricional, fisioterápico e psicológico.<sup>16</sup>

## 5 CONCLUSÃO

Concluimos com os resultados de nosso estudo que o diabetes parece não interferir na qualidade de vida e na funcionalidade do paciente ao longo de um ano após a internação por COVID-19, não houve diferença significativa entre os grupos com e sem diabetes. As principais queixas foram nos domínios de dor/desconforto e ansiedade/depressão, além disso, mais de 60% dos pacientes apresentaram limitação funcional com PCFS  $\geq 2$ , cerca de dois meses pós internação por COVID-19, tanto nos grupos com e sem diabetes. Para a melhora da qualidade de vida e da funcionalidade desses pacientes, o acompanhamento ambulatorial para tratamento da SPC deve ter uma abordagem multidisciplinar.

## REFERÊNCIAS

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
2. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 36:100899. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100899.
3. Carfi A, Bernabei R, Landi. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. Erratum in: *Nat Med*. 2021;27(6):1116. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.
5. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and diabetes: a collision and collusion of two diseases. *Diabetes*. 2020; 69(12):2549e65. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0032>.
6. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beauvils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(2):258-263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
7. 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*. 2021; 9(11):1275-1287. doi: 10.1016/S2213-2600(21)003830.
8. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022; 11(2):269. doi: 10.3390/pathogens11020269.
9. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Prevalence and determinants of fatigue after COVID-19 in non-hospitalized subjects: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(4):2030. doi: 10.3390/ijerph18042030.
10. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020; 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
11. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, Periselneris J, Norton S, Smith LJ, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res*. 2021; 7(1):00655-2020. doi: 10.1183/23120541.00655-2020.
12. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE*. 2020; 15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784.

13. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-Month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*.2021; 397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
14. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers. *JAMA* 2022:e2211691.
15. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post COVID-19 condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis* 2022:jiac136. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>.
16. Raveendran A.V, Misra A. Post COVID-19 Syndrome (“Long COVID”) and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes e Metabolic Syndrome*.2021; 15(5):102235. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102235.
17. del Rio C, Collins L. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(17):1723-1724. doi: 10.1001/jama.2020.19719.
18. Gallagher T.M, Buchmeier M.J, Coronavirus Spike Proteins in Viral Entry and Pathogenesis. *Virology*. 2001;279(2):371-4. doi: 10.1006/viro.2000.0757.
19. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et.al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145.
20. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
21. To KF, Tong JH, Chan PK, Au FW, Chim SS, Chan KC, et.al. 2004. Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: an in-situ hybridization study of fatal cases. *J Pathol*. 2004; 202(2):157-63. doi: 10.1002/path.
22. Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(12):4240-5. doi: 10.1073/pnas.0306446101.
23. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(7):1059-1063. doi: 10.1002/art.41285.
24. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.

25. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
26. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
28. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):66-74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
29. Vaidya A, Dluhy R (2000) Hyperaldosteronism. [Updated 2016 Oct 19]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
30. YaoX, YeF, ZhangM, CuiC, HuangB et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):732-739. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
31. Soubrier M, Pei J, Durand F, Gullestad L, John A. Concomitant Use of Statins in Tocilizumab-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):133-149. doi: 10.1007/s40744-016-0049-8.
32. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020; 309:70-77. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063.
33. Biernacka A, Frangogiannis NG. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging Dis*. 2011;2(2):158-173.
34. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care \* 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*. 2002;57(6):540-6. doi: 10.1136/thorax.57.6.540.
35. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(3):L217-30. doi: 10.1152/ajplung.00311.2013.
36. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*. 2014;43(1):276-85. doi: 10.1183/09031936.00196412.
37. Johannson K, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a proposal. *Curr Respir Care Rep*. 2013;2(4):10.1007/s13665-013-0065-x. doi: 10.1007/s13665-013-0065-x.

