

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde e síndrome pós-COVID-19 em
profissionais de saúde após infecção por SARS-CoV-2: um estudo de coorte**

Karen Gomes d'Ávila

Porto Alegre, março de 2023

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde e síndrome pós-COVID-19 em profissionais de saúde após infecção por SARS-CoV-2: um estudo de coorte

Karen Gomes d'Ávila

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas

Orientadora: Prof.^a Dr^a Denise Rossato Silva

Porto Alegre, março de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

d'Ávila, Karen Gomes
Diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde e síndrome pós-COVID-19 em profissionais de saúde após infecção por SARS-CoV-2: um estudo de coorte / Karen Gomes d'Ávila. -- 2023.
86 f.
Orientadora: Denise Rossato Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Síndrome pós-COVID em Profissionais de Saúde. 2. Qualidade de Vida. I. Silva, Denise Rossato, orient.
II. Título.

DEDICATÓRIA

A Deus, por escrever, em poesia e prosa, o livro da minha vida, por me mostrar o caminho, e por me permitir chegar até aqui.

Aos meus pais, por aceitarem o desígnio de dar a vida a este livro, e por colocarem amor, confiança e solidez nos capítulos da minha história, desde sempre! Vocês são minha inspiração e meu refúgio!

Gratidão eterna!

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

AGRADECIMENTOS

A gratidão é a memória do coração.

Sou grata a todos aqueles que cruzaram a minha trajetória e deixaram ensinamentos pessoais e profissionais que levarei comigo para sempre.

E, neste momento em especial, agradeço à minha orientadora, Denise Rossato Silva, que guiou meus passos ao longo desses anos, me proporcionando ensinamentos para que pudesse chegar até aqui, e que abriu as portas para dar vida e reconhecimento a este trabalho. É um privilégio ser sua aluna. Muito, muito obrigada!

Aos irmãos Fábio e Lia Dantas, presentes de Deus nesta minha caminhada, obrigada por compartilharem comigo as suas vidas e as vidas mais preciosas de vocês: Lara e Lucas, minhas grandes riquezas! Impossível traduzir em palavras o que significa para mim o apoio e carinho de vocês. A vida me foi muito generosa. Gratidão, gratidão, sempre!

À Luciana Monaiar, pela fundamental parceria neste trabalho e, principalmente, pela mão que está sempre estendida para me apoiar no dia a dia do nosso trabalho no SMO. Obrigada pela amizade, pelos conselhos e por tornar nossa rotina mais leve e alegre.

Ao SMO, palco da minha vida profissional e deste trabalho, e aos colegas e amigos que dele fizeram e fazem parte, obrigada por, todos os dias, cuidarem de quem cuida. O SMO somos nós, e por ele somos mais.

E, por fim, agradeço a todos os profissionais de saúde que escolhem, todos os dias, dedicar a sua vida à vida do próximo. Àqueles que, mesmo em tempos de incertezas e medos, escolheram enfrentar o desconhecido, e aceitaram a missão de lutar por todas as vidas

atingidas pela COVID-19. E, de uma forma especial, gratidão àqueles que aceitaram participar deste estudo, que dedicaram seu tempo e sua confiança para que este trabalho pudesse ser concluído. Sem vocês, não seria possível. Muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	10
RESUMO.....	14
ABSTRACT.....	15
INTRODUÇÃO.....	16
REVISÃO DA LITERATURA.....	17
1. A PANDEMIA DE COVID-19	17
2. SARS-CoV-2 E COVID-19.....	20
2.1. ORIGEM.....	20
2.2. TRANSMISSIBILIDADE DO SARS-COV-2.....	23
2.3. DIAGNÓSTICO.....	26
2.4. VARIANTES PREOCUPANTES (VOCs).....	28
2.5. PERÍODO INFECCIOSO.....	30
2.6. APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	31
2.7. VACINAÇÃO.....	35
2.8. ANTICORPOS NEUTRALIZANTES E PROTEÇÃO.....	36
3. CONDIÇÃO PÓS-COVID.....	37
4. COVID-19 NOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE.....	41
5. IMPACTOS DA COVID-19 NA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE.....	45
6. JUSTIFICATIVA.....	52
7. OBJETIVOS.....	53
7.1. OBJETIVO PRIMÁRIO.....	53

7.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	53
8. REFERÊNCIAS.....	54
9. ARTIGO CIENTÍFICO.....	69
10. CONCLUSÃO.....	80
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
12. ANEXO I	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2 - Enzima Conversora De Angiotensina 2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*)

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

aOR - Odds Ratio Ajustado (*Adjusted Odds Ratio*)

Bat-SL-CoVZC45 - Coronavírus Do Tipo Sars De Morcego VZC45 (*Bat Sars-Like Coronavirus Isolate VZC45*)

Bat-SL-CoVZXC21 - Coronavírus Do Tipo Sars De Morcego (*Bat Sars-Like Coronavirus Isolate Vzxc21*)

CDC - *Center for Disease Control and Prevention*

CCDC - *Chinese Center for Disease Control and Prevention*

CFR - Taxa Geral de Letalidade (*Case Fatality Ratio*)

CK-MB - Creatina Quinase Fração Músculo-Cérebro (*Creatine Kinase Muscle-Brain Fraction*)

COVID-19 - Doença Do Coronavírus 2019 (*Coronavirus Disease 2019*)

CoVs - Coronavírus

DNA - Ácido Desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid*)

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

E - Proteína Do Envelope

EPI - Equipamentos de Proteção Individual

EQ-5D – instrumento para descrição e valoração da QV criado pelo grupo EuroQol

EQ-5D-3L – Versão de 3 níveis do EQ-5D

EUA - Estados Unidos

HCoV - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus*)

HCoV-229E - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus 229E*)

HCoV-HKU1 - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus HKU1*)

HCoV-NL63 - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus NL63*)

HCoV-OC43 - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus OC43*)

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)

IBV - Vírus Da Bronquite Infecciosa De Galinhas (*Infectious Bronchitis Virus*)

IFR - Taxa De Mortalidade Por Infecção (*Infection-Fatality Ratio*)

IgM - Imunoglobulina M

IgG - Imunoglobulina G

IPC - Prevenção e Controle de Infecção (*Infection Prevention and Control*)

IQR - Intervalo Interquartil (*Interquartile Range*)

LDH - Lactato Desidrogenase

M - Proteína De Membrana

MERS - Síndrome Respiratória Do Oriente Médio (*Middle East Respiratory Syndrome*)

mRNA - Ácido Ribonucleico Mensageiro (*Messenger Ribonucleic Acid*)

MS - Ministério da Saúde

N - Proteína Do Nucleocapsídeo

NAAT - Teste de Amplificação de Ácido Nucleico (*Nucleic Acid Amplification Testing*)

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

NIOSH - *National Institute for Occupational Safety and Health*

N95 - Respirador Não-Óleo com 95% de eficiência de filtragem (Respirator Class Non-Oil, 95% efficiency)

O₂ - Oxigênio

OMS - Organização Mundial Da Saúde

PCR - Reação Em Cadeia Da Polimerase (*Polimerase Chain Reaction*)

PPF2 - Peça Facial Filtrante tipo 2 de proteção contra partículas finas, fumos e névoas tóxicas, vírus e bactérias, com penetração máxima de 6%.

PS - Profissional de Saúde

QV – Qualidade de Vida

QVRS - Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

RDB - Domínio De Ligação Ao Receptor (*Receptor-Binding Domain*)

RNA - Ácido Ribonucleico (*Ribonucleic Acid*)

RNDS - Rede Nacional de Dados em Saúde

R_{obs} - Número Médio Observado de Casos Secundários por Caso Índice.

RS - Rio Grande Do Sul

RT-PCR - Reação Em Cadeia Da Polimerase Via Transcriptase Reversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*)

S - Proteína *Spike*

SAR - Taxa de Ataque Secundário

SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)

SARS-CoVs - Coronavírus Da Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*)

SG - Síndrome Gripal

SOTRs - Receptores de Transplante de Órgãos Sólidos (*Solid Organ Transplant Recipients*)

SP - Pneumotórax Espontâneo (*Spontaneous Pneumothorax*)

SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

SSO - Saúde e Segurança Ocupacional

TDAH - Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VHS - Velocidade de Hemossedimentação, Velocidade de Sedimentação ou Taxa De Sedimentação De Eritrócitos

WHO - Organização Mundial Da Saúde (*World Health Organization*)

OR - Odds Ratio

RESUMO

Objetivos: O objetivo deste estudo é avaliar a persistência dos sintomas, a prevalência da síndrome pós-COVID-19 e a qualidade de vida relacionada à saúde entre os profissionais de saúde 6 meses após a infecção pelo SARS-CoV-2.

Métodos: Foi realizado um estudo de coorte prospectivo. Todos os profissionais de saúde com COVID-19 confirmado de janeiro a junho de 2021 foram convidados a participar. A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada em três momentos: antes da COVID-19, após a COVID-19 (no retorno ao trabalho) e após 6 meses. A persistência dos sintomas pós-COVID-19 também foi avaliada.

Resultados: Houve piora em todas as dimensões da qualidade de vida relacionada à saúde. Após 6 meses, a autoavaliação da saúde na escala visual analógica EuroQol não retornou aos valores pré-COVID-19. No total, 36,2% dos profissionais de saúde foram diagnosticados com síndrome pós-COVID-19.

Conclusões: Houve uma deterioração significativa na qualidade de vida relacionada à saúde entre os profissionais de saúde que tiveram COVID-19 e uma alta frequência de síndrome pós-COVID-19.

Palavras-chave: qualidade de vida, COVID-19, casos pós-COVID-19, profissionais de saúde, qualidade de vida relacionada à saúde

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to assess the persistence of symptoms, the prevalence of post-COVID-19 syndrome, and the health-related quality of life (HRQOL) among health care workers (HCWs) 6 months after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection.

Methods: A prospective cohort study was conducted. All HCWs with confirmed COVID-19 from January to June 2021 were invited to participate. Health-related quality of life was evaluated in three moments: before COVID-19, after COVID-19 (on return to work), and after 6 months. Persistence of symptoms post-COVID-19 was also assessed.

Results: There was a worsening in all dimensions of HRQOL. After 6 months, self-rated health on EuroQol visual analog scale did not return to pre-COVID-19 values. At total, 36.2% of HCWs were diagnosed with post-COVID-19 syndrome.

Conclusions: There was a significant deterioration in HRQOL among HCWs who had COVID-19 and a high frequency of post-COVID-19 syndrome.

Keywords: quality of life, COVID-19, post-COVID-19 cases, health care workers, health-related quality of life

INTRODUÇÃO

Desde dezembro de 2019, a doença de coronavírus 2019 se espalhou rapidamente em todo o mundo. O espectro da infecção pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave sintomática aguda (SARS-CoV-2) varia de leve a crítico. (1) No entanto, os efeitos do COVID-19 na saúde a longo prazo ainda são objeto de estudo. Uma grande variedade de deficiências físicas, cognitivas e/ou de saúde mental foi descrita. Alguns sobreviventes relatam sintomas persistentes, como fadiga, dispnéia, distúrbios do sono, ansiedade e depressão. (2–6) Huang e cols mostraram que os sintomas mais comuns 6 meses após a infecção aguda foram fadiga ou fraqueza muscular em 63% dos pacientes e dificuldades para dormir em 26%. (7) A incidência da síndrome pós-COVID-19 em pacientes ambulatoriais está entre 10% e 35%, chegando a quase 85% nos internados. (8) Além disso, uma grande proporção de pacientes relata prejuízos nas principais dimensões da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) após a COVID-19. (6,9–14)

Os profissionais de saúde (PS) correm maior risco de exposição ao SARS-CoV-2 e podem ser vetores da doença, transmitindo-a aos pacientes e acelerando sua disseminação. (15) Considerando que a prevalência de COVID-19 entre profissionais de saúde varia entre 7% e 11%, (16,17) é importante avaliar os efeitos de longo prazo após a fase aguda. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a persistência dos sintomas, a prevalência da síndrome pós-COVID-19 e a QVRS entre profissionais de saúde 6 meses após a infecção por SARS-CoV-2.

REVISÃO DA LITERATURA

1. A PANDEMIA DE COVID-19

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, resultou em uma pandemia com morbidade e mortalidade significativas em todo o mundo. Desde então, milhões de vidas em todo o mundo foram perdidas para a doença, e a rotina das pessoas foi interrompida de inúmeras maneiras.

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou a COVID-19 como Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional. Em 11 de março de 2020, foi declarada pandemia. (18,19)

A doença surgiu em Wuhan (província de Hubei) e, rapidamente, se espalhou para outras províncias da China e do mundo, com espectro clínico variando de casos leves a casos graves, impactando fortemente a saúde pública global e mobilizando cientistas e autoridades na busca por conhecimento, tanto por tratar-se de uma doença de elevado contágio quanto pela sua capacidade de causar doença grave, hospitalização e óbito.

A gravidade da infecção, particularmente nas faixas etárias mais elevadas, (20,21) fez com que muitos países implementassem intervenções socialmente perturbadoras para evitar a disseminação do vírus. As primeiras intervenções focaram no isolamento do caso e na identificação de contatos próximos. Em países onde essas medidas foram insuficientes para conter o vírus, outras intervenções não farmacêuticas foram introduzidas, incluindo recomendações para “ficar em casa”, fechar escolas, trabalhar em domicílio e usar máscaras faciais. Os governos enfrentaram continuamente o desafio de equilibrar os danos sociais e econômicos causados por essas medidas na tentativa de frear o surgimento de novos casos.

