



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

MARINA CARVALHO BERBIGIER

**FENÓTIPO DE SAÚDE E FATORES DE RISCO NUTRICIONAL ASSOCIADOS À  
CONDIÇÃO PÓS COVID-19 TARDIA**

PORTO ALEGRE

2024

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:**  
**CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA**

**MARINA CARVALHO BERBIGIER**

**FENÓTIPO DE SAÚDE E FATORES DE RISCO NUTRICIONAL ASSOCIADOS À  
CONDIÇÃO PÓS COVID-19 TARDIA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia.

Orientadora: Profa. Dra. Valesca Dall'Alba

**PORTO ALEGRE**

**2024**

### CIP - Catalogação na Publicação

Berbigier, Marina  
FENÓTIPO DE SAÚDE E FATORES DE RISCO NUTRICIONAL  
ASSOCIADOS À CONDIÇÃO PÓS COVID-19 TARDIA / Marina  
Berbigier. -- 2024.  
138 f.  
Orientadora: Valesca Dall'Alba.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e  
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Síndrome Pós-covid-19. 2. Composição Corporal.  
3. Estado Nutricional. 4. Estado Funcional. 5.  
Qualidade de Vida Relacionada à Saúde. I. Dall'Alba,  
Valesca, orient. II. Título.

MARINA CARVALHO BERBIGIER

**FENÓTIPO DE SAÚDE E FATORES DE RISCO NUTRICIONAL ASSOCIADOS À  
CONDIÇÃO PÓS COVID-19 TARDIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Gastroenterologia e Hepatologia.

Aprovado em: 03/12/2024.

BANCA EXAMINADORA

---

Dr(a) Samanta Catherine Ferreira  
UFMG

---

Dr(a) Antônio de Barros Lopes  
UFRGS

---

Dr(a): Paula Maria Eidt Rovedder  
UFRGS

Esta Tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, apresentada na forma de breve revisão de literatura, seguido de dois manuscritos originais confeccionados sobre o tema da tese, constituindo-se dos seguintes elementos textuais:

1. Introdução
2. Revisão Bibliográfica
3. Justificativa
4. Objetivos
5. Artigos
  - 5.1 Artigo Original nº 1: Nutritional Phenotype and Risk Factors Associated with Symptoms in Late Post-COVID Syndrome
  - 5.2 Artigo Original nº 2: Estado funcional e qualidade de vida na condição pós COVID-19 tardia
6. Conclusões
7. Outras produções
8. Perspectivas Futuras
9. Referências Bibliográficas
10. Apêndice
11. Anexo

*Para minha mãe, que um dia disse  
que nunca ficaríamos à margem do que  
poderíamos ser.*

## AGRADECIMENTOS

Doutorado é o maior título acadêmico a ser conquistado; não por acaso, o processo é desafiador na mesma proporção. Tudo é muito, o tempo, a exigência, a resiliência necessária e, por óbvio, a satisfação. Que ao final de cada etapa corrobora que a resposta sempre é ciência.

É preciso, como diria Marisa (a Monte) “ser alegre e forte e ter muita sorte aonde quer que se vá”... pois bem, que sorte ter as minhas pessoas, as que são a força de tudo que faço. Minha família, que venta e verga, como um bom Carvalho, mas não quebra seus galhos! Meus amigos, que são acolhimento e alegria. Meu amor, a mais doce sustentação! Os parceiros de jornada, do grupo de pesquisa e da instituição que tenho o privilégio de pertencer, minhas colegas de trabalho incríveis, que foram o “puro suco” do incentivo. Minha orientadora solar! Também, não por acaso, quase todas mulheres. “Eu não ando só, só ando em boa companhia..”

Às amigas Camila e Fernanda, uma com sua acolhida sensível, traduzida muitas vezes na cumbuca de lentilha quente que - por dois anos- me aguardou aos finais de dias longos de trabalho e coletas, a outra pela retidão acadêmica que me inspira e sempre foi farol. Ao Romulo, que é essa imensidão de amor e retaguarda. À Júlia e Marcelle que me lembram a todo momento que somos uma forte teia. À minha mãe, pelas orações silenciosas na hora certa.

Para além de poesia faço um agradecimento direto aos pacientes que tornaram, com suas jornadas de superação, essa pesquisa possível. A minha orientadora Valesca Dall’Alba, por ter me acolhido e por ser fonte inesgotável de admiração profissional. Às alunas de iniciação científica, por toda energia dispensada a esse projeto; à minha dupla de todos os anos Dai (é bom te ter sempre a um “meme” de distância).