38. Lorenzo Villalba N, Maouche Y, Alonso Ortiz MB, Cordoba Sosa Z, Chahbazian JB, Syrovatkova A, et al. Anosmia and dysguesia in the absence of other respiratory disease: should COVID-19 infection be considered? *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(4):001641. doi: 10.12890/2020\_001641.
39. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *bioRxiv* [Preprint]. 2021; 4:2020.11.03.367391. doi: 10.1101/2020.11.03.367391.
40. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 6:100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
41. Unnikrishnan R, Misra A. Diabetes and COVID19: a bidirectional relationship. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(9):1332-1336. doi: 10.1038/s41430-021-00961-y.
42. Misra A, Ghosh A, Gupta R. Heterogeneity in presentation of hyperglycaemia during COVID-19 pandemic: a proposed classification. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):403-406. doi: 10.1016/j.dsx.2021.01.018.
43. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12:75. doi: 10.1186/s13098-020-00586-4.
44. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
45. Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2507-2508. doi: 10.1111/dom.14170.
46. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al. Diabetes Mellitus is associated with severe infection and mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res*. 2020; 51(7):700-709. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.07.005.
47. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
48. Ceriello A, Standl E, Catrinou D, Itzhak B, Lalic NM, Rahelic D, et al. Issues of cardiovascular risk management in people with diabetes in the COVID-19 Era. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1427-1432. doi: 10.2337/dc20-0941.
49. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.

50. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020; 127:104354. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354.
51. Ceriello A, Zarich SW, Testa R. Lowering glucose to prevent adverse cardiovascular outcomes in a critical care setting. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5 Suppl):S9-13. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.054.
52. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Kirley PD, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e695-e703. doi: 10.1093/cid/ciaa1419.
53. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Caussy C, Gaborit B, Vazier C, et al. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(2):391-403. doi: 10.1111/dom.14228.
54. Mrigpuri P, Sonal S, Spalgais S, Goel N, Menon B, Kumar R. Uncontrolled diabetes mellitus: A risk factor for post COVID fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;91(1). doi: 10.4081/monaldi.2021.1607.
55. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
56. Suwanwongse, K. & Shabarek, N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol.* 2020;93(2):1150-1153. doi: 10.1002/jmv.26339.
57. Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taoukidou P, Mitsiou M, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(5):453-463. doi: 10.1007/s00223-020-00742-y.
58. Welch C, Greig C, Masud T, Wilson D, Jackson TA. COVID-19 and Acute Sarcopenia. *Aging Dis.* 2020;11(6):1345-1351. doi: 10.14336/AD.2020.1014.
59. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210185. doi: 10.1183/16000617.0185-2021.
60. Rosa RG, Cavalcanti AB, Azevedo LCP, Veiga VC, Souza D, dos Santos RRM, et al. Association between acute disease severity and one-year quality of life among post-hospitalisation COVID-19 patients: Coalition VII prospective cohort study. *Intensive Care Med*(2023) 49: 166-177.
61. Hussein AARM, et al. Post-COVID-19 functional status: Relation to age, smoking, hospitalization, and previous comorbidities. *Ann Thorac Med.* 2021; 16:260-5. DOI: 10.4103/atm.atm\_606\_20.

62. NIH COVID-19 guidelines- “Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection”. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> Assessed 08 Apr 2023.
63. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020; 56(1): 2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020.
64. EuroQol Research Foundation, EQ-5D-5L user guide. Available at <https://euroqol.org/publications/user-guides>. Assessed 10 Apr 2023.
65. Janssen MF, Lubetkin EI, Sekhobo JP, Pickard AS. The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2011; 28(4):395–413. [https://doi.org/ 10.1111/j.1464-5491.2010.03136.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03136.x) PMID: 21392061
66. Akter F, Mannan A, Mehedi HMH, Rob MA, Ahmed S, Salauddin A, et al. Clinical characteristics and short-term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(6): 2031-2038. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.016.
67. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020; 56(5): 2003276. doi: 10.1183/13993003.03276-2020.
68. Taboada M, Moreno E, Cariñena A, Rey T, Pita-Romero R, Leal S, et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth*. 2021; 126(3): e110-e113. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.007.
69. Fujikawa A, Suzue T, Jitsunari F, Hirao T. Evaluation of health-related quality of life using EQ-5D in Takamatsu, Japan. *Environ Health Prev Med*. 2011; 16(1): 25-35. doi: 10.1007/s12199-010-0162-1.
70. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ*. 1998; 316(7133):736-41. doi: 10.1136/bmj.316.7133.736.
71. Ping W, Zheng J, Niu X, Guo C, Zhang J, Yang H, et al. Evaluation of health-related quality of life using EQ-5D in China during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2020; 15(6):e0234850. doi: 10.1371/journal.pone.0234850.
72. Fernández-de-Las-Peñas C, Guijarro C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, Plaza-Canteli S, Hernández-Barrera V, et al. Diabetes and the Risk of Long-term Post-COVID Symptoms. *Diabetes*. 2021; 70(12):2917-2921. doi: 10.2337/db21-0329.
73. d'Ettorre G, Vassalini P, Coppolelli V, Gentilini Cacciola E, Sanitinelli L, et al. Health-related quality of life in survivors of severe COVID-19 infection. *Pharmacol Rep*. 2022; 74(6):1286-1295. doi: 10.1007/s43440-022-00433-5.

74. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021; 374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944.

75. International Diabetes Federation (IDF), IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021. <https://www.diabetesatlas.org>.

76. Çelik Z, Törüner FB, Güçlü MB. Evaluation of quality of life and physical activity in patients with type 1 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic. *Arch Endocrinol Metab*. 2023; 67(2):206-213. doi: 10.20945/2359-3997000000531.

77. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136. Erratum in: *BMJ*. 2022 Jan 19;376:o126.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### AValiação DO IMPACTO NO APARELHO RESPIRATÓRIO A LONGO PRAZO NO ÂMBITO DA COVID19: UM ESTUDO DE COORTE

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), em uma pesquisa que tem como objetivo avaliar o estado de saúde de pessoas após a COVID-19 e as possíveis consequências respiratórias decorrentes desta infecção que podem ser hiper-reatividade brônquica, bronquiolite e fibrose pulmonar.

No período de dois anos, avaliações do estudo serão conduzidas nas dependências do Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA), no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC). Serão realizados exames para avaliação de função pulmonar e cardiovascular, exames para avaliação de estruturas torácicas, exames para avaliação de estado nutricional, exames de sangue para avaliar presença de inflamação e testes para avaliação de capacidade e performance física. Também serão aplicados questionários, escalas e testes para avaliação do estado de saúde e realizadas consultas médicas. Ao ingressar no estudo, o(a) senhor(a) receberá uma caderneta e um medidor portátil de pico de fluxo expiratório (PFE) para registro domiciliar diário de sinais e sintomas, medicamentos administrados e também do PFE durante quinze dias. Durante todo o período do estudo, dados clínicos serão coletados também em consultas ao seu prontuário médico do HU/UFSC. Para cada uma das 4 visitas (testes físicos, questionários, coleta de sangue e consulta médica) que o Sr(a) fará ao Núcleo de Pesquisa, serão dispendidas aproximadamente 2 horas, acrescidas de três visitas adicionais de 1 hora para realização de Tomografia, Pletismografia e Ecocardiograma.

Os benefícios e as vantagens em participar dessa pesquisa serão que, com os dados coletados por meio das avaliações do estudo, os profissionais da saúde poderão analisar a gravidade da doença e sua evolução. O(A) senhor(a) terá acesso a resultados das avaliações e receberá quatro consultas médicas realizadas ou supervisionadas por pneumologista. Em caso de necessidade, conforme análise clínica, o(a) senhor(a) receberá suporte para agendamento de outras consultas médicas com pneumologista, encaminhamento para outras especialidades e solicitação de outros exames durante o período de um ano. É possível que o(a) senhor(a) sinta algum desconforto durante as avaliações. Nas avaliação de função pulmonar e de performance física o Sr.(a) poderá sentir algum desconforto como falta de ar, tosse, cansaço, tontura ou dor no peito. Caso alguma destas manifestações aconteça, os testes serão interrompidos e o Sr.(a) será avaliado por um médico que estará disponível em todas as etapas de avaliação, o qual poderá diagnosticar o problema e tomar as providências necessárias. Estas manifestações podem ocorrer na realização destes exames em qualquer tipo de doença e os profissionais que aplicam os testes tem experiência e total condições de avaliar e resolver o problema. Todas as avaliações serão realizadas nas dependências do HU/UFSC (que apresenta suporte para atendimento de emergência, em caso de necessidade), acompanhadas por profissionais da saúde e supervisionadas por pneumologista. Os riscos das demais avaliações, com por exemplo a aplicação de questionários poderá causar algum grau de ansiedade ou constrangimento, e o Sr. (a) poderá a qualquer momento interromper ou se negar a responder determinadas perguntas se assim desejar., sem que isto traga prejuízo à sua avaliação e tratamento. Da mesma forma um profissional poderá avaliar os sintomas e medicá-lo se houver necessidade. Os riscos dessas avaliações não irão além daqueles relativos a uma consulta médica ou à realização de exames de rotina em Pneumologia, que são mínimos. A coleta de sangue poderá causar algum desconforto ou dor no local de introdução da agulha, porém de caráter transitório, e será feita por profissional habilitado para tal. Da mesma forma o Sr.(a) poderá recusar a coleta de sangue sem nenhum prejuízo ao seu tratamento ou avaliação. Os exames de imagem (Rx e Tomografia) colocam o paciente em exposição à

radiação ionizante, em doses que não são prejudiciais ao organismo quando realizadas de forma segura e esporádica.