Segundo dados do World Health Organization, até março de 2023, já foram registrados mais de 758,4 milhões de casos de infecção por COVID-19 com 6,8 milhões de mortes relatadas em todo o mundo. No Brasil, os dados mostram 37 milhões de infectados pelo SARS-CoV-2 com mais de 698 mil mortes por COVID-19.¹

A taxa real de casos positivos, no entanto, é estimada como muito maior, com vários modelos prevendo que o número real seja 10 (3 a 24) vezes maior que o número de casos confirmados. (22)

À medida que a pandemia avançou, a compreensão desta doença evoluiu. Estudo publicado nos primeiros meses da pandemia mostrou que aproximadamente 20% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 desenvolveram complicações graves. (23)

A maioria dos pacientes tem doença leve, e apenas uma minoria precisa de internação hospitalar. Na maioria dos casos, os pacientes apresentam uma resolução completa de seus sintomas após 2 a 6 semanas, mas um subgrupo apresenta sintomas duradouros. (24) Todavia, enquanto cerca de 80% dos pacientes experimentam sintomas leves, uma proporção significativa evoluiu com doença grave, incluindo os idosos e aqueles com comorbidades. (25)

As consequências que a Covid-19 produz ao longo do tempo, para além dos efeitos que o SARS-CoV-2 produz na patologia na sua fase aguda, foram previstas (26) e, à medida que o conhecimento avança, estão sendo documentadas. (27)

Várias evidências disponíveis, como os benefícios do mascaramento, a possibilidade de reinfecção, o risco de novas variantes, a dificuldade de obter imunidade coletiva e os benefícios dos reforços vacinais exigiram mudanças nas políticas e no comportamento das sociedades. (28,29)

¹ Para dados atualizados, acessar <https://covid19.who.int/>.

Além do impacto direto na saúde, a COVID-19 também desencadeou efeitos indiretos. Muitas famílias, em especial as de baixa renda, sofreram danos significativos e incalculáveis durante o confinamento e o fechamento prolongado das escolas. Os danos econômicos causados pela pandemia diminuíram a qualidade de vida das pessoas em todo o mundo. (30,31)

Já se passaram três anos desde o surto inicial de COVID-19. Durante a pandemia, muitos hospitais gerais foram transformados em instalações designadas para tratamento de doenças infecciosas, onde muitos pacientes com infecções por COVID-19 foram tratados. Com a queda no número de internações, a questão mais importante foi retomar as funções hospitalares, garantindo a segurança de pacientes e profissionais de saúde. Os cuidados e procedimentos precisam ser concluídos em dois aspectos: graduar o risco de exposição nas áreas e redefinir suas funções. A retomada das atividades plenas de um hospital deve ser baseada tanto em melhorias de qualidade quanto em garantias de segurança. (32)

Sabemos que as deficiências na fabricação de vacinas e na distribuição equitativa exigem mudanças. Há desigualdades persistentes no acesso, e é importante aumentar a capacidade global de fabricação de vacinas para emergências porque isso ajudaria a garantir acesso rápido para o maior número de pessoas. As regiões de baixa renda precisam desenvolver sua própria capacidade local de produção para que dependam menos de acordos globais e longas cadeias de abastecimento. A confiança é um dos requisitos mais delicados e mais críticos para uma resposta eficaz à pandemia. Em alguns países, existe ceticismo em relação às vacinas e isso limita a demanda. A confiança é difícil de ser estabelecida durante uma crise. Construir confiança em áreas específicas pode ser especialmente importante no controle de uma pandemia. (33,34)

Alguns países já voltaram a um certo grau de normalidade, embora permaneça a ameaça de outra onda de doença induzida por uma variante do vírus. (35) Um dos maiores desafios da pandemia de COVID-19 foi a transmissão do vírus aos profissionais de saúde. Estudos relatam que, embora medidas rigorosas de isolamento e quarentena sejam garantidas em instalações médicas, a transmissão de humano para humano do SARS-CoV-2 é altamente comum. Wang et al. Encontrou que quase 41% dos pacientes foram infectados em ambientes hospitalares, dos quais 29% eram da equipe médica. (36) Essa transmissão em ambientes de saúde representa uma ameaça muito séria e requer monitoramento rigoroso.

2. SARS-CoV-2 E COVID-19

2.1 ORIGEM

Diversos estudos se propuseram a descobrir a origem do SARS-CoV-2, bem como compreender de que forma o mesmo passou dos animais para os humanos e, a partir daí, de humanos para humanos.

Os coronavírus (CoVs) são vírus de RNA envelopados que pertencem à família *Coronaviridae* dentro da ordem *Nidovirales*. Esses vírus, conhecidos desde a década de 60, infectam amplamente humanos e animais e causam doenças respiratórias, hepáticas, neurológicas e entéricas. (37)

Os coronavírus humanos (HCoVs) têm aparecido periodicamente em diferentes lugares ao redor do mundo, mas estão associados a grandes surtos de pneumonia humana fatal desde o início do século XXI. (38) O novo coronavírus, SARS-CoV-2, é o sétimo CoV conhecido por infectar humanos. Quatro coronavírus (CoV-229E, CoV-OC43, CoV-NL63 e CoV-HKU1) são endêmicos e responsáveis por causar doenças leves no trato respiratório superior de indivíduos saudáveis. (39)

No entanto, nos últimos vinte anos, três coronavírus zoonóticos originários de morcegos, capazes de causar doença respiratória grave em humanos surgiram: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), e o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).

O genoma do CoV codifica quatro ou cinco proteínas estruturais, que são: a proteína *Spike* (S), a proteína de membrana (M), a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína do envelope (E) e a proteína hemaglutinina-esterase (HE). Os HCoV-229E, NL63 e o SARS-CoV possuem quatro genes que codificam as proteínas S, M, N e E, enquanto que os HCoV-OC43 e HKU1 possuem um quinto gene que codifica, além das anteriores, a proteína HE. (40,41)

Cada proteína desempenha um papel na estrutura da partícula do vírus, mas também está envolvida em outros aspectos do ciclo de replicação. Evidências mais recentes sugerem, no entanto, que alguns CoVs podem formar um vírion completo e infeccioso sem o conjunto completo de proteínas estruturais, apontando que, talvez, algumas dessas proteínas podem ser dispensáveis ou que esses CoVs podem codificar outras proteínas com funções compensatórias sobrepostas. (42–45)

O reservatório animal do SARS-CoV-2 ainda não é totalmente conhecido. Há diversos registros de vírus relacionados ao SARS-CoV-2 em morcegos asiáticos *Rhinolophus*, incluindo o vírus mais próximo de *R. affinis*, RaTG13 e pangolins. (46–50)

O SARS-CoV-2 possui um genoma em mosaico, para o qual contribuem diferentes progenitores. (51) A sequência spike determina a afinidade de ligação e a acessibilidade de seu domínio de ligação para o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), e é responsável pela gama de hospedeiros. (52)

Os vírus de morcego, geneticamente próximos ao SARS-CoV-2 e capazes de entrar nas células humanas por meio de uma via ACE2 humana, ainda não foram identificados, embora sejam fundamentais para entender a origem da epidemia.

Conforme aponta Temman et al., aqui já citados, em publicação da revista Nature, vírus do tipo SARS-CoV-2 transmitidos por morcegos que são potencialmente infecciosos para humanos circulam em *Rhinolophus* spp. na península da Indochina.

O primeiro surto de CoV como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) ocorreu em 2002, em Foshan, China e posteriormente, em 2003, se transformou em infecção global com uma taxa de letalidade de 10% em todo o mundo. (53)

A segunda pandemia de HCoV foi causada pelo coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), originada em junho de 2012 em Jeddah, na Arábia Saudita, que resultou em uma taxa de mortalidade global de 35%. (54)

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), responsável pela terceira e mais recente grande explosão de HCoV, surgiu no final de dezembro de 2019 em Wuhan, China, causando uma doença respiratória posteriormente chamada doença de coronavírus 2019 (COVID-19). (49,55)

Logo que surgiu, considerando sua capacidade de se espalhar e as taxas de letalidade relativamente baixas relatadas inicialmente na China, o SARS-CoV-2 foi considerado mais semelhante à gripe do que o SARS-CoV-1. (56)

A taxa de mortalidade em pessoas infectadas com SARS-CoV-2 aumenta acentuadamente com a idade, e os resultados fatais são quase exclusivamente observados em idosos. Esse aumento relacionado à idade na morbidade e mortalidade graves também foi observado para SARS-CoV.

Um estudo de coorte retrospectivo nacional usando o banco de dados administrativo nacional francês (PMSI), que inclui resumos de alta para todas as admissões hospitalares na

França, comparou dados de 89.530 pacientes hospitalizados por COVID-19 de 1º de março a 30 de abril de 2020 e 45.819 pacientes hospitalizados por influenza entre 1º de dezembro de 2018 e 28 de fevereiro de 2019 e mostrou que a mortalidade hospitalar foi maior em pacientes com COVID-19 do que em pacientes com influenza (15.104 [16,9%] de 89.530 vs 2.640 [5,8%] de 45.819), com risco relativo de morte de 2,9 (IC 95% 2,8-3,0) e uma taxa de mortalidade padronizada por idade de 2,82. (57)

Os surtos de HCoV são classificados como uma ameaça contínua aos seres humanos e à economia mundial devido ao seu surgimento imprevisível, proliferação rápida e fácil que levam a consequências catastróficas. (58) O novo coronavírus SARS-CoV-2 é menos mortal, mas muito mais transmissível que MERS-CoV ou SARS-CoV. (56)

O maior número de infecções pelo SARS-CoV-2 de todas as sete super-regiões do mundo ocorreu no sul da Ásia. A maior taxa de infecção foi estimada na África Subsaariana - 79,3 por 100 habitantes. Quatro outras super-regiões tiveram taxas de infecção superiores a 60 por 100 habitantes: Europa Central, Europa Oriental e Ásia Central; sul da Ásia; América Latina e Caribe; e norte da África e Oriente Médio. A menor taxa de infecção entre as 7 super-regiões ocorreu no Sudeste Asiático, leste da Ásia e Oceania, de cerca de 13,0 por 100 habitantes. (59)

2.2 TRANSMISSIBILIDADE DO SARS-COV-2

Com relação à transmissão do SARS-CoV-2, a maioria dos estudos publicados no início da epidemia ocorreram na China, e foram revisões com foco na transmissão doméstica. (60,61) Esses estudos forneceram informações valiosas sobre as principais estatísticas epidemiológicas: a taxa de ataque secundário (SAR), definida como a probabilidade de infecção progressiva de um caso índice entre um grupo definido de contatos próximos e os

números de reprodução observados (R_{obs}), definido como o número médio observado de casos secundários por caso índice.

Uma revisão sistemática que se propôs a compreender os impulsionadores da transmissão do SARS-CoV-2 mostrou que a exposição em ambientes com contatos familiares aumenta o potencial de transmissão do vírus. (62)

Este estudo mostrou que as famílias apresentaram as taxas de transmissão mais altas, com uma SAR combinada de 21,1% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 17,4–24,8). As SARs foram significativamente maiores onde a duração da exposição domiciliar excedeu 5 dias em comparação com a exposição de ≤ 5 dias. As estimativas de SARs e R_{obs} para casos-índice assintomáticos foram de aproximadamente um sétimo, e para pré-sintomáticos, dois terços daquelas para casos-índice sintomáticos.

O impacto econômico e de saúde pública sem precedentes da pandemia causada pela infecção pelo SARS-CoV-2 foi recebido com uma resposta científica igualmente sem precedentes. Grande parte dessa resposta se concentrou, apropriadamente, nos mecanismos de entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras e, em particular, na ligação da proteína S ao seu receptor, ACE2 e subsequente fusão da membrana. (63)

O SARS-CoV-2 depende de seu receptor obrigatório, a ACE2, para entrar nas células. (64) As etapas de entrada das partículas virais, englobando a ligação à membrana da célula hospedeira e a fusão, são mediadas pela glicoproteína S. A proteína S é montada como um homotrímero e é inserida em múltiplas cópias na membrana do virion, dando-lhe a aparência de coroa. As glicoproteínas de entrada são clivadas em duas subunidades, extracelular e transmembrana, nas células infectadas. Ou seja, a clivagem ocorre antes da liberação do vírus da célula que o produz.

Das várias fases do ciclo de vida do vírus, a etapa de entrada é um dos alvos terapêuticos mais atraentes, não só porque inicia a infecção, mas também porque os receptores celulares e as proteínas de entrada viral são acessíveis a partir do espaço extracelular.