Agradeço ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) e à professora Poli Mara Spritzer por, junto ao COMPORLAB, financiarem este projeto. À UPL, especialmente a Marina Siebert pela dedicação com que minha pesquisa foi acolhida, ao CPC, aos setores de bioinformática e bioestatística do HCPA, sobretudo ao Gustavo Thomas, pelo ano - entre aprendizados e números - que compartilhamos. À

professora Ilaine Schuch que foi a primeira incentivadora de todo esse processo. À minhas colegas do LAN Mari, Rosi e Darlise, pelas palavras de motivação e cobertura sorridente que sempre proporcionaram! À UFRGS por ser um exemplo de instituição a ser seguida. Por fim, agradeço imensamente a banca examinadora pela disponibilidade e por suas considerações.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>18</b>
2.1 COVID-19.....	18
2.2 SÍNDROME PÓS – COVID-19.....	20
2.3 BIOMARCADORES NO CONTEXTO DA SPC.....	23
2.4 ASPECTOS NUTRICIONAIS E COVID-19.....	25
2.4.1 Composição corporal.....	26
2.4.2 Consumo alimentar.....	32
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>36</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
4.1 OBJETIVO GERAL.....	37
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
5.1 ARTIGO 1: NUTRITIONAL PHENOTYPE AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH SYMPTOMS IN LATE POST-COVID SYNDROME.....	38
5.2 ARTIGO 2: ESTADO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA NA CONDIÇÃO PÓS COVID-19 TARDIA.....	82
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>113</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>117</b>
<b>9 OUTRAS PRODUÇÕES.....</b>	<b>123</b>
<b>10 APÊNDICES.....</b>	<b>126</b>
10.1 APÊNDICE A : TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	126
10.2 APÊNDICE B : INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	129
10.3 APÊNDICE C : MANUAL DE COLETA DE DADOS.....	132
10.4 APÊNDICE D: MATERIAL ORIENTATIVO DE RETORNO AOS PACIENTES.....	133
<b>11 ANEXOS.....</b>	<b>134</b>
11.1 ANEXO I - ESCALA DO ESTADO FUNCIONAL PÓS-COVID-19.....	134
11.2 ANEXO II - QUESTIONÁRIO EQ-5D-3L.....	135

## RESUMO

**Introdução:** Os sintomas persistentes, conhecidos como síndrome pós-COVID-19 (SPC), representam um desafio global significativo. Este estudo teve como objetivo propor um fenótipo nutricional baseado em indicadores de estado nutricional (EF), ingestão dietética e biomarcadores observados na SPC, relacionado à persistência de sintomas a longo prazo e a pior qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). **Métodos:** Os pacientes passaram por avaliação do estado nutricional por antropometria e análise da composição corporal através de Absorciometria de Raios-X de Dupla Energia. Foi também avaliado o consumo alimentar (por meio de recordatório de 3 dias), a taxa metabólica basal (calorimetria indireta) e a força de aperto de mão (FAM, dinamometria manual). As concentrações de biomarcadores IL-6, IL-1B e GDF-8 foram medidas por análise sorológica utilizando o método imunoenzimático. A avaliação de EF foi realizada com a Escala de estado funcional pós COVID-19 (PCFS) e a QVRS pelos instrumentos EuroQol de 5 dimensões, versão de 3 níveis (EQ-5D-3L) e escala visual analógica (EQ-VAS) do grupo EuroQol. **Resultados:** O estudo incluiu 123 pacientes que receberam alta da unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital público de referência em 2021. A idade média foi de  $51,7 \pm 13,2$  anos, 53% homens e 75% com obesidade. A mediana do número de sintomas de SPC observados foi de 3 (IQ: 2-15). Os resultados indicaram que os pacientes com mais de 3 sintomas apresentaram menor massa magra total (-11,7kg) e apendicular (-5,9kg) e maior percentual de gordura corporal (+5,4%) em comparação ao grupo com menos sintomas relatados ( $p < 0,001$ ). Os mais sintomáticos apresentaram menor consumo calórico (-233 kcal e 4,27 kcal/kg) e proteico (-20g, -0,17g/kg) que o grupo com relato de sintomas acima da mediana ( $p < 0,005$ ) e piores resultados nas escalas de qualidade de vida: EQ-5D-3L ( $p < 0,001$ ), EQ-VAS ( $p < 0,001$ ) e de estado funcional pós covid: PCFS ( $p = 0,010$ ). Os biomarcadores não se associaram ao número de sintomas. O modelo multivariado mostrou que apenas a FAM se manteve associada a um maior número de sintomas (RP: 0,963, IC95%: 0,931-0,995,  $p = 0,024$ ) e que a FAM e a PCFS foram fatores significativamente associados com as prevalências de prejuízo de QVRS (moderada ou grave) em quatro das cinco dimensões avaliadas pelo EQ-5D-3L. **Conclusão:** Pacientes mais sintomáticos com SPC apresentaram pior EF associado a pior QVRS, um fenótipo nutricional de menor massa magra e força, menor consumo

calórico-proteico e maior massa adiposa, sendo a FAM uma variável independente para essa associação.