Essa pesquisa está pautada na resolução 466/12, de acordo com o Conselho Nacional de Saúde (CNS). Durante todo o período da pesquisa, os participantes terão direito a esclarecimento de dúvidas, bastando para isso entrar em contato com os pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH). Os convidados terão garantido seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de penalização por sua decisão. Além disso, participantes e acompanhantes estarão isentos de despesas decorrentes da participação na pesquisa, cujos valores de deslocamento para as avaliações presenciais serão ressarcidos mediante solicitação. Se necessário, será fornecida alimentação no período de avaliação presencial se o participante assim o desejar e necessitar. Eventuais outras despesas decorrentes exclusivamente da participação no projeto de pesquisa serão ressarcidas mediante comprovação. Participantes que sofrerem danos decorrentes das avaliações do estudo terão direito a assistência integral que será prestada pelo Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas e pelo Hospital Universitário. Ao assinar este termo, o Sr.(a) não está renunciando ao direito de indenização adquirido por vias legais. As informações dessa pesquisa serão confidenciais, sendo divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes (a não ser entre os pesquisadores) e sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Agradecemos a sua participação e colaboração.

Profa. Dra. Rosemeri Maurici da Silva

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), HU/UFSC, Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina (SC) – CEP 88040-970. Telefones: +55 (48) 3721-9014; +55 (48) 98805-4510.

Se o(a) senhor(a) tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética desta pesquisa, entre em contato com o CEPSH da UFSC.

Endereço: Rua Desembargador Vitor Lima, no 222, Prédio da Reitoria II, 4o andar, sala 401, Trindade, Florianópolis, SC.

Telefone: +55 (48) 3721-6094.

### CONSENTIMENTO EM PARTICIPAR

Declaro que fui informado(a) sobre todos os procedimentos da pesquisa, que recebi de forma clara e objetiva todas as explicações pertinentes ao estudo e que todos os meus dados coletados serão sigilosos. Eu compreendo que, nesta pesquisa, as avaliações serão feitas em mim. Tive tempo para tomar a decisão, bem como chance de fazer questionamentos sobre o estudo. Minhas dúvidas foram esclarecidas. Estou ciente de que posso interromper a participação no estudo em qualquer momento.

Nome do(a) participante por extenso:

\_\_\_\_\_ Assinatura do(a)  
participante: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do(a) Pesquisador(a):

\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nota: O presente Termo terá duas vias, uma ficará à guarda dos pesquisadores e a outra via será da posse do(a) próprio(a) participante da pesquisa.

#### **DADOS DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELO PROJETO DE PESQUISA - ORIENTANDO:**

Nome completo: Rachel Bastos Nazareno dos Anjos

Doc. de Identificação. CRM SC: 30394

Endereço completo: Hospital Universitário / NUPAIVA

Endereço de e-mail: rachel.bastos8@gmail.com

Telefones: 48 3721 9250

#### **DADOS DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELO PROJETO DE PESQUISA - ORIENTADOR:**

Nome completo: Profa. Dra. Rosemeri Maurici da Silva

Gerente de ensino e pesquisa do HU – UFSC – Resolução n. 1748 – 28/12/2016

Endereço completo: Hospital Universitário – GEP - Quarto andar

Endereço de e-mail: gep.hu@contato.ufsc.br

Telefones: 48 3721 8101

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do impacto no aparelho respiratório a longo prazo no âmbito da COVID19: um estudo de coorte.

**Pesquisador:** Rosemeri Maurici da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 36944620.5.1001.0121

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

**Patrocinador Principal:** CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.290.578

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto multicêntrico coordenado pela professora Rosemeri Maurici da Silva com a participação das pesquisadoras Fernanda Rodrigues Fonseca, Alexania De Re, Nayala Lirio Gomes Gazola, Roberta Rodolfo Mazzali Biscaro, Marcia Margaret Menezes Pizzichini e do pesquisador Maico Oliveira Buss, ligados ao Hospital Universitário/UFSC/EBSERH e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/CCS/UFSC. O outro centro é o Hospital Especializado Octávio Mangabeira, tendo como pesquisador Marcelo Chalhoub Coelho Lima.