A via principal de transmissão do SARS-CoV-2 é respiratória e está especialmente relacionada à proximidade e ventilação como determinantes do risco. A transmissão sexual, fecal-oral e através do sangue não foram documentadas. (65,66) Ainda que o SARS-CoV-2 viável tenha sido cultivado a partir de aerossóis e de várias superfícies após inoculação em condições experimentais (até 3 horas, de aerossóis, e até 72 horas, de várias superfícies, sendo a viabilidade mais longa relatada em plásticos e aço inoxidável, com meias-vidas em torno de 6 horas), não há evidências conclusivas de transmissão por fômite em humanos. Macacos Rhesus podem ser infectados com SARS-CoV-2 através de inoculação conjuntival direta, mas desenvolvem doença pulmonar menos grave do que macacos inoculados por via intratraqueal. (67,68) A transmissão aérea ocorre por pulverização direta de gotículas, (possuem tamanho > 100 μm), aerossóis (tamanho $\leq 100 \mu\text{m}$) ou contato indireto. (69)

No entanto, ainda existem lacunas importantes no conhecimento científico com relação ao papel da distância necessária para a transmissão do SARS-CoV-2. Uma metanálise publicada por Chu et al., envolvendo 25.697 pacientes em 172 estudos observacionais publicados em 16 países de seis continentes, identificou que a transmissão de vírus foi menor com distanciamento físico de 1 m ou mais, em comparação com uma distância de menos de 1 m ($n = 10\,736$, *odds ratio* ajustado agrupado [aOR] 0,18, IC 95% 0,09 a 0,38 diferença de risco [RD] -10,2%, IC 95% -11,5 a -7,5; certeza moderada). O estudo também encontrou que a proteção foi aumentada à medida que o distanciamento físico foi aumentado (mudança no risco relativo [RR] 2,02 por m; p interação=0,041; certeza moderada). (70)

Embora a transmissão aérea em maiores distâncias possa ocorrer, as taxas gerais de transmissão e ataque secundário do SARS-CoV-2 sugerem que esse não é um modo significativo de transmissão. (71,72)

Além do distanciamento, diversos outros fatores parecem modular a transmissão respiratória do SARS-CoV-2, como o uso de máscaras e a ventilação do ambiente. Espaços abertos e ventilados, exceto em situações de aglomeração de pessoas, estão associados a baixo risco de transmissão. (73) Wang *et al.* relataram que o mascaramento de contactantes intradomiciliares antes do desenvolvimento dos sintomas reduziu o risco de transmissão secundária domiciliar. (74)

2.3 DIAGNÓSTICO

Existem três métodos principais para a detecção da infecção por SARS-CoV-2: testes de amplificação de ácido nucleico ou molecular (por exemplo, testes de PCR) que detectam o RNA viral; testes de antígenos que detectam proteínas virais (por exemplo, nucleocapsídeo ou proteína spike); e testes sorológicos que detectam anticorpos do hospedeiro em resposta à infecção, ou vacinação, ou ambos. Os dois primeiros tipos de testes podem ser usados para diagnosticar a infecção aguda. Por outro lado, os testes sorológicos fornecem apenas evidências indiretas de infecção 1 a 2 semanas após o início dos sintomas e são mais bem usados para vigilância. Até que haja uma melhor compreensão dos correlatos de proteção, as indicações clínicas para testes sorológicos em ambientes de saúde são inadequadas.

Testes moleculares como o PCR são altamente sensíveis e específicos na detecção do RNA viral, sendo recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para confirmação do diagnóstico em indivíduos sintomáticos e para ativação de medidas de saúde pública.

Os testes de detecção rápida de antígenos detectam proteínas virais e, embora sejam menos sensíveis do que os testes moleculares, têm as vantagens de serem mais fáceis de fazer, darem um resultado mais rápido, de menor custo e detectarem a infecção naqueles com maior probabilidade de transmitir o vírus a outras pessoas.

Para se qualificar para a lista de Autorização de Uso de Emergência, a OMS recomenda, no mínimo, sensibilidade de teste de 80% e especificidade de 97% para os testes de detecção rápida de antígenos quando comparado com um teste molecular. (75)

Os testes de detecção rápida de antígenos podem ser usados como uma ferramenta de saúde pública para triagem de indivíduos com maior risco de infecção, para proteger pessoas clinicamente vulneráveis, para garantir viagens seguras, para retomada de atividades escolares e sociais e para permitir a recuperação econômica.

Ainda, embora os testes de antígeno tenham um limite inferior de detecção de apenas $10^5 - 10^6$ cópias do genoma por mL em comparação com $10^2 - 10^3$ cópias por mL para testes moleculares, estudos mostraram que indivíduos com carga viral inferior a 10^6 cópias do genoma por mL são improváveis de transmitir o vírus, tornando os testes de antígeno uma ferramenta útil de triagem rápida para identificar aqueles com maior probabilidade de transmitir a infecção. (76,77)

Com o advento da vacina, os testes de anticorpos (que detectam a resposta do hospedeiro à infecção ou vacinação) podem ser ferramentas de vigilância úteis para a política pública, mas não devem ser usados para fornecer prova de imunidade, pois os correlatos de proteção permanecem obscuros.

Todos os três tipos de teste de COVID-19 continuam a ter um papel crucial na transição da resposta à pandemia para o controle da pandemia. (78) Atualmente, mais de 1000 tipos de testes de imunoensaio moleculares e baseados em antígenos para detectar o SARS-

CoV-2, incluindo pelo menos 400 testes rápidos estão disponíveis comercialmente em todo o mundo. (79)

O surgimento de variantes preocupantes (VOCs) que são cada vez mais fáceis de transmitir também destacou a necessidade de acelerar a distribuição de vacinas e, ao mesmo tempo, ampliar os testes comunitários com medidas de saúde pública para retardar a disseminação de tais variantes. (80,81)

2.4 VARIANTES PREOCUPANTES (VOCs)

Como o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA e os vírus de RNA são instáveis, as mutações surgem de erros quando os vírus se replicam nas células humanas. Esses vírus mutantes são chamados de variantes.

O surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 destaca um dos principais desafios enfrentados por essa pandemia. O acúmulo de mutações resultantes da replicação viral subsequente é um fenômeno natural. Sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 evolui a uma taxa de aproximadamente $1,1 \times 10^{-3}$ substituições por local por ano. Este número corresponde a quase uma substituição a cada ~ 11 dias. (82) Embora se acredite que a maioria das mutações seja inofensiva, ocasionalmente a mutação confere uma vantagem de sobrevivência a uma variante, como maior transmissibilidade de hospedeiro para hospedeiro.

A nomenclatura e classificação desse número crescente de variantes do SARS-CoV-2 tem sido um desafio para a OMS. No entanto, durante o final de 2020, a OMS solicitou a classificação de novas cepas de SARS-CoV-2 como Variantes de Interesse (VOIs) e Variantes de Preocupação (VOCs). (80) Especificamente, as VOIs incluem variantes com mutações que resultam em alterações na ligação do receptor, redução da eficácia dos tratamentos, diminuição da neutralização por anticorpos e um potencial aumento na gravidade da doença e/ou transmissibilidade. (81)

Uma variante preocupante foi definida pela OMS como aquela que demonstrou estar associada a uma ou mais das seguintes alterações em um grau de importância para a saúde pública global: aumento na transmissibilidade ou alteração prejudicial na epidemiologia do COVID-19; aumento da virulência ou alteração na apresentação clínica da doença; ou diminuição da eficácia das medidas sociais e de saúde pública ou dos diagnósticos, vacinas e terapêuticas disponíveis. (80)

Estudos *in vitro* mostram que alguns VOCs são capazes de escapar de anticorpos neutralizantes desenvolvidos a partir de infecções naturais ou vacinação. (83,84) Quase todos os testes de antígeno usam a proteína do nucleocapsídeo SARS-CoV-2 como alvo e, portanto, são menos propensos a serem afetados por VOCs.

As variantes virais do SARS-CoV-2 surgidas mais recentemente parecem levar à doença grave menos frequentemente. Estudo realizado por Menni *et al.* entre 1º de junho de 2021 e 17 de janeiro de 2022 com 63.002 participantes que testaram positivo para SARS-CoV-2 e relataram sintomas em um aplicativo identificou menor taxa de admissão hospitalar durante a prevalência da variante omicron do que durante a prevalência da variante delta (1,9% vs.2,6%, OR 0,75; 95% CI 0,57–0,98, $p=0,03$). (85) Estudo realizado na África do Sul comparou características e desfechos em pacientes hospitalizados com COVID-19 em 4 ondas, (1) junho a agosto de 2020 (variante ancestral), (2) novembro de 2020 a janeiro de 2021 (Beta), (3) maio a setembro de 2021 (Delta) e 15 de novembro a 7 de dezembro de 2021 (Ômicron), e identificou que os pacientes hospitalizados durante a onda 4 eram mais jovens, apresentavam menos comorbidades, tiveram menos hospitalizações e diagnósticos respiratórios, bem como diminuição da gravidade e mortalidade. (86)

2.5 PERÍODO INFECCIOSO

O período de incubação do SARS-CoV-2 é de até 14 dias, com tempo médio de de 5-6 dias. (87–89) O período médio de incubação parece ser um pouco menor para a variante Omicron (B.1.1.159), em torno de 3 dias. (90) Embora os padrões de transmissão dependam da combinação entre infecciosidade biológica e oportunidades de transmissão, evidências apontam que, após a infecção pelo SARS-CoV-2, a replicação viral e, conseqüentemente, a carga viral apresentam grande elevação entre o segundo e o terceiro dia antes do início dos sintomas, atingindo seu apogeu imediatamente antes e na primeira semana da doença, diminuindo nos dias seguintes. (88,91–93)

Logo, o período de maior contágio ocorre nas fases iniciais da doença, quando são encontrados os mais elevados níveis de RNA viral nas das vias aéreas superiores de indivíduos infectados. (94,95) Após este período de maior risco de transmissão da infecção, há rápida diminuição da carga viral após 7 dias do início dos sintomas. (89,96)

Dados microbiológicos sobre a recuperação do vírus, quantificação do RNA e viabilidade patogênica em culturas de linhagem celular são consistentes com a capacidade de transmissão e infectividade coletadas em estudos epidemiológicos e observacionais durante a pandemia. A taxa de ciclos de RT-PCR que sugerem viabilidade viral é estimada em igual ou menor que 28. (96,97) A imunossupressão pode prolongar esta janela de tempo. Por outro lado, a gravidade clínica da doença condiciona a resposta imune e não está claro se condiciona também a dinâmica viral. (98)

Indivíduos infectados com o SARS-CoV-2 podem ou não desenvolver sintomas de COVID-19. Revisão sistemática, publicada ainda antes da introdução da vacinação, estimou que um terço das pessoas com infecção por SARS-CoV-2 são assintomáticas. (99) A transmissão de um indivíduo infectado para outro susceptível pode ocorrer a partir de infectados que nunca desenvolvem sintomas (persistentemente assintomáticos), de

assintomáticos antes de apresentarem sintomas (pré-sintomáticos) ou de indivíduos sintomáticos. (100,101)

Evidências indicam que o risco de transmissão de um indivíduo assintomático é menor do que de um indivíduo sintomático. Estudo realizado em Cingapura identificou que o risco de infecção secundária foi 3,85 vezes maior entre os contactantes de um indivíduo sintomático em comparação com os de um indivíduo assintomático. (102)

Embora a detecção prolongada de RNA viral não indique necessariamente a capacidade de infectar outros indivíduos, o RNA do SARS-CoV-2 pode permanecer detectável em amostras do trato respiratório superior de indivíduos contaminados por semanas após o início dos sintomas.(88) No entanto, as evidências atuais reforçam que não há capacidade de transmissão a partir do décimo dia do início da doença, de modo que as recomendações de isolamento foram baseadas nesses critérios. (103)

2.6 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Aproximadamente 98% dos pacientes que desenvolvem sintomas o farão dentro de 12 dias após a exposição viral. (19,104) Ainda que apenas três anos tenham passado desde o início da pandemia, observou-se mudanças surpreendentes na forma como a COVID-19 se apresenta. Alguns fatores como ocorrência de novas variantes e subvariantes mais infecciosas e menos letais, vacinação com diferentes plataformas vacinais e reinfecções podem ser responsáveis pela redução na frequência de casos graves de internações e mudança na ocorrência e intensidade dos sintomas.

A apresentação clínica da COVID-19, para os indivíduos sintomáticos pode variar de acordo com variantes e subvariantes do vírus, podendo apresentar amplo espectro de gravidade, desde quadros leves a quadros graves e fatais. O risco de doença grave varia

dependendo de alguns fatores de risco individuais, como idade, comorbidades e *status* vacinal, e também da variante do vírus responsável pela infecção. (105)

Estudos realizados no primeiro ano da pandemia mostraram que a maioria dos pacientes, cerca de 80%, tem a forma leve da doença. (19,81)

As taxas de infecção clinicamente assintomática podem se aproximar de 33% daqueles com teste positivo para COVID-19 com base em uma meta-análise, mas esse número varia. (99,104) Até metade dos pacientes que não apresentam sintomas no momento do teste positivo desenvolvem sintomas mais tarde. (89,106)

A forma grave da doença (definida como hipóxia ou envolvimento pulmonar > 50%) pode ocorrer em mais de 15% dos pacientes, e doença crítica (consistindo em insuficiência respiratória, lesão de múltiplos órgãos ou choque) em até 5%. (107) As taxas relatadas de hospitalização, ventilação mecânica e mortalidade variam significativamente devido a várias variáveis, incluindo idade do paciente, assistência médica e disponibilidade de testes e medidas de contenção, entre outras. Estudos iniciais sugeriram altas taxas de hospitalização e mortalidade, mas com as terapias atuais e vacinação, os riscos de hospitalização, ventilação mecânica e mortalidade diminuíram. (25)

Nos EUA, as taxas de letalidade entre pacientes com COVID-19 foram inferiores a 1% para pessoas de 20 a 54 anos, 1 a 5% para pessoas de 55 a 64 anos, 3 a 11% para pessoas de 65 a 84 anos, e 10-27% em pessoas com 85 anos ou mais. (108)

Os sintomas da COVID-19 mais comumente observados são: febre, tosse, falta de ar, fadiga, dor no corpo, dor de cabeça, dor de garganta, e alterações no olfato e no paladar. (109,110) Além do sistema respiratório, o SARS-CoV-2 pode afetar os sistemas cardiovascular, neurológico, gastrointestinal e dermatológico. (25)

Trabalhos publicados nos primeiros meses da pandemia, indicaram que idade ≥ 65 anos e problemas de saúde subjacentes estavam associados a um risco maior de desfechos graves, que eram menos comuns entre crianças com menos de 18 anos. (108,111,112)

Um estudo avaliando sintomas e resultados entre 1.320.488 casos de COVID-19 confirmados em laboratório relatados individualmente ao *Center for Disease Control and Prevention* americano (CDC) durante 22 de janeiro a 30 de maio de 2020, encontrou que 70% dos infectados relataram febre, tosse ou falta de ar; 36% relataram dores musculares e 34% relataram dor de cabeça, e 8% relataram perda de olfato ou paladar. (113) Este estudo mostrou que 287.320 (22%) apresentavam comorbidades subjacentes individuais, as mais frequentemente relatadas foram: doenças cardiovasculares (32%), diabetes (30%) e doença pulmonar crônica (18%). E, como desfecho, houve 14% de hospitalizações, 2% de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) e 5% de mortes, sendo que as hospitalizações foram seis vezes maiores entre os pacientes com doença de base (45,4%) do que aqueles sem doença de base relatada (7,6%), e as mortes foram 12 vezes maiores entre os pacientes com doenças subjacentes (19,5%) em comparação com aqueles sem doenças subjacentes relatadas (1,6%).