**Palavras-Chave** COVID-19, Síndrome Pós-covid-19, Composição Corporal, Estado Nutricional, pandemia, citocinas inflamatórias, Estado Funcional, Qualidade de Vida Relacionada à Saúde.

## ABSTRACT

Background: Persistent symptoms, known as post-COVID-19 syndrome (PCS), represent a significant global challenge. This study aimed to propose a nutritional phenotype based on nutritional status indicators (NS), dietary intake, and biomarkers observed in PCS, related to the persistence of long-term symptoms and poorer health-related quality of life (HRQoL). Methods: Patients underwent nutritional status assessment through anthropometry and body composition analysis using Dual-energy X-ray Absorptiometry. Dietary intake was evaluated using a 3-day dietary recall, resting metabolic rate through indirect calorimetry, and handgrip strength (HGS) via hand dynamometry. Biomarker concentrations of IL-6, IL-1B, and GDF-8 were measured through serological analysis using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. NS was assessed using the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale, and HRQoL was evaluated with the EuroQol 5-Dimension 3-Level (EQ-5D-3L) instrument and the EuroQol Visual Analogue Scale (EQ-VAS). Results: The study included 123 patients discharged from the intensive care unit (ICU) of a public referral hospital in 2021. The mean age was  $51.7 \pm 13.2$  years, 53% were male, and 75% had obesity. The median number of PCS symptoms observed was 3 (IQ: 2–15). Results indicated that patients with more than three symptoms had lower total (-11.7 kg) and appendicular (-5.9 kg) lean mass and a higher percentage of body fat (+5.4%) compared to the group with fewer reported symptoms ( $p < 0.001$ ). More symptomatic patients showed lower caloric intake (-233 kcal and 4.27 kcal/kg) and protein intake (-20 g, -0.17 g/kg) than the group reporting symptoms above the median ( $p < 0.005$ ) and poorer outcomes on quality of life scales: EQ-5D-3L ( $p < 0.001$ ), EQ-VAS ( $p < 0.001$ ), and post-COVID functional status: PCFS ( $p = 0.010$ ). Biomarkers were not associated with the number of symptoms. The multivariate model showed that only HGS remained associated with a higher number of symptoms (PR: 0.963, 95%CI: 0.931–0.995,  $p = 0.024$ ), and that HGS and PCFS were significantly associated with the prevalence of HRQoL impairment (moderate or severe) in four out of five dimensions evaluated by EQ-5D-3L. Conclusion: More symptomatic patients with PCS showed poorer NS associated with worse HRQoL, a nutritional phenotype of lower lean mass and strength, lower caloric-protein intake, and higher adipose mass, with HGS as an independent variable for this association.

**Keywords:** COVID-19, Post-COVID-19 Syndrome, Body Composition, Nutritional Status, Inflammatory Cytokines, pandemic, Functional Status, Health-Related Quality of Life, HRQoL.

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

### A) FIGURAS RELATIVAS À TESE:

<b>Figura 1.</b> Estrutura da partícula viral de SARS-CoV-2 .....	19
<b>Figura 2.</b> Potencial mecanismo para redução de massa muscular em pacientes com COVID-19 .....	30
<b>Figura 3.</b> Recomendações alimentares para pacientes com SPC .....	34

### B) FIGURAS E TABELAS RELATIVAS AO ARTIGO ORIGINAL 1 EM INGLÊS:

<b>Figure 1.</b> Flowchart of Patient Inclusion in the Study.....	71
<b>Table 1.</b> Sociodemographic and Clinical Characteristics of Patients with Late Post-COVID-19 Syndrome.....	72
<b>Table 2.</b> Body Composition, Inflammatory Profile, and Dietary Intake According to the Number of Persistent Symptoms 17 Months After Hospital Discharge.....	74
<b>Figure 2.</b> Spearman Correlation Matrix Between Body Composition Variables, Dietary Intake, Functional and Quality of Life Assessment, and Number of Symptoms.....	77
<b>Table 3.</b> Prevalence Ratio and Nutritional Factors Associated with a Higher Number of Symptoms in Patients with Late Post-COVID-19 Syndrome.....	78
<b>Table 4.</b> Prevalence Ratio and Clinical Factors Associated with a Higher Number of Symptoms in Patients with Late Post-COVID-19 Syndrome.....	78
<b>Figura 3.</b> Nutritional Phenotype Related to the Maintenance of a Higher Number of Symptoms in Late Post-COVID-19 Syndrome. Source: Prepared by the author (2024).....	79
<b>Supplementary Figure 1:</b> Prevalence Ratio and Nutritional Factors Associated with a Higher Number of Symptoms in Patients with Late Post-COVID-19 Syndrome.....	80