Estudo observacional, com 300 participantes. No centro coordenador serão incluídos 133 participantes divididos em três grupos a saber: G1 com 33 participantes graves, G2 com 50 participantes com Covid-19 leve e G3 com 50 participantes com Covid-19 moderada.

**Critérios de inclusão:** Pacientes diagnosticados com COVID-19.

Informam o recrutamento em ambiente de triagem, enfermarias e UTI. Os participantes serão convidados a participar do estudo no momento de internação ou alta hospitalar e serão incluídos mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

**Critérios de exclusão:** Não constam.

**Intervenções:**

A coleta presencial de dados ocorrerá durante dois anos nas dependências do Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA) do Hospital Universitário Professor Polydoro

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

**Bairro:** Trindade

**CEP:** 88.040-400

**UF:** SC

**Município:** FLORIANOPOLIS

**Telefone:** (48)3721-6094

**E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

## ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

FOLLOW COVID-19 COHORT STUDY  
HU-UFSC

Sinais e sintomas agudos	Não ( 0 )	Sim ( 1 )
Tosse		
Dispneia		
Expectoração		
Opressão torácica / dor no peito		
Cefaleia		
Anosmia		
Disgeusia / ageusia		
Mialgia		
Astenia		
Edema em MMII		
Cianose		
Sibilos		
Estertores finos		
Estertores grossos		
Atrito pleural		
Roncos		
Ritmo cardíaco irregular		
Terceira bulha		
Quarta bulha		
Sopros		

Outros: \_\_\_\_\_

---

Exames prévios (anexar laudos)	Não ( 0 )	Sim ( 1 )
Rx de tórax		
TC de tórax		
Espirometria		
Pletismografia		
DLCO		
ECG		
ECO		
D-dímero		
Hemograma		
Creatinina		
PCR		
TGO		
TGP		
Glicemia de jejum		
Hemoglobina glicada		
Colesterol total e frações		
Triglicerídeos		

Outros: \_\_\_\_\_

---

Sinais vitais atuais			
SpO <sub>2</sub> em ar ambiente (%)	_____	FC (bpm)	_____
PA (mmHg)	_____ / _____	FR (mrpm)	_____

**FOLLOW COVID-19 COHORT STUDY**  
**HU-UFSC**

Sinais e sintomas atuais	Não ( 0 )	Sim ( 1 )
Tosse		
Dispneia		
Expectoração		
Opressão torácica / dor no peito		
Cefaleia		
Anosmia		
Disgeusia / ageusia		
Mialgia		
Astenia		
Edema em MMII		
Cianose		
Sibilos		
Estertores finos		
Estertores grossos		
Atrito pleural		
Roncos		
Ritmo cardíaco irregular		
Terceira bulha		
Quarta bulha		
Sopros		

Outros: \_\_\_\_\_

Medicação de uso contínuo pré-COVID-19: ( 0 ) Não; ( 1 ) Sim – \_\_\_\_\_

Medicação de uso contínuo pós-COVID-19: ( 0 ) Não; ( 1 ) Sim – \_\_\_\_\_

**CHARLSON INDEX**

Escore	Comorbidades	Pré-COVID-19		Pós-COVID-19	
		Diagnosticado(a)	Referido(a)	Diagnosticado(a)	Referido(a)
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Infarto agudo do miocárdio				
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Insuficiência cardíaca congestiva				
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Doença vascular periférica				
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Doença cerebrovascular				
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Demência				
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Doença pulmonar crônica				
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Doença do tecido conjuntivo				
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Doença ulcerosa				
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Doença hepática leve				
( 0 ) Não; ( 1 ) Sim	Diabetes melitus				
( 0 ) Não; ( 2 ) Sim	Hemiplegia				
( 0 ) Não; ( 2 ) Sim	Doença renal moderada ou grave				

*FOLLOW COVID-19 COHORT STUDY*  
HU-UFSC

Escore	Comorbidades	Pré-COVID-19		Pós-COVID-19	
		Diagnosticado(a)	Referido(a)	Diagnosticado(a)	Referido(a)
( 0 ) Não; ( 2 ) Sim	Diabetes melitus com lesão de órgão alvo				
( 0 ) Não; ( 2 ) Sim	Qualquer tumor				
( 0 ) Não; ( 2 ) Sim	Leucemia				
( 0 ) Não; ( 2 ) Sim	Linfoma				
( 0 ) Não; ( 3 ) Sim	Doença hepática moderada ou grave				
( 0 ) Não; ( 6 ) Sim	Tumor sólido metastático				
( 0 ) Não; ( 6 ) Sim	Aids				