Embora muitos sintomas estejam associados à COVID-19, nenhum é patognomônico da infecção. A dispneia é mais comumente relatada entre pessoas hospitalizadas do que entre pessoas com doença leve. (114)

Co-infecções bacterianas ou fúngicas afetam até 8% dos pacientes. (115) E estas são uma importante fonte de morbidade e mortalidade. Em um estudo, metade dos que morreram tiveram uma infecção secundária. (116) À medida que a pandemia progrediu, vários efeitos extrapulmonares foram descobertos. A doença miocárdica, manifestada por arritmias, síndrome coronariana aguda (SCA), insuficiência cardíaca e miocardite ocorrem em mais de 20% dos pacientes internados na UTI com COVID -19. (117)

Como o SARS-CoV-2 é um vírus recente, suas propriedades invasivas ainda não foram bem compreendidas. Alguns estudos destacaram uma nova ameaça potencial na forma de identificar as possíveis propriedades neuroinvasivas do SARS-CoV-2. Por exemplo, embora SARS-CoV e SARS-CoV-2 sejam conhecidos por entrar e infectar células hospedeiras por meio de ACE2 expresso nas células pulmonares, de acordo com alguns estudos, o ACE2 não é o único receptor que torna as células hospedeiras suscetíveis à infecção viral. Por exemplo, células endoteliais e intestinais humanas que expressam ACE2 não foram infectadas por SARS-CoV *in vivo*. (118,119) Estudos em pacientes mostraram a presença de partículas SARS-CoV no cérebro de indivíduos infectados, apoiando assim o potencial neuroinvasivo desse vírus. (120,121) Como o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 são semelhantes, é possível que o último também possua esse potencial neuroinvasivo.

Alguns estudos relataram que pacientes infectados por coronavírus apresentaram sintomas neurológicos leves, como dores de cabeça e náuseas, sintomas que podem estar relacionados a possível tropismo pelo sistema nervoso central, como já demonstrado por outros autores em estudos relacionados a outras infecções por coronavírus. (122,123) Um estudo recente relatou que cerca de 88% dos casos graves de COVID-19 apresentavam manifestações neurológicas, como doença cerebrovascular aguda e consciência prejudicada. (124)

Sintomas gastrointestinais (GI) são comuns, com até um terço dos pacientes com COVID-19 apresentando primeiro este tipo de sintoma. (125) Em pacientes gravemente enfermos, pode ocorrer lesão hepática aguda, colecistite, pancreatite, íleo, pseudo-obstrução e isquemia mesentérica. (126)

As manifestações dermatológicas da COVID-19 ocorrem em 0,4–20% dos casos, mas geralmente são inespecíficas, consistindo em eritema ou lesões semelhantes à urticária no tronco ou, menos frequentemente, nas extremidades. (127,128)

Problemas hematológicos, incluindo complicações trombóticas, são comuns em pacientes gravemente enfermos com COVID-19. Acredita-se que esse risco esteja associado à inflamação sistêmica. (129,130)

2.7 VACINAÇÃO

As vacinas continuam sendo a pedra angular da prevenção e proteção contra infecções.

Os vírus costumam mudar e modificar tanto a severidade quanto a transmissibilidade das doenças que provocam. Se eles são virulentos demais, eles matam ou incapacitam seu hóspede; limitando sua habilidade de infectar novos hóspedes. Por outro lado, se causam pouco dano ao hospedeiro, podem não estar gerando cópias suficientes de si mesmo para serem infecciosos.

Conforme vimos ao longo destes anos de pandemia, o SARS-CoV-2 parece driblar essa compensação evolucionária. Os sintomas, em geral, só aparecem depois que a pessoa infectada já começou a espalhar o vírus. Por essa razão que as vacinas são a principal estratégia para prevenção da COVID-19.

Mesmo no auge da epidemia de SARS-CoV em 2003, 140 novas infecções foram relatadas por semana, em comparação com mais de 100.000 infecções por SARS-CoV-2. (131)

Além dessa vantagem de disseminação, pacientes com COVID -19 começam a excreção viral alguns dias antes do início dos sintomas, o que é muito diferente do SARS-CoV, e torna as medidas de quarentena muito menos eficientes. (56)

A imunidade induzida pela vacina é direcionada principalmente à proteína S do SARS-CoV-2. Análises de soros de indivíduos com anticorpos (seja de vacinação com uma ou duas doses de vacinas de mRNA ou de infecção natural) mostram baixa neutralização

contra os VOCs beta (B.1.351) e gama (P.1). Descobriu-se que essa baixa neutralização é mediada em grande parte por mutações no domínio de ligação ao receptor do pico de SARS-CoV-2. (132) Dada a frequência alarmante do surgimento de variantes do SARS-CoV-2, a eficácia das vacinas existentes permanece em questão.

Uma metanálise que se propôs a avaliar a eficácia da vacina contra a infecção pelo SARS-CoV-2 encontrou que a eficácia da vacina contra a COVID-19 para as formas graves da doença permaneceu alta, embora tenha diminuído um pouco 6 meses após a vacinação completa. Por outro lado, a eficácia da vacina ou eficácia contra infecções e doenças sintomáticas diminuiu aproximadamente 20 a 30 pontos percentuais em 6 meses. A diminuição na eficácia ou eficácia da vacina é provavelmente causada, pelo menos em parte, pelo declínio da imunidade, embora um efeito de viés não possa ser descartado. Avaliar a eficácia ou eficácia da vacina além de 6 meses será crucial para atualizar a política de vacinas COVID-19. (133)

À luz disso, pode ser encorajador afirmar que, além do público em geral, até mesmo pacientes com comorbidades como câncer e outros indivíduos imunocomprometidos, como receptores de transplante de órgãos sólidos (SOTRs), também mostraram o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes após a vacinação com a maioria das vacinas convencionais. (134)

2.8 ANTICORPOS NEUTRALIZANTES E PROTEÇÃO

Anticorpos IgG contra a proteína *spike* SARS-CoV-2 e as proteínas do nucleocapsídeo estão correlacionados com atividades neutralizantes *in vitro*. (135) No entanto, altas contagem de anticorpos IgG, demonstradas em pacientes com doença grave por COVID-19, sugerindo uma resposta robusta de IgG, podem não ser um indicador de imunidade protetora. (136)

Os anticorpos são apenas um componente de uma resposta efetiva do hospedeiro à infecção. As respostas imunes celulares geralmente têm um papel substancial em uma resposta imune eficaz. Os correlatos de proteção contra a infecção por SARS-CoV-2 in vivo permanecem obscuros. Portanto, o teste de anticorpos não deve ser usado para orientar decisões sobre exposições pessoais ou ocupacionais e proteção pessoal.

3. CONDIÇÃO PÓS-COVID

A pandemia de COVID-19 resultou em uma população crescente de indivíduos se recuperando da infecção pelo SARS-CoV-2. O acúmulo de dados observacionais sugere que esses pacientes podem apresentar uma ampla gama de sintomas após a recuperação da doença aguda, referidos por vários termos, incluindo "COVID longa", "síndrome pós-COVID", "condição pós-COVID", "COVID-19 crônica" e "sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2".

Os efeitos a longo prazo causados pelo COVID-19 ainda são objeto de estudo. Alguns aspectos dessa recuperação podem ser exclusivos do COVID-19, mas muitos parecem ser semelhantes à recuperação de outras doenças virais, doenças críticas e/ou sepse. (137–139) O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) definiu como "síndrome pós-COVID-19" o conjunto de sintomas que se desenvolvem durante ou após a infecção por COVID-19, que persistem por mais de 12 semanas e que não são suficientemente explicados por diagnósticos alternativos. (140) Embora ainda não haja definições amplamente aceitas dos estágios de recuperação do COVID-19, existem categorias propostas pelo CDC e pela OMS:

- COVID-19 agudo: sintomas de COVID-19 até quatro semanas após o início da doença.
- Condição pós-COVID: ampla gama de sintomas (físicos e mentais) e grupos de sintomas que se desenvolvem durante ou após o COVID-19, continuam por ≥ 2 meses (ou seja, três meses desde o início da doença), têm impacto na vida do paciente, e não são explicadas por

um diagnóstico alternativo. (141) Esses estágios refletem a recuperação sintomática e não estão relacionados à infecção viral ativa e infectividade.

Desde 1º de outubro de 2021 foi aprovada uma nova Classificação Internacional de Doenças (CID-10) para condições pós-COVID não especificadas: U09.9. A OMS também criou um formulário global de relatório de caso para uma plataforma clínica COVID-19, a fim de que médicos e pacientes possam coletar e relatar informações de forma centralizada. Essa plataforma visa permitir uma melhor compreensão da recuperação e do espectro de condições pós-COVID-19. (142)

Se o conjunto de sintomas e problemas persistentes experimentados pelos pacientes representa uma nova síndrome exclusiva do COVID-19 ou se há sobreposição com a recuperação de outras doenças infecciosas e críticas, ainda não foi determinado. Além disso, é importante observar que muitos estudos que avaliam a prevalência e a gravidade dos sintomas persistentes pós-COVID-19 apresentam limitações metodológicas significativas, como falta de população controle, viés de seleção e ausência de protocolos de avaliação padronizados.

Inicialmente chamada de “COVID longa”, o termo foi criado pelas pessoas que a vivenciaram na primavera de 2020 para descrever suas jornadas de não recuperação. Trata-se de uma condição em que os indivíduos afetados não se recuperam por várias semanas ou meses após o início dos sintomas sugestivos de COVID-19, testados ou não. (143)

A COVID-19 está associada a sintomas clinicamente significativos, apesar da resolução da infecção aguda. Uma revisão sistemática publicada em dezembro de 2021 evidenciou a fadiga e o comprometimento cognitivo como os sintomas mais comuns e debilitantes da síndrome pós-COVID-19. (141) Nalbandian et al., em seu trabalho, também encontraram fadiga e comprometimento cognitivo, juntamente com outras manifestações neuropsiquiátricas e físicas entre os sintomas que persistem por pelo menos 4 semanas após a infecção por SARS-CoV-2. (144)

A verdadeira prevalência da condição pós COVID é desconhecida devido a várias definições e métodos de análise. No entanto, no maior estudo até o momento, uma meta-análise de 54 trabalhos e dois bancos de dados de registros médicos de 22 países estimou que entre março de 2020 e janeiro de 2022, em três meses, 6,2% dos indivíduos que tiveram infecção sintomática por COVID-19 experimentaram pelo menos um de um conjunto predeterminado de três longos grupos de sintomas de COVID (fadiga persistente com dor corporal ou alterações de humor [3,2 por cento], problemas cognitivos [2,2 por cento] ou problemas respiratórios contínuos [3,7 por cento]). Esses dados não incluíam pacientes infectados com a variante ômicron. (145)

O meio mais eficaz para prevenir condições pós-COVID também é prevenir o COVID-19. A estratégia de prevenção inclui diversas medidas, como vacinação, mascaramento, distanciamento social e higiene das mãos. É provável que qualquer medida que diminua a incidência ou a gravidade da infecção aguda por COVID-19, por sua vez, diminua a incidência e a gravidade das condições pós-COVID. Vários estudos relatam taxas mais baixas de sintomas pós-COVID-19 em pacientes vacinados. (146–148)

Um desses estudo - um caso-controle de Antonelli et al. - descobriu que, tanto a intensidade dos sintomas na primeira semana da doença quanto os sintomas persistentes, definidos como sintomas em 28 dias ou mais, foram significativamente menos comuns entre aqueles que desenvolveram infecção por SARS-CoV-2 pós-vacinação em comparação com casos não vacinados. Além disso, aqueles que foram vacinados eram mais propensos a serem assintomáticos. (146)

Outro grande estudo de coorte observacional de nove centros italianos, totalizando 2.560 pacientes com COVID-19 leve, relatou que, em comparação com indivíduos não vacinados, a prevalência de sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2 (PASC) diminuiu em indivíduos vacinados de maneira dose-dependente: 42 por cento em pacientes

não vacinados versus 30 por cento em pacientes com uma dose de vacina, 17 por cento em pacientes com duas doses de vacina (odds ratio [OR] 0,25, IC 95% 0,07- 0,87) e 16 por cento em pacientes com três doses (OR 0,16 , IC 95% 0,03-0,84). (147)