**Supplementary Figure 2:** Prevalence Ratio and Clinical Factors Associated with a Higher Number of Symptoms in Patients with Late Post-COVID-19 Syndrome.....81

C) FIGURAS E TABELAS RELATIVAS AO ARTIGO ORIGINAL 2:

**Tabela 1.** Características sociodemográficas de pacientes com síndrome pós-covid-19 tardia..106

**Tabela 2.** Qualidade de Vida e Estado Funcional Pós - COVID-19 de acordo com o número de sintomas persistentes 17 meses após alta hospitalar.....108

**Figura 1.** Distribuição percentual (%) de respostas do questionário EQ-5D-3L de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com síndrome pós -covid-19 (SPC) com 17 meses de persistência de sintomas.....109

**Tabela 3:** Resultados da análise de regressão multivariada de Poisson sobre a relação das cinco dimensões do EQ-5D-3L e fatores de influência funcionais.....110

## LISTA DE ABREVIATURAS

OMS: Organização mundial de saúde

SPC: Síndrome pós – covid-19

IL-6: Interleucina - 6

PCR: Proteína C Reativa

AC2: Enzima conversora de angiotensina 2

PAMPS: Padrões moleculares associados à patógenos

DAMPS: Padrões moleculares associados a danos

IL-1B: Interleucina 1 Beta

IL-18: Interleucina 18

NICE: National Institute for Clinical Excellence

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

SAM: Síndrome ativação de mastócitos

TNF-alfa: Fator de necrose tumoral alfa

LDH: Desidrogenase láctica

LHS: Lipase sensível hormônio

ATGL: lipase de triacilglicerol

EN: Estado nutricional

SUP: Sistema ubiquitina proteassoma

FAM: Força do aperto de mão

MMA: Massa Magra Apendicular

DEXA: absorciometria por dupla emissão de raios X

VMI: ventilação mecânica invasiva

AF: Ângulo de fase

QVRS: Qualidade de vida relacionada a saúde

EF: estado funcional

PCFS: Escala do estado funcional pós Covid-19

## 1 INTRODUÇÃO

Ao final de 2019, a população mundial foi afetada pelo vírus SARS-CoV-2, que rapidamente se tornou a principal emergência de saúde global contemporânea. No início de 2024 a Organização Mundial da Saúde (OMS) registra oficialmente 775 milhões de casos, desses, 37 milhões no Brasil e mais de 7 milhões de mortes oficiais relatadas da doença (1). A pandemia de COVID-19 necessitou da reorganização dos sistemas de saúde para o controle da crise aguda e ainda exige que os profissionais se adaptem para o manejo de suas consequências crônicas (2,3). Dados sobre o impacto de sintomas persistentes mesmo após a infecção aguda ainda estão surgindo, com até 45% dos pacientes mantendo uma condição crônica e um aumento associado de até 30% nas demandas de saúde devido à incapacidade prolongada induzida pela COVID-19, sendo esse cenário mais grave em países com o acesso à saúde deficiente (4-6). Por esse contexto, no final de 2023, a OMS iniciou a transição do manejo da COVID-19 de uma emergência para uma condição de saúde que necessita de cuidados a longo prazo (1).

A COVID-19 se manifesta para além do sistema respiratório, abrangendo efeitos sistêmicos, particularmente mantendo um estado inflamatório persistente. A tempestade de citocinas observada durante a fase aguda influencia significativamente o desafio de reabilitação desses pacientes a médio e longo prazo (7). Evidências atuais indicam que certas populações, particularmente aquelas com doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, doenças cardiovasculares e obesidade, são mais suscetíveis a manifestações graves e a manutenção de sintomas persistentes (8-10). Dada a associação independente dessas condições com o estado nutricional, entende-se que o manejo dessas condições e o processo de reabilitação pós-COVID-19 devem ser multidisciplinares, envolvendo ajustes de composição corporal e modificações nos hábitos alimentares e do estilo de vida (4,11). Identificar fatores determinantes do risco de complicações é crucial para a construção de um caminho de cuidado eficaz.

A síndrome pós-COVID-19 (SPC), também conhecida como COVID longa ou condição pós-COVID-19, é caracterizada pela persistência de sintomas, não atribuíveis a diagnósticos alternativos, que duram pelo menos 12 semanas após a COVID-19 aguda (4). Envolve sintomas físicos e de saúde mental emergentes após a infecção aguda, incluindo imunossupressão

persistente, bem como distúrbios pulmonares e musculoesqueléticos