Outros: \_\_\_\_\_

Exames solicitados (anexar laudos)	Não ( 0 )	Sim ( 1 )
Rx de tórax		
TC de tórax		
Espirometria		
Pletismografia		
DLCO		
ECG		
ECO		
D-dímero		
Hemograma		
Creatinina		
PCR		
TGO		
TGP		
Glicemia de jejum		
Hemoglobina glicada		
Colesterol total e frações		
Triglicerídeos		

Outros: \_\_\_\_\_

Apresentou infecção respiratória no último ano\*: ( 0 ) Sim; ( 1 ) Não  
 Usou antibiótico para infecção respiratória no último ano\*: ( 0 ) Sim; ( 1 ) Não  
 Internou por infecção respiratória no último ano\*: ( 0 ) Sim; ( 1 ) Não

\*para avaliações de 1 ano e 2 anos

## ANEXO C – QUESTIONÁRIO EQ-5D-5L



**Versão em português para o Brasil**

*(Portuguese version for Brazil)*

### VERSÃO PARA ADMINISTRAÇÃO DO ENTREVISTADOR

*Observação para o entrevistador: embora deva-se considerar o estilo particular de falar do entrevistador, o texto das instruções do questionário deve ser seguido da forma mais fiel possível. No caso do sistema descritivo EQ-5D-5L na página 2 do questionário, o texto exato deve ser seguido.*

*Se o entrevistado tiver dificuldade em escolher uma resposta ou pedir esclarecimento, o entrevistador deve repetir a pergunta palavra por palavra e pedir ao entrevistado que responda da maneira que mais se assemelhe à sua opinião sobre sua saúde hoje.*

#### INTRODUÇÃO

*(Observação para o entrevistador: leia a seguinte informação para o entrevistado.)*

**Estamos tentando saber o que você acha sobre sua saúde. Vou explicar o que fazer à medida que formos avançando, mas peço que me interrompa se você não entender algo ou se as coisas não estiverem claras para você. Não há respostas certas ou erradas. Estamos interessados apenas na sua visão pessoal.**

**Primeiro, vou ler algumas perguntas. Cada pergunta tem cinco opções de resposta. Diga-me qual resposta melhor descreve sua saúde HOJE.**

**Não escolha mais de uma resposta para cada grupo de perguntas.**

*(Observação para o entrevistador: leia primeiro as cinco alternativas para cada pergunta. Em seguida, peça para o entrevistado escolher qual delas se aplica a seu caso. Repita a pergunta e as alternativas, se necessário. Marque a caixa correspondente em cada cabeçalho. Talvez seja necessário lembrar o entrevistado de tempos em tempos que o período de referência é HOJE.)*

#### SISTEMA DESCRITIVO EQ-5D

**Primeiro, gostaria de perguntar-lhe sobre MOBILIDADE. Você diria que:**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 1. <u>Não</u> tem problemas para andar?       | <input type="checkbox"/> |
| 2. Tem problemas <u>leves</u> para andar?     | <input type="checkbox"/> |
| 3. Tem problemas <u>moderados</u> para andar? | <input type="checkbox"/> |
| 4. Tem problemas <u>graves</u> para andar?    | <input type="checkbox"/> |

5. É incapaz de andar?

**Agora, gostaria de perguntar-lhe sobre os CUIDADOS PESSOAIS. Você diria que:**

1. Não tem problemas para se lavar ou se vestir?
2. Tem problemas leves para se lavar ou se vestir?
3. Tem problemas moderados para se lavar ou se vestir?
4. Tem problemas graves para se lavar ou se vestir?
5. É incapaz de se lavar ou se vestir?

**Agora, gostaria de perguntar-lhe sobre as ATIVIDADES HABITUAIS, como trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer. Você diria que:**

1. Não tem problemas para realizar as suas atividades habituais?
2. Tem problemas leves para realizar as suas atividades habituais?
3. Tem problemas moderados para realizar as suas atividades habituais?
4. Tem problemas graves para realizar as suas atividades habituais?
5. É incapaz de realizar as suas atividades habituais?