Idade avançada, maior índice de massa corporal e comorbidades, como alergias e doença pulmonar obstrutiva, foram associados ao aumento do risco de sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2. O tempo para a resolução dos sintomas parece depender de fatores de risco pré-mórbidos, bem como da gravidade da doença aguda e do espectro de sintomas experimentados pelo paciente. (149–151)

No entanto, apesar de os dados iniciais sugerirem uma recuperação mais curta para aqueles com doença leve e uma recuperação mais longa para aqueles com doença mais grave, existe uma grande variabilidade na estimativa de tempo para resolução dos sintomas. No maior estudo até o momento, a duração dos sintomas de COVID foi de nove meses em indivíduos hospitalizados e de quatro meses em indivíduos não hospitalizados. Entre aqueles com COVID longo, 15% continuaram a apresentar sintomas em um ano, mas a variação foi ampla (intervalo de incerteza de 95%, 10,3-21,1%). (145)

Os dados também sugerem que uma proporção significativa de pacientes com doença leve pode apresentar sintomas por vários meses ou mais após a doença aguda, geralmente desaparecendo dentro de um ano. (152–155)

Em estudo que inscreveu 189 pacientes com COVID-19 leve (88%), a presença de sintomas persistentes em cinco meses foi comparada com um grupo de 120 pacientes que não tinham COVID-19. Uma proporção maior de pacientes com COVID-19 apresentou uma mediana de dois sintomas consistentes com sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2 (55 versus 13%). Os sintomas mais frequentes foram fadiga, dispneia, parosmia, dificuldade de concentração, cefaléia, perda de memória, insônia, desconforto torácico e ansiedade. Os pacientes com COVID-19 também apresentaram mais achados musculoesqueléticos (por

exemplo, tendinite). Os pacientes com COVID-19 tiveram uma distância de caminhada de seis minutos menor (560 versus 590 metros) e relataram pior qualidade de vida. Os pacientes foram submetidos a uma extensa avaliação, mas não foram encontradas diferenças nos testes laboratoriais e reumatológicos de rotina, testes sorológicos para SARS-CoV-2, marcadores inflamatórios e imunológicos, testes de função pulmonar, ecocardiografia ou testes neurocognitivos. (153)

Várias organizações desenvolveram diretrizes para abordar a avaliação e o gerenciamento de pacientes em recuperação de COVID-19, e muitas instituições estabeleceram clínicas ambulatoriais dedicadas e interdisciplinares de recuperação de COVID-19 para atender às necessidades de longo prazo de pacientes após a recuperação de doenças agudas. (140,156–159)

Dadas as sequelas desconhecidas de longo prazo daqueles com sintomas persistentes após o COVID-19, os protocolos clínicos geralmente incluem uma avaliação física, cognitiva e psicológica abrangente. Faltam dados de alta qualidade sobre os resultados dessas estratégias de avaliação e gestão. O atendimento não deve ser adiado se os pacientes necessitarem passar por um longo tempo de espera para avaliação em uma clínica dedicada à recuperação de COVID-19. O encaminhamento para especialistas em pneumologia, neurologia e/ou medicina física e reabilitação pode ser apropriado se o encaminhamento para uma clínica de recuperação de COVID-19 não estiver disponível.

4. COVID-19 NOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Os profissionais de saúde (PS) têm maior risco de exposição ao SARS-CoV-2, e podem ser vetores da doença, transmitindo-a aos pacientes e acelerando sua disseminação. (15) Os primeiros estudos de pandemia mostraram uma prevalência de infecção por SARS-CoV-2 em PS variando de 7% a 11%. (16,17) Aqueles PS que estão em contato e cuidam de pacientes

com COVID-19 estão entre os grupos de alto risco em termos de transmissão de COVID-19. (160–162)

Na transmissão nosocomial do SARS-CoV-2, procedimentos de contato direto e geração de aerossóis constituem o maior risco, especialmente em unidades com pacientes confirmados ou suspeitos de COVID-19. A adesão dos profissionais de saúde às medidas de prevenção e controle de infecção e o uso adequado de equipamentos de proteção individual (EPI) são muito importantes para reduzir o risco de transmissão.

Evidências reforçam menor impacto da transmissão de pacientes com infecção não diagnosticada em PS que utilizaram apenas precauções de contato e gotículas: nenhuma infecção secundária foi identificada apesar da ausência de precauções para aerossóis. (163,164)

Parte das evidências a respeito do mascaramento na proteção da transmissão do SARS-CoV-2 vêm de estudos realizados com profissionais de saúde em contextos ocupacionais e a partir de estudos de transmissão intradomiciliar. Chu *et al.*, já citado anteriormente, encontrou que o uso de máscara facial pode resultar em importante redução no risco de infecção (n=2647; aOR 0,15, IC 95% 0,07 a 0,34, RD -14,3%, -15,9 a -10,7; baixa certeza), mais fortemente associada ao uso de respiradores N95 ou semelhantes em comparação com máscaras cirúrgicas descartáveis ou similares (por exemplo, máscaras de algodão reutilizáveis de 12-16 camadas; interação p = 0,090; probabilidade posterior >95%, baixa certeza). (70)

Uma revisão publicada em dezembro de 2020 afirmou que 3,9% dos pacientes com COVID-19 no mundo eram profissionais de saúde. (165) Existem diferenças significativas na disponibilidade de testes de SARS-CoV-2 para profissionais de saúde entre os países, e os programas existentes se concentram na triagem de funcionários sintomáticos. Apesar da OMS

ter defendido testes generalizados para SARS-CoV-2, as capacidades de implementação divergiram consideravelmente entre as nações.

Ao longo da pandemia, muitos dos pacientes internados nos hospitais foram rotineiramente testados para SARS-CoV-2 e isolados de outros pacientes, se necessário. No entanto, a maior parte dos PS, incluindo a equipe de atendimento ao paciente, como médicos, enfermeiros e fisioterapeutas, só foram testados e excluídos do trabalho se desenvolvessem sintomas da doença ou tivessem relatado contatos domésticos com pessoas sintomáticas. Dados do início da pandemia sugeriram que a gravidade e o risco de mortalidade da transmissão nosocomial poderia ser maior do que para o COVID-19 adquirida na comunidade. (166)

Estudo realizado em mais de 1.000 funcionários de um grande hospital do Reino Unido que sentiam que estavam bem o suficiente para trabalhar e não se encaixavam nos critérios do governo para infecção por COVID-19 realizaram teste para a doença. Destes, 3% foram positivos para SARS-CoV-2. Em um questionamento mais detalhado, cerca de um em cada cinco não relatou sintomas, dois em cinco sintomas muito leves que eles descartaram como sem relevância e outros dois em cinco relataram sintomas de COVID-19 cessados há mais de uma semana. (167)

A proteção dos profissionais de saúde contra a infecção pela COVID-19 em hospitais foi fundamental, especialmente pelo volume de mortes de profissionais de saúde observados. Em epidemias anteriores, os programas de triagem de profissionais de saúde diminuíram o absenteísmo e potencialmente reduziram as sequelas psicológicas de longo prazo. (168) A triagem também permite um retorno mais precoce ao trabalho quando os indivíduos ou seus familiares apresentam resultados negativos. (169,170) A proteção de pacientes vulneráveis de uma força de trabalho potencialmente infecciosa também justificava o estabelecimento de

medidas pró-ativas por parte das instituições para identificar e excluir funcionários e visitantes potencialmente infectados. (166)

A proteção dos profissionais de saúde é um dos pontos mais críticos no enfrentamento da pandemia. Logo, determinar as rotas de transmissão e os níveis de risco durante a assistência à saúde é de grande importância na prevenção de surtos nosocomiais. (171) O risco de um profissional de saúde adquirir infecção no local de trabalho é difícil de ser avaliado, e apresenta uma amplitude muito grande entre os relatos publicados. Enquanto que McMichael *et al.* publicaram dados de um surto em uma unidade de cuidados de longo prazo em que identificaram 50 profissionais de saúde vinculados à unidade de saúde infectados, de diversas ocupações (fisioterapeuta, auxiliar de terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, técnico de manutenção, enfermeiro) (166); Heinzerling *et al.* relataram em seu estudo que apenas 3 dos 121 profissionais de saúde com exposição desprotegida a um paciente com COVID-19 não diagnosticado foram infectados. (172) Essas diferenças podem ser devidas a fatores como o tipo e a duração da exposição e o estágio da infecção (precoce ou tardia) nos pacientes-fontes. Parecem ser maiores em trabalhadores de áreas dedicadas a pacientes com COVID-19, e mais frequentemente entre enfermeiros (embora, também, os dados sejam muito heterogêneos entre diferentes regiões e contextos). (173,174)

A partir de relatos de infecção por SARS-CoV-2 em locais de assistência à saúde, de transmissão e adoecimento de profissionais de saúde e de surtos ocorridos nesses contextos, a OMS elaborou alguns pontos de destaque para prevenir, identificar e manejar a COVID-19 nos profissionais de saúde. (175)

As evidências disponíveis sugerem que o uso adequado de EPI, melhores práticas de higiene das mãos, implementação de políticas universais de mascaramento em unidades de saúde e treinamento e educação adequados em prevenção e controle de infecções estão

associados à diminuição do risco de COVID-19 entre PS. É fundamental a adoção de programas de controle médico em saúde ocupacional que reforcem a segurança dos profissionais de saúde na prevenção de infecções no ambiente de trabalho.

O diagnóstico precoce da infecção por SARS-CoV-2 entre os PS pode ser alcançado por meio de vigilância de sintomas e/ou testes laboratoriais, e é uma estratégia fundamental para prevenir a transmissão secundária de profissional de saúde para pacientes, entre profissionais de saúde e destes para seus contatos domiciliares e da comunidade.

5. IMPACTOS DA COVID-19 NA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

Para a OMS, a qualidade de vida (QV) é “a percepção do indivíduo de sua inserção na vida no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. (176)

Uma vez que a QV é conceito, amplo, subjetivo e dinâmico, vários termos têm sido utilizados na literatura para defini-la. Conceitos como bem-estar, possibilidades da vida, satisfação com a vida, foram propostos. (177)

A dimensão da saúde e como ela se relaciona com aspectos positivos e negativos da vida permitem diferentes formas de avaliação, levando indivíduos com a mesma morbidade a manifestarem diferentes níveis de saúde e de bem-estar, físico e emocional. Diante dessas questões, e tendo em vista a multidimensionalidade da QV, surgiu o conceito de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS), bem como vários instrumentos para medi-la. (178)

A QVRS é a percepção do indivíduo sobre a condição de sua vida diante da enfermidade e as consequências e os tratamentos referentes a ela a, ou seja, como a doença afeta sua condição de vida útil. Instrumentos para mensuração da QVRS foram criados com

objetivo de transformar sensações subjetivas em pontuações passíveis de mensuração e análise objetiva. Eles têm sido utilizados na literatura nos últimos anos e, comumente, apresentam questões divididas em grupos (também chamados de domínios ou componentes) e visam avaliar alguns aspectos específicos de limitação de saúde e bem-estar. (179,180)

A COVID-19, desde que surgiu, tem desafiado cientistas e pesquisadores em todo o mundo. As consequências da pandemia nas sociedades são multidimensionais, e a mensuração de seus prejuízos não pode ser precisada. A maioria dos países, na tentativa de conter o rápido avanço da COVID-19, implementaram, já no início da pandemia, diversas intervenções não farmacêuticas que impactaram diretamente a economia e a vida das pessoas. Essas ações foram concatenadas com medidas de saúde pública na esperança de frear o avanço da infecção, evitar o caos nos serviços de saúde e ganhar tempo para que a ciência pudesse compreender o vírus emergente.

Um estudo de mortalidade em 17 cidades dos EUA durante a pandemia de influenza de 1918 constatou que as cidades que implementaram estratégias de mitigação desde o início tiveram uma curva epidêmica retardada e mais plana, com pico de mortalidade 50% menor e mortalidade geral 20% menor. (181) Essa estratégia mostrou que as políticas de mitigação são de suma importância para garantir que a carga sobre o sistema de saúde permaneça administrável. Os exemplos da China e da Coreia do Sul e os primeiros sinais de curvatura observados na Europa mostraram que foi possível influenciar a disseminação do SARS-CoV-2. No entanto, os custos socioeconômicos foram enormes e persistem até hoje.