**Agora, gostaria de perguntar-lhe sobre DOR OU MAL-ESTAR. Você diria que:**

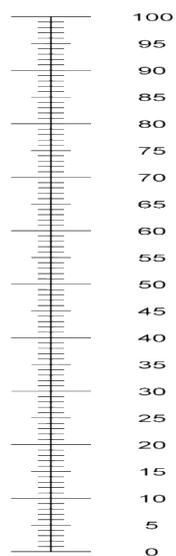
1. Não tem dores ou mal-estar?
2. Tem dores ou mal-estar leves?
3. Tem dores ou mal-estar moderados?
4. Tem dores ou mal-estar fortes?
5. Tem dores ou mal-estar extremos?

**Por último, gostaria de perguntar-lhe sobre ANSIEDADE OU DEPRESSÃO. Você diria que:**

1. Não está ansioso/a ou deprimido/a?
2. Está levemente ansioso/a ou deprimido/a?
3. Está moderadamente ansioso/a ou deprimido/a?
4. Está muito ansioso/a ou deprimido/a?
5. Está extremamente ansioso/a ou deprimido/a?

#### EQ-5D VAS

- Agora, eu gostaria de perguntar-lhe o quanto sua saúde está boa ou ruim HOJE.
- Gostaria que você imaginasse em sua mente uma linha vertical numerada de 0 a 100.  
(Observação para o entrevistador: se estiver entrevistando pessoalmente, mostre a linha VAS para o entrevistado.)
- 100 na parte superior da linha significa a melhor saúde que você possa imaginar.
- 0 na parte inferior da linha significa a piores saúde que você possa imaginar.
- Agora, gostaria que você me dissesse o ponto nessa linha em que você colocaria sua saúde HOJE.  
(Observação para o entrevistador: marque a linha no ponto correspondente à saúde hoje do entrevistado. Agora, escreva na caixa abaixo o número que você marcou na linha.)



A SAÚDE DO ENTREVISTADO HOJE =

**Obrigado por dedicar seu tempo para responder a estas perguntas.**

## ANEXO D – ESCALA DO STATUS FUNCIONAL PÓS-COVID-19

- **Escala Post-COVID-19 Functional Status (PCFS):** contém cinco itens que graduam a limitação funcional. Seu escore varia de zero a quatro, sendo que o escore máximo representa a maior gravidade da limitação funcional.

### Entrevista estruturada para a Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19 (PCFS)

#### INSTRUÇÕES

Por favor, assinale os espaços apropriados e responda a todas as questões. Verifique a coerência de suas respostas à medida que avança, pois respostas posteriores podem sugerir revisão das respostas anteriores. Limitações ou sintomas podem variar ao longo do tempo, no entanto, a avaliação diz respeito à média da condição na semana anterior (*exceto quando avaliado na alta, nesse caso, refere-se à situação no dia da alta*). A graduação correspondente da Escala PCFS é fornecida abaixo de cada resposta específica. No caso de duas graduações parecerem apropriadas, o paciente deverá assinalar o grau mais alto, com mais limitações.

#### 1. SOBREVIVÊNCIA

##### 1.1 O paciente morreu após o diagnóstico de COVID-19?

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = M

#### 2. CUIDADOS CONSTANTES

Significa que alguém necessita estar disponível o tempo todo. Os cuidados podem ser prestados por um cuidador treinado ou não. O paciente normalmente estará acamado e pode ter incontinência.

##### 2.1 Você precisa de cuidados constantes?

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 4

#### 3. ATIVIDADES BÁSICAS DA VIDA DIÁRIA (AVD)

Assistência inclui assistência física, instrução verbal ou supervisão de outra pessoa. Pode ser considerado *essencial* quando houver necessidade de ajuda física (por outra pessoa) em uma atividade ou supervisão, ou o paciente precisa ser lembrado para executar uma tarefa. A necessidade de supervisão por motivos de segurança deve ser devido ao *perigo real* imposto pela atividade, e não "apenas por precaução".

##### 3.1 É fundamental ter assistência para comer? (Comer sem assistência: alimentos e utensílios podem ser fornecidos por outros.)

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 4

##### 3.2 É fundamental ter assistência para usar o banheiro? (Usar o banheiro sem assistência: chegar ao banheiro / vaso sanitário; despir-se o necessário; limpar-se; vestir-se e sair do banheiro.)

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 4

##### 3.3 É fundamental ter assistência para a rotina diária de higiene? (A rotina diária de higiene inclui apenas lavar o rosto, ajeitar os cabelos, escovar os dentes / colocar a prótese dentária. Os utensílios podem ser fornecidos por outras pessoas sem considerar isso como assistência.)