Para além das consequências da infecção, os efeitos da COVID-19 afetaram a sociedade em geral e os profissionais de saúde em particular, em especial pelo impacto na saúde física e mental, perturbações financeiras e alterações na qualidade de vida. (182) Estudos mostram que a pandemia causou verdadeira ruptura em diversos aspectos da prática profissional e da vida de médicos e demais profissionais de saúde. (183,184) E, para além dos impactos

econômicos e sociais, muitos indivíduos apresentam sintomas persistentes e um declínio na qualidade de vida relacionada à saúde após a infecção por COVID-19. (185)

Dados observacionais do início da pandemia mostraram que uma grande proporção de pessoas experimentava efeitos de saúde de longo prazo após a infecção por COVID-19, como fadiga persistente, dificuldade de concentração, ansiedade e depressão. (186,187)

Metanálise de Ceban et al. já citada mostrou que uma proporção significativa de indivíduos apresenta fadiga persistente e/ou comprometimento cognitivo após a resolução da COVID-19 aguda. A frequência e a natureza debilitante dos sintomas anteriores fornecem o ímpeto para caracterizar os substratos neurobiológicos subjacentes e como tratar melhor esses fenômenos. (141)

Revisão sistemática que se propôs a revisar todas as pesquisas realizadas sobre o estado de saúde mental dos PS encontrou que a menor prevalência relatada de ansiedade, depressão e estresse foi de 24,1%, 12,1% e 29,8%, respectivamente. Além disso, os maiores valores relatados para os parâmetros citados foram 67,55%, 55,89% e 62,99%, respectivamente. Enfermeiras, trabalhadoras, profissionais de saúde da linha de frente, equipes médicas mais jovens e trabalhadores em áreas com taxas de infecção mais altas relataram graus mais graves de todos os sintomas psicológicos do que outros profissionais de saúde. (188)

A persistência de sintomas de longo prazo em muitos indivíduos infectados pela COVID-19, e em especial nos profissionais de saúde, nos dá a dimensão da importância de avaliarmos a qualidade de vida relacionada à saúde nessa população de modo que intervenções multidisciplinares possam ser o mais precocemente iniciadas. Boa parte dos estudos que avaliaram os pacientes quanto à QVRS após a COVID-19 e rastrearam a recuperação do COVID-19 ao longo do tempo utilizaram a escala analógica visual EuroQol como uma medida autorreferida da saúde geral.

O escore de utilidade de QVRS por meio do questionário EQ-5D-3L compreende um sistema descritivo com cinco dimensões de QVRS (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) e uma Escala Visual Analógica (EVA) de autoavaliação da saúde pelo paciente. O escore de utilidade derivado do sistema descritivo para a população brasileira varia entre -0,176 (indicando o pior estado de saúde; problemas graves em todos os domínios) a 1,0 (indicando a melhor condição de saúde; sem qualquer problema). (189) As estimativas mínimas clinicamente importantes do EQ-5D-3L variam entre 0,03 e 0,52. (190)

Muitos estudos demonstraram altas taxas de sintomas pós-COVID. Pesquisas indicaram que aqueles que foram hospitalizados ou tiveram COVID-19 mais grave são mais propensos a apresentar sintomas prolongados. (191,192)

Um dos primeiros estudos que se propôs a avaliar a qualidade de vida após a recuperação da fase aguda da COVID-19 foi publicado na JAMA em agosto de 2020. (149). Este estudo mostrou uma série de casos descrevendo os sintomas de COVID-19 que persistem em média 60 dias após o início dos sintomas da COVID-19 entre pacientes italianos que não necessitaram de hospitalização. Os pacientes foram solicitados a relatar retrospectivamente a presença ou ausência de sintomas durante a fase aguda do COVID-19 e se cada sintoma persistia no momento da visita. Mais de 1 sintoma pode ser relatado. A escala analógica visual EuroQol foi usada para pedir aos pacientes que pontuassem sua qualidade de vida de 0 (pior saúde imaginável) a 100 (melhor saúde imaginável) antes do COVID-19 e no momento da visita. Uma diferença de 10 pontos definiu a piora da qualidade de vida. Os pacientes foram avaliados em média 60,3 (DP, 13,6) dias após o início do primeiro sintoma de COVID-19. No momento da avaliação, apenas 18 (12,6%) estavam completamente livres de qualquer sintoma relacionado à COVID-19, enquanto 32% apresentavam 1 ou 2 sintomas e 55% tinham 3 ou mais. Nenhum dos pacientes apresentou febre ou quaisquer sinais ou

sintomas de doença aguda. Este estudo mostrou que a piora da qualidade de vida foi observada em 44,1% dos pacientes. Em pacientes que se recuperaram do COVID-19, 87,4% relataram persistência de pelo menos 1 sintoma, principalmente fadiga e dispneia.

Fadiga, sintomas respiratórios e sintomas cognitivos são muito comuns meses após hospitalização por COVID-19 grave. De acordo com estudo que avaliou a qualidade de vida pelo instrumento do EuroQol 5D-5L, as dimensões “Dor ou desconforto” (61%) e “Atividades habituais” (54%) foram as mais afetadas. (13)

Em uma pesquisa telefônica com 292 pacientes ambulatoriais com COVID-19, um terço não havia retornado à saúde inicial após três semanas da infecção. Pacientes mais jovens eram menos propensos a ter sintomas residuais em comparação com pacientes mais velhos (26% entre aqueles de 18 a 34 anos versus 47% daqueles com mais de 50 anos). Além disso, um número crescente de comorbidades médicas foi associado a doenças prolongadas em todas as faixas etárias. Pacientes jovens e saudáveis com doença leve normalmente se recuperaram mais cedo, enquanto pacientes com múltiplas comorbidades tiveram uma recuperação mais prolongada. (193) Em um estudo com 410 pacientes ambulatoriais suíços com doença leve, 39% relataram sintomas persistentes de sete a nove meses após a infecção inicial. Os sintomas mais comuns incluíam fadiga (21 por cento), perda de paladar ou olfato (17 por cento), dispneia (12 por cento) e dor de cabeça (10 por cento). (154)

Nos Estados Unidos, um estudo prospectivo acompanhou 177 pacientes infectados pela COVID-19 (16 pacientes internados e 161 pacientes ambulatoriais, 11 dos quais com infecção assintomática) por uma média de seis meses após a doença aguda. Dos pacientes ambulatoriais com infecção sintomática, 19% apresentaram um a dois sintomas persistentes em seis meses, 14% apresentaram ≥ 3 sintomas persistentes e 29% relataram uma diminuição da qualidade de vida. Os sintomas persistentes mais comuns relatados foram fadiga, perda do paladar ou olfato e dispneia. (155) Em uma revisão sistemática de 53 estudos, os

sobreviventes de doença crítica relataram, de forma consistente, uma qualidade de vida inferior à dos controles saudáveis, mesmo após ajustes quanto à idade e ao sexo. (194)

Um estudo brasileiro se propôs a avaliar a qualidade de vida e a incapacidade relacionadas à saúde pós-alta precoce de todos os sobreviventes de COVID-19 crítico internados por mais de 24 horas em uma unidade de terapia intensiva. Um mês após a alta hospitalar, a maioria dos pacientes apresentou obstáculos que afetaram substancialmente sua qualidade de vida. Este estudo encontrou, na média final da Escala Visual Analógica EuroQol, 65 (\pm 21) em uma escala de zero a cem usada para medir a qualidade de vida. Apenas 35,3% apresentavam nenhum ou leve problema para realizar suas atividades habituais, a maioria apresentando algum grau de dor/desconforto e ansiedade/depressão. O Esquema de Avaliação de Incapacidade 2.0 (WHODAS 2.0) da OMS de 12 itens, que avalia estado de saúde e incapacidade, mostrou deficiências marcantes em termos de trabalho habitual ou atividades comunitárias e de mobilidade. O uso de ambas as ferramentas sugeriu que o estado de saúde foi pior do que o percebido. (195)

Estudo publicado em janeiro de 2022, utilizando dados do sistema de saúde no nordeste de Ohio, e compreendendo 3.690 pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, se propôs a identificar a mudança na QVRS após COVID-19 em comparação com a QVRS pré-infecção e um grupo controle pareado, e identificar preditores de pacientes que pioram. (12)

A QVRS foi avaliada com o PROMIS Global Health. Os resultados deste estudo mostraram que um quarto dos pacientes com COVID-19 experimentou reduções significativas na QVRS. Os preditores de piora da saúde global incluíram ser do sexo feminino, ter depressão, ser hospitalizado por COVID-19 e melhor saúde global pré-COVID. Em comparação com o grupo de controle, houve declínio global da saúde mental e física significativamente pior após o COVID-19 (-0,53 e -0,37 pontos T-score, respectivamente).

O impacto do Covid-19 na QVRS de pacientes com COVID-19 é substancial. As descobertas dos estudos que se propuseram a avaliar os sintomas de longo prazo são muito úteis para pesquisadores, agentes de políticas públicas e PS que cuidam de pessoas após a infecção por Covid-19.

6. JUSTIFICATIVA

Profissionais de saúde apresentam risco de adoecimento por COVID-19 mais elevado do que a população geral e podem ser vetores da doença, transmitindo-a aos pacientes, a outros profissionais de saúde, e acelerando sua disseminação. Considerando a alta prevalência de COVID-19 observada entre profissionais de saúde, e as sequelas que a doença pode deixar, é necessário avaliar os efeitos de longo prazo após a fase aguda da doença.

7. OBJETIVOS

7.1 Primário

- Avaliar a persistência dos sintomas, a prevalência da síndrome pós-COVID-19 e a QVRS entre profissionais de saúde 6 meses após a infecção por SARS-CoV-2

7.2 Secundário

- Comparar a qualidade de vida no retorno ao trabalho e após 6 meses do retorno ao trabalho em comparação à qualidade de vida antes do adoecimento
- Avaliar quais as dimensões da qualidade de vida foram as mais afetadas

8. REFERÊNCIAS

1. Abu-Raya B, Migliori GB, O’Ryan M, Edwards K, Torres A, Alffenaar JW, et al. Coronavirus Disease-19: An Interim Evidence Synthesis of the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid). *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:572485.
2. Tortajada C, Navarro A, Andreu-Ballester JC, Mayor A, Añón S, Flores J. Prevalence and duration of symptoms among moderate and severe COVID-19 patients 12 months after discharge. *Intern Emerg Med*. abril de 2022;17(3):929–34.
3. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d’Ortho MP, et al. Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors? *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2021 [citado 4 de março de 2023];11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.614590>
4. 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*. outubro de 2020;6(4):00542–2020.
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 9 de agosto de 2021;11(1):16144.
6. Hellemons ME, Huijts S, Bek LM, Berentschot JC, Nakshbandi G, Schurink CAM, et al. Persistent Health Problems beyond Pulmonary Recovery up to 6 Months after Hospitalization for COVID-19: A Longitudinal Study of Respiratory, Physical, and Psychological Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. abril de 2022;19(4):551–61.
7. 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*. 16 de janeiro de 2021;397(10270):220–32.
8. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. agosto de 2021;52(6):575–81.
9. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. novembro de 2020;56(5):2003276.
10. Townsend L, Dowds J, O’Brien K, Sheill G, Dyer AH, O’Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. junho de 2021;18(6):997–1003.
11. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020;174:106197.
12. Lapin B, Katzan IL. Health-Related Quality of Life Mildly Affected Following

- COVID-19: a Retrospective Pre-post Cohort Study with a Propensity Score–Matched Control Group. *J Gen Intern Med.* março de 2022;37(4):862–9.
13. Vejen M, Hansen EF, Al-Jarah BNI, Jensen C, Thaning P, Jeschke KN, et al. Hospital admission for COVID-19 pneumonitis – long-term impairment in quality of life and lung function. *Eur Clin Respir J.* 9(1):2024735.
 14. Algamdi MM. Assessment of Post-COVID-19 Quality of Life Using the Quality of Life Index. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:2587–96.
 15. Coronavirus Disease (COVID-19) - events as they happen [Internet]. [citado 9 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
 16. Soebandrio A, Kusumaningrum T, Yudhaputri FA, Oktavianthi S, Safari D, Malik SG, et al. COVID-19 prevalence among healthcare workers in Jakarta and neighbouring areas in Indonesia during early 2020 pandemic. *Ann Med.* dezembro de 2021;53(1):1896–904.
 17. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol.* 4 de janeiro de 2021;190(1):161–75.
 18. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [Internet]. 2020 [citado 4 de março de 2023]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
 19. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* junho de 2021;44:220–9.
 20. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* junho de 2020;20(6):669–77.
 21. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science.* 10 de julho de 2020;369(6500):208–11.
 22. Wu SL, Mertens AN, Crider YS, Nguyen A, Pokpongkiat NN, Djajadi S, et al. Substantial underestimation of SARS-CoV-2 infection in the United States. *Nat Commun.* 9 de setembro de 2020;11(1):4507.
 23. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* maio de 2020;8(5):475–81.
 24. Jiménez-Ruiz CA, López-Padilla D, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R, Solano-Reina S, de Granda-Orive JI. [COVID-19 and Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence]. *Arch Bronconeumol.* janeiro de 2021;57:21–34.
 25. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* abril de 2022;54:46–57.

26. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. agosto de 2021;58(5):297–310.
27. Chiner-Vives E, Cordovilla-Pérez R, de la Rosa-Carrillo D, García-Clemente M, Izquierdo-Alonso JL, Otero-Candelera R, et al. Short and Long-Term Impact of COVID-19 Infection on Previous Respiratory Diseases. *Arch Bronconeumol*. abril de 2022;58:39–50.
28. He Z feng, Zhong N shan, Guan WJ. Impact of Chronic Respiratory Diseases on the Outcomes of COVID-19. *Arch Bronconeumol*. janeiro de 2022;58(1):5–7.
29. Caballero-Eraso C, Pascual Martínez N, Mediano O, Egea Santaolalla C. [Intermediate Respiratory Care Units (RICUs) During the COVID-19 Pandemic. The Reality]. *Arch Bronconeumol*. 2022;284–6.
30. Soriano JB, Villagrasa JR, Ancochea J. [COVID-19 in Youth and the Fifth Wave]. *Arch Bronconeumol*. 2022;213–4.
31. Han E, Tan MMJ, Turk E, Sridhar D, Leung GM, Shibuya K, et al. Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: an analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. *The Lancet*. 7 de novembro de 2020;396(10261):1525–34.
32. Li J, Liu H, Duan C, Chen L, Zhang Q, Fang X, et al. Prevention and Control of COVID-19 after Resuming General Hospital Functions. 2022 [citado 4 de março de 2023]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9032099>
33. Oehler RL, Vega VR. Worldwide vaccine inequality threatens to unleash the next COVID-19 variant. *International Journal of Infectious Diseases*. 1º de outubro de 2022;123:133–5.
34. Tibbels NJ, Dosso A, Fordham C, Benie W, Brou JA, Kamara D, et al. “On the last day of the last month, I will go”: A qualitative exploration of COVID-19 vaccine confidence among Ivoirian adults. *Vaccine*. 18 de março de 2022;40(13):2028–35.
35. de Granda-Orive JI, Martínez-García MÁ. What have we learnt from Covid-19 Pandemia? Looking to the future. *Pulmonol*. 1º de março de 2023;29(2):108–10.
36. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de março de 2020;323(11):1061–9.
37. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011;81:85–164.
38. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 1º de maio de 2020;10(5):766–88.
39. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. junho de 2016;24(6):490–502.
40. Wormser GP, Aitken C. *Clinical Virology*, 3rd Edition Edited by D. D. Richman, R. J. Whitley, and F. G. Hayden Washington, DC: ASM Press, 2009. 1408 pp, Illustrated. \$259.59 (hardcover). *Clin Infect Dis*. 15 de junho de 2010;50(12):1692.

41. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*. 27 de maio de 2019;16(1):69.
42. DeDiego ML, Alvarez E, Almazán F, Rejas MT, Lamirande E, Roberts A, et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol*. fevereiro de 2007;81(4):1701–13.
43. Mortola E, Roy P. Efficient assembly and release of SARS coronavirus-like particles by a heterologous expression system. *FEBS Lett*. 8 de outubro de 2004;576(1–2):174–8.
44. Kuo L, Masters PS. The small envelope protein E is not essential for murine coronavirus replication. *J Virol*. abril de 2003;77(8):4597–608.
45. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. *J Virol*. novembro de 2008;82(22):11318–30.
46. Delaune D, Hul V, Karlsson EA, Hassanin A, Ou TP, Baidaliuk A, et al. A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia. *Nat Commun*. 9 de novembro de 2021;12(1):6563.
47. Zhou H, Ji J, Chen X, Bi Y, Li J, Wang Q, et al. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. *Cell*. 19 de agosto de 2021;184(17):4380–4391.e14.
48. Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneerorn P, Duengkae P, Zhu F, Joyjinda Y, et al. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun*. 2021;972–972.
49. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. março de 2020;579(7798):270–3.
50. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. julho de 2020;583(7815):286–9.
51. Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, Munier S, Bonomi M, Regnault B, et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature*. abril de 2022;604(7905):330–6.
52. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. abril de 2020;5(4):562–9.
53. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 15 de maio de 2003;348(20):1986–94.
54. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. julho de 2013;87(14):7790–2.
55. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and

- epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 22 de fevereiro de 2020;395(10224):565–74.
56. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. setembro de 2020;20(9):e238–44.
57. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;251–9.
58. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*. novembro de 2020;85:104502.
59. COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet*. 8 de abril de 2022;S0140-6736(22)00484-6.
60. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis | Global Health | JAMA Network Open | JAMA Network [Internet]. [citado 4 de março de 2023]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2774102>
61. Koh WC, Naing L, Chaw L, Rosledzana MA, Alikhan MF, Jamaludin SA, et al. What do we know about SARS-CoV-2 transmission? A systematic review and meta-analysis of the secondary attack rate and associated risk factors. *PLOS ONE*. 8 de outubro de 2020;15(10):e0240205.
62. Thompson HA, Mousa A, Dighe A, Fu H, Arnedo-Pena A, Barrett P, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Setting-specific Transmission Rates: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2 de agosto de 2021;73(3):e754–64.
63. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. janeiro de 2022;23(1):3–20.
64. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. maio de 2020;581(7807):215–20.
65. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. janeiro de 2021;174(1):69–79.
66. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. julho de 2020;26(7):1628–31.
67. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 de abril de 2020;382(16):1564–7.

68. Deng W, Bao L, Gao H, Xiang Z, Qu Y, Song Z, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. *Nat Commun.* 2 de setembro de 2020;11(1):4400.
69. Wei J, Li Y. Enhanced spread of expiratory droplets by turbulence in a cough jet. *Building and Environment.* 1º de novembro de 2015;93:86–96.
70. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 27 de junho de 2020;395(10242):1973–87.
71. Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D, International Hospital and Community Epidemiology Group. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 6 de dezembro de 2021;73(11):e3981–2.
72. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA.* 13 de julho de 2020;
73. Medina C, Chavira J, Aburto T, Nieto C, Contreras-Manzano A, Segura L, et al. Rapid review: evidence of Covid-19 transmission and similar acute respiratory infections in open public spaces. *salud publica mex.* 22 de março de 2021;63(2):232–41.
74. Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health.* maio de 2020;5(5):e002794.
75. The challenges of containing SARS-CoV-2 via test-trace-and-isolate | *Nature Communications* [Internet]. [citado 4 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20699-8>
76. Leber W, Lammel O, Siebenhofer A, Redlberger-Fritz M, Panovska-Griffiths J, Czypionka T. Comparing the diagnostic accuracy of point-of-care lateral flow antigen testing for SARS-CoV-2 with RT-PCR in primary care (REAP-2). *EClinicalMedicine.* agosto de 2021;38:101011.
77. Kohmer N, Toptan T, Pallas C, Karaca O, Pfeiffer A, Westhaus S, et al. The Comparative Clinical Performance of Four SARS-CoV-2 Rapid Antigen Tests and Their Correlation to Infectivity In Vitro. *J Clin Med.* 17 de janeiro de 2021;10(2):328.
78. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *The Lancet.* 19 de fevereiro de 2022;399(10326):757–68.
79. Drain PK. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine.* 20 de janeiro de 2022;386(3):264–72.
80. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [citado 4 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
81. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 16 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/index.html>

82. Martin MA, VanInsberghe D, Koelle K. Insights from SARS-CoV-2 sequences. *Science*. 29 de janeiro de 2021;371(6528):466–7.
83. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance*. 17 de junho de 2021;26(24):2100509.
84. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine*. 12 de agosto de 2021;385(7):585–94.
85. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 23 de abril de 2022;399(10335):1618–24.
86. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*. 8 de fevereiro de 2022;327(6):583–4.
87. Casey-Bryars M, Griffin J, McAloon C, Byrne A, Madden J, Evoy DM, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data. *BMJ Open*. 1º de junho de 2021;11(6):e041240.
88. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. maio de 2020;26(5):672–5.
89. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 5 de maio de 2020;172(9):577–82.
90. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 31 de dezembro de 2021;70(51–52):1782–4.
91. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. maio de 2020;581(7809):465–9.
92. van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun*. 11 de janeiro de 2021;12(1):267.
93. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. janeiro de 2021;2(1):e13–22.
94. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect*

- Dis. maio de 2020;20(5):565–74.
95. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19 de março de 2020;382(12):1177–9.
 96. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 1º de setembro de 2020;180(9):1156–63.
 97. Kim MC, Cui C, Shin KR, Bae JY, Kweon OJ, Lee MK, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 18 de fevereiro de 2021;384(7):671–3.
 98. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigai J, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol*. fevereiro de 2021;18(2):318–27.
 99. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. maio de 2021;174(5):655–62.
 100. Van Vinh Chau N, Lam VT, Dung NT, Yen LM, Minh NNQ, Hung LM, et al. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis*. 17 de dezembro de 2020;71(10):2679–87.
 101. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 14 de abril de 2020;323(14):1406–7.
 102. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet*. 9 de janeiro de 2021;397(10269):93–4.
 103. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 7 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
 104. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 25 de agosto de 2020;324(8):782–93.
 105. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis*. março de 2022;116:38–42.
 106. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. fevereiro de 2021;93(2):820–30.
 107. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [citado 24 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19-pandemic>

108. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 27 de março de 2020;69(12):343–6.
109. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 15 de fevereiro de 2020;395(10223):497–506.
110. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 de abril de 2020;382(18):1708–20.
111. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 3 de abril de 2020;69(13):382–6.
112. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 10 de abril de 2020;69(14):422–6.
113. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 19 de junho de 2020;69(24):759–65.
114. Killerby ME. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2020 [citado 7 de maio de 2022];69. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6925e1.htm>
115. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 3 de dezembro de 2020;71(9):2459–68.
116. Zhou P, Liu Z, Chen Y, Xiao Y, Huang X, Fan XG. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infect Control Hosp Epidemiol.* setembro de 2020;41(9):1124–5.
117. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 de março de 2020;323(11):1061–9.
118. Chan PKS, To KF, Lo AWI, Cheung JLK, Chu I, Au FWL, et al. Persistent infection of SARS coronavirus in colonic cells in vitro. *J Med Virol.* setembro de 2004;74(1):1–7.
119. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* julho de 2003;200(3):282–9.
120. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology.* 2004;203(2):622–30.

121. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 1º de agosto de 2005;202(3):415–24.
122. Talbot PJ, Ekandé S, Cashman NR, Mounir S, Stewart JN. Neurotropism of human coronavirus 229E. *Adv Exp Med Biol*. 1993;342:339–46.
123. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol*. 1º de setembro de 2018;92(17):e00404-18.
124. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 1º de junho de 2020;77(6):683–90.
125. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. julho de 2020;159(1):81–95.
126. El Moheb M, Naar L, Christensen MA, Kapoen C, Maurer LR, Farhat M, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19. *JAMA*. 10 de novembro de 2020;324(18):1899–901.
127. Li H, Zhao Y, Zhou L, Hu J. Cutaneous, skin histopathological manifestations and relationship to COVID-19 infection patients. *Dermatol Ther*. novembro de 2020;33(6):e14157.
128. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Arana-Raja A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. julho de 2020;83(1):e61–3.
129. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. julho de 2020;2(7):e437–45.
130. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 16 de junho de 2020;75(23):2950–73.
131. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS) [Internet]. [citado 27 de março de 2023]. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/consensus-document-on-the-epidemiology-of-severe-acute-respiratory-syndrome-\(-sars\)](https://www.who.int/publications-detail-redirect/consensus-document-on-the-epidemiology-of-severe-acute-respiratory-syndrome-(-sars))
132. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*. 29 de abril de 2021;184(9):2372–2383.e9.
133. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 5 de março de

- 2022;399(10328):924–44.
134. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med.* dezembro de 2022;54(1):524–40.
 135. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 17 de setembro de 2020;11(1):4704.
 136. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, Young BE, Fong SW, Le Bert N, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe.* junho de 2021;2(6):e240–9.
 137. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* janeiro de 2021;27(1):89–95.
 138. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA.* 2 de janeiro de 2018;319(1):62–75.
 139. 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.* outubro de 2020;6(4):00542–2020.
 140. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2020 [citado 1º de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
 141. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* março de 2022;101:93–135.
 142. The WHO Global Clinical Platform for COVID-19 [Internet]. [citado 1º de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19/data-platform>
 143. Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. *Med.* 14 de maio de 2021;2(5):501–4.
 144. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* abril de 2021;27(4):601–15.
 145. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 25 de outubro de 2022;328(16):1604–15.
 146. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases.* 1º de janeiro de 2022;22(1):43–55.

147. 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*. 16 de agosto de 2022;328(7):676–8.
148. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. julho de 2022;28(7):1461–7.
149. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 11 de agosto de 2020;324(6):603–5.
150. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. dezembro de 2020;81(6):e4–6.
151. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 3 de julho de 2020;69(26):841–6.
152. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*. 18 de maio de 2021;325(19):2015–6.
153. Sneller MC, Liang CJ, Marques AR, Chung JY, Shanbhag SM, Fontana JR, et al. A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings. *Ann Intern Med*. julho de 2022;175(7):969–79.
154. Nehme M, Braillard O, Chappuis F, Courvoisier DS, Guessous I, CoviCare Study Team. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Ann Intern Med*. setembro de 2021;174(9):1252–60.
155. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 1º de fevereiro de 2021;4(2):e210830.
156. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 11 de agosto de 2020;370:m3026.
157. AD-HOC INTERNATIONAL TASK FORCE TO DEVELOP AN EXPERT-BASED OPINION ON EARLY AND SHORT-TERM REHABILITATIVE INTERVENTIONS (AFTER THE ACUTE HOSPITAL SETTING) IN COVID-19 -VERSION APRIL 3 2020.pdf | Powered by Box [Internet]. [citado 1º de abril de 2023]. Disponível em: <https://ers.app.box.com/s/npzkvigtl4w3pb0vbsth4y0fxe7ae9z9>
158. Barker-Davies RM, O’Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. agosto de 2020;54(16):949–59.
159. Zeng B, Chen D, Qiu Z, Zhang M, Wang G, Rehabilitation Group of Geriatric Medicine branch of Chinese Medical Association, division of Management of Medical Rehabilitation Institution of Chinese Hospital Association, Rehabilitation Institution

- Management division of Chinese Rehabilitation Medical Association, division of Rehabilitation Psychology, Chinese Psychological Association, division of Disability Classification Research, Chinese Association of Rehabilitation of Disabled Persons, et al. Expert consensus on protocol of rehabilitation for COVID-19 patients using framework and approaches of WHO International Family Classifications. *Aging Med (Milton)*. junho de 2020;3(2):82–94.
160. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239–42.
161. Belingheri M, Paladino ME, Riva MA. COVID-19: Health prevention and control in non-healthcare settings. *Occupational Medicine*. 20 de abril de 2020;70(2):82–3.
162. Koh D. Occupational risks for COVID-19 infection. *Occup Med (Lond)*. 12 de março de 2020;70(1):3–5.
163. Wong SCY, Kwong RTS, Wu TC, Chan JWM, Chu MY, Lee SY, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect*. junho de 2020;105(2):119–27.
164. Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, Shan Quah JL, Loh WJ, Wong YJ, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Ann Intern Med*. 2 de junho de 2020;172(11):766–7.
165. Bandyopadhyay S, Baticulon RE, Kadhum M, Alser M, Ojuka DK, Badereddin Y, et al. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. *BMJ Glob Health*. dezembro de 2020;5(12):e003097.
166. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 21 de maio de 2020;382(21):2005–11.
167. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, Routledge M, Jones NK, Forrest S, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife*. 11 de maio de 2020;9:e58728.
168. McAlonan GM, Lee AM, Cheung V, Cheung C, Tsang KWT, Sham PC, et al. Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers. *Can J Psychiatry*. abril de 2007;52(4):241–7.
169. Keeley AJ, Evans C, Colton H, Ankcorn M, Cope A, State A, et al. Roll-out of SARS-CoV-2 testing for healthcare workers at a large NHS Foundation Trust in the United Kingdom, March 2020. *Euro Surveill*. abril de 2020;25(14):2000433.
170. Hunter E, Price DA, Murphy E, van der Loeff IS, Baker KF, Lendrem D, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*. 2 de maio de 2020;395(10234):e77–8.
171. Kaya Kalem A, Kayaaslan B, Eser F, Hasanoglu İ, Ayhan M, Coskun B, et al. Investigation of the relation between risk assessment of exposure and nosocomial SARS-CoV-2 transmission in healthcare workers: a prospective single-centre study. *BMJ Open*.