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 4

##### 3.4 É fundamental ter assistência para caminhar? (Caminhar sem assistência: ser capaz de andar dentro de casa ou em torno de casa ou enfermaria e, se absolutamente necessário, pode usar qualquer dispositivo de auxílio, desde que não precise de ajuda física ou instrução verbal ou supervisão de outra pessoa.)

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 4

#### 4. ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DA VIDA DIÁRIA (AIVD)

Assistência inclui assistência física, instrução verbal ou supervisão de outra pessoa. Pode ser considerado *essencial* quando houver necessidade de ajuda física (por outra pessoa) em uma atividade ou supervisão, ou o paciente precisa ser lembrado para executar uma tarefa. A necessidade de supervisão por motivos de segurança deve ser devido ao *perigo real* imposto pela atividade, e não "apenas por precaução".

**4.1 É fundamental a assistência para realizar tarefas domésticas básicas, importantes para a vida diária? (P. ex., preparar uma refeição simples, lavar a louça, retirar o lixo. Excluir tarefas que não precisam ser feitas todos os dias.)**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 4

**4.2 É fundamental a assistência para realizar viagens locais? (Viagens locais sem assistência: o paciente pode dirigir ou usar o transporte público para se locomover. A habilidade de usar um táxi é suficiente, desde que o paciente possa fazer a chamada e instruir o motorista.)**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 4

**4.3 É fundamental a assistência para realizar compras locais? (O paciente não pode comprar por si só mantimentos ou itens necessários.)**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 3

#### 5. PARTICIPAÇÃO EM PAPÉIS SOCIAIS USUAIS

Essa seção está relacionada ao prejuízo no cumprimento dos principais papéis sociais (não em circunstâncias sociais ou financeiras ocasionais)

**5.1 É fundamental a adaptação para realizar as tarefas/atividades em casa ou no trabalho/estudo por você ser incapaz de realizá-las sozinho (p. ex., resultando em mudança no nível de responsabilidade, mudança do trabalho/estudo de período integral para parcial)? (Trabalho refere-se a trabalho remunerado e trabalho voluntário. Acordos especiais que permitem que alguém retorne ao trabalho devem ser considerados como uma adaptação de trabalho, mesmo que nas condições atuais não seja capaz de trabalhar normalmente.)**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 3

**5.2 Você ocasionalmente precisa evitar ou reduzir tarefas/atividades em casa ou no trabalho/estudo ou precisa distribuí-las ao longo do tempo (mesmo você sendo capaz de realizar todas essas atividades)?**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 2

**5.3 Você não consegue mais cuidar bem dos entes queridos como antes? (Cuidar bem inclui cuidar de crianças, cuidar do seu parceiro, pais, netos ou outros dependentes.)**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 3

**5.4 Desde o diagnóstico da COVID-19, houve problemas nos relacionamentos ou você ficou isolado? (Esses problemas incluem problemas de comunicação, dificuldades no relacionamento com as pessoas em casa ou no trabalho/estudo, perda de amizades (aumentada) no isolamento etc.)**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 3

**5.5 Você está restrito a participar de atividades sociais e de lazer? (Incluindo passatempos e interesses, como ir a um restaurante, bar, cinema, passear, jogar, ler livros etc.)**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 2

#### 6. CHECKLIST DE SINTOMAS

Esses podem ser quaisquer sintomas ou problemas relatados pelos pacientes ou encontrados no exame físico. Os sintomas incluem, embora não limitados a estes: dispneia, dor, fadiga, fraqueza muscular, perda de memória, depressão e ansiedade.

**6.1 Você apresenta sintomas durante as tarefas/atividades diárias que precisam ser evitadas, reduzidas ou distribuídas ao longo do tempo?**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 2

**6.2 Você apresenta algum sintoma resultante da COVID-19 que não causam limitações funcionais?**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 1

**6.3 Você tem dificuldade em relaxar ou percebe a COVID-19 como um trauma? ('Trauma' é definido como: sofrer com lembranças indesejadas, *flashback* ou respostas evasivas associados à COVID-19.)**

( ) Não; ( ) Sim

Graduação correspondente se a resposta for sim = 1

#### ATRIBUINDO UMA GRADUAÇÃO À ESCLA PCFS

A classificação geral é simplesmente o pior estado funcional indicado pelas respostas do paciente (o grau mais alto corresponde às maiores limitações). Se o entrevistado não tem limitações ou sintomas, a graduação apropriada da escala é 0.

**Graduação Final da escala PCFS: \_\_\_\_\_**