- 17 de janeiro de 2022;12(1):e056858.
172. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 17 de abril de 2020;69(15):472–6.
 173. Hughes MM, Groenewold MR, Lessem SE, Xu K, Ussery EN, Wiegand RE, et al. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-July 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 25 de setembro de 2020;69(38):1364–8.
 174. Hartmann S, Rubin Z, Sato H, O Yong K, Terashita D, Balter S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infections Among Healthcare Workers, Los Angeles County, February-May 2020. *Clin Infect Dis.* 5 de outubro de 2021;73(7):e1850–4.
 175. Prevention, identification and management of health worker infection in the context of COVID-19 [Internet]. [citado 10 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-336265>
 176. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine.* 1º de novembro de 1995;41(10):1403–9.
 177. Ferrans CE. Development of a conceptual model of quality of life. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice.* 1996;10:293–304.
 178. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring Health-Related Quality of Life. *Ann Intern Med.* 15 de abril de 1993;118(8):622–9.
 179. Camelier AA [UNIFESP. Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo. SF-12 health related quality of life in COPD patients: a population-based study in São Paulo-SP [Internet]. 2004 [citado 1º de abril de 2023]; Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/20321>
 180. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* março de 1996;34(3):220–33.
 181. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1º de maio de 2007;104(18):7582–7.
 182. Gomes CM, Favorito LA, Henriques JVT, Canalini AF, Anzolch KMJ, de Carvalho Fernandes R, et al. Impact of COVID-19 on clinical practice, income, health and lifestyle behavior of Brazilian urologists. *Int Braz J Urol.* 2020;46(6):1042–71.
 183. Almeida ALC, Santo TM do E, Mello MSS, Cedro AV, Lopes NL, Ribeiro APMR, et al. Repercussions of the COVID-19 Pandemic on the Care Practices of a Tertiary Hospital. *Arq Bras Cardiol.* novembro de 2020;115(5):862–70.
 184. Adam S, Zahra SA, Chor CYT, Khare Y, Harky A. COVID-19 pandemic and its impact on service provision: A cardiology prospect. *Acta Cardiol.* outubro de

- 2021;76(8):830–7.
185. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 3 de novembro de 2020;324(17):1723–4.
 186. Krishnamoorthy Y, Nagarajan R, Saya GK, Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. novembro de 2020;293:113382.
 187. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. fevereiro de 2021;27(2):258–63.
 188. Vizheh M, Qorbani M, Arzaghi SM, Muhidin S, Javanmard Z, Esmaeili M. The mental health of healthcare workers in the COVID-19 pandemic: A systematic review. *J Diabetes Metab Disord*. 1º de dezembro de 2020;19(2):1967–78.
 189. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Making*. fevereiro de 2016;36(2):253–63.
 190. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. abril de 2014;14(2):221–33.
 191. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. fevereiro de 2021;93(2):1013–22.
 192. 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*. 19 de fevereiro de 2021;18(4):2030.
 193. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 31 de julho de 2020;69(30):993–8.
 194. Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. dezembro de 2010;38(12):2386–400.
 195. Fontes LC da SF, Costa PJR, Fernandes JCJ, Vieira TS, Reis NC, Coimbra IMM, et al. The impact of severe COVID-19 on health-related quality of life and disability: an early follow-up perspective. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;34(1):141–6.

9. ARTIGO

TITLE: Decrease in Health-Related Quality of Life and Post–COVID-19 Syndrome in Health Care Workers After SARS-CoV-2 Infection - A Cohort Study

AUTHORS: Karen Gomes d'Ávila^{1,2}, Fábio Fernandes Dantas Filho^{1,2}, Marcelle Martinez Loureiro³, Alana Ambos Freitas³, Luciana Rott Monaiar^{1,2}, Lia Dias Pinheiro Dantas², Renan Rangel Bonamigo³, Denise Rossato Silva^{1,2,3}.

INSTITUTIONS:

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

³ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Denise Rossato Silva – 2350 Ramiro Barcelos Street, room 2050, Porto Alegre, RS, Brazil – Postal code: 90.035-003 – Telephone: +55 51 3359-8241- Email: denise.rossato@terra.com.br

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]



10. CONCLUSÃO

O impacto da COVID-19 na QVRS de pacientes é substancial.

Este é o primeiro estudo que avaliou a QVRS antes e depois da COVID-19 entre profissionais de saúde. Encontramos uma piora estatisticamente significativa em todas as dimensões da QVRS entre os profissionais de saúde após a COVID-19. Após 6 meses de doença aguda, a autoavaliação da saúde na escala analógica visual EuroQol não retornou aos valores pré-COVID-19. Entre os profissionais de saúde que reduziram a QVRS em 6 meses, 74,1% apresentaram síndrome pós-COVID-19. No total, 36,2% dos profissionais de saúde foram diagnosticados com síndrome pós-COVID-19, e os sintomas persistentes mais comuns foram fadiga, distúrbios do sono, dispneia e tosse.

As descobertas deste estudo podem ser úteis para pesquisadores, agentes de políticas públicas e profissionais da saúde que cuidam de pessoas após a infecção por COVID-19.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos a longo prazo na saúde e o impacto na QVRS após a infecção pela COVID-19 ainda apresentam muitas lacunas de conhecimento a serem preenchidas. Uma grande variedade de deficiências físicas, cognitivas e/ou de saúde mental já foi descrita. A incidência da síndrome pós-COVID-19 em pacientes ambulatoriais está entre 10% e 35%, chegando a quase 85% nos internados. Em nosso estudo, 36,2% dos profissionais de saúde foram afetados pela síndrome pós-COVID-19.

Sintomas persistentes causam sofrimento psicológico, menor qualidade de vida e incapacidade mais frequente para o trabalho.

Nossos resultados destacam a necessidade da identificação precoce dos sintomas relacionados pós-COVID-19 e do acompanhamento de longo prazo dos profissionais de saúde após a infecção por SARS-CoV-2.

12. ANEXO I

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desfechos dos profissionais de saúde com COVID-19.

Pesquisador: Denise Rossato Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 36909320.0.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.275.299

Apresentação do Projeto:

O presente estudo trata-se de projeto de pesquisa do Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas e tem o objetivo de avaliar os desfechos dos profissionais de saúde (PS) com COVID-19 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Todos os PS do HCPA com suspeita de COVID-19 estão sendo atendidos presencialmente e/ou remotamente no Serviço de Medicina Ocupacional (SMO). Uma equipe de assistência remota faz o seguimento dos pacientes através de contato remoto por meios eletrônicos com aplicação de questionário de sintomas, para fins de comunicação de resultados de exames, verificação da evolução da doença e avaliação da necessidade de nova coleta de exame para detecção de PCR de detecção do vírus SARS-CoV-2. Serão considerados casos confirmados de COVID-19 aqueles com teste de PCR para SARS-CoV-2 detectado, realizado no HCPA ou externamente. Trata-se de estudo de coorte, com coleta de dados retrospectiva e prospectiva cujo desfecho primário será a necessidade de hospitalização. A fase retrospectiva será realizada com os PS PS com diagnóstico de COVID-19 no período de março até início de agosto, através de contato telefônico. A fase prospectiva aqueles PS com diagnóstico de COVID-19 no período de final de agosto até dezembro serão coletados durante os atendimentos presenciais e/ou remotos, sendo acompanhados e avaliados em 3 momentos: no retorno ao trabalho, e 2 e 6 meses após o retorno ao trabalho. Nesses momentos serão avaliados com relação à persistência de sintomas e qualidade de vida. Os pacientes com persistência de

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.275.299

sintomas serão avaliados na rotina assistencial e serão solicitados exames conforme a indicação do médico assistente. Para avaliação da qualidade de vida serão utilizadas a escala EuroQol-5D (EQ-5D) e a escala analógica visual EuroQol. O EQ-5D define a saúde através de cinco dimensões, a saber, mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. O EQ-5D foi validado para a versão portuguesa por Ferreira et al (14). A escala analógica visual EuroQol foi utilizada para questionar os pacientes sobre sua qualidade de vida, de 0 (pior saúde imaginável) a 100 (melhor saúde imaginável) antes da COVID-19 e nos 3 momentos de avaliação (no retorno ao trabalho, e 2 e 6 meses após o retorno ao trabalho). Uma diferença de 10 pontos entre duas avaliações foi usada para definir piora da qualidade de vida. As seguintes informações serão coletadas em formulário padronizado: idade, sexo, cor, categoria profissional, local de trabalho, duplo emprego, uso de equipamento de proteção individual (EPI), comorbidades, presença e tempo de sintomas, contato com caso de COVID-19, história de viagem para local com casos de COVID-19 (principalmente no período anterior à transmissão comunitária sustentada) resultado de exames diagnósticos (PCR, radiografia e tomografia de tórax), necessidade e tempo de afastamento, necessidade de oxigenoterapia, ventilação invasiva ou não-invasiva, tratamentos realizados e desfechos da doença (resolução parcial ou total dos sintomas sem necessidade de hospitalização, necessidade de hospitalização, necessidade de internação em UTI, óbito). Essas informações serão coletadas dos atendimentos presenciais e remotos, bem como dos registros de acompanhamento clínico ocupacionais dos prontuários AGHUse e prontuários ocupacionais registrados no sistema STARH.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Principal: Descrever os desfechos dos profissionais de saúde com COVID-19.

Objetivos Específicos:

- 1- Identificar fatores prognósticos relacionados com necessidade de hospitalização e óbito.
- 2- Avaliar a persistência de sintomas após a COVID-19.
- 3- Comparar a qualidade de vida antes e após a COVID-19.
- 4- Descrever a prevalência de COVID-19 entre os profissionais de saúde sintomáticos.
- 5- Avaliar a frequência e tempo de afastamento de PS com COVID-19 (identificar o número de dias de perda de produtividade laboral)
- 6- Comparar a frequência de casos confirmados em diferentes categorias de profissionais de saúde e locais de trabalho

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.275.299

7- Comparar a frequência de COVID-19 nos PS da linha de frente com os demais PS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No projeto detalhado não estão descritos riscos e benefícios do estudo bem como referência à resolução 466/2012.

No formulário da Plataforma Brasil e no TCLE constam como riscos o possível risco ou desconforto é o tempo estimado para responder aos questionários, que é de 10 a 15 minutos. Como benefícios, os autores referem que a participação nesta pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a COVID-19 em profissionais da saúde e, assim, poderá beneficiar futuros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância e o tema está adequado ao momento atual. Embora existam outros projetos de pesquisa em andamento que apresentam objetivos e população alvo semelhantes, os pesquisadores optaram por manter o presente projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados.

Recomendações:

Uma vez que existem outros projetos já aprovados pelo CEP e sendo executados na instituição prevendo a inclusão de funcionários, sugerimos que os pesquisadores atentem para o fato de não sobrecarregar os mesmos participantes com mais de um projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 4.264.462 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 10/09/2020. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (projeto e TCLE versão de 10/09/2020 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.275.299

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 286 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto está cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa (20200459) para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser adicionados relatórios semestrais e um relatório final do projeto no cadastro do mesmo, no Sistema AGHUse Pesquisa.
- e) Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1617609.pdf	10/09/2020 12:31:54		Aceito
Outros	Respostas_pendencias.pdf	10/09/2020 12:31:44	Denise Rossato Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V2.pdf	10/09/2020 12:31:30	Denise Rossato Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Fabio_V2.pdf	10/09/2020 12:31:21	Denise Rossato Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	24/08/2020 09:11:02	Denise Rossato Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.275.299

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 14 de Setembro de 2020

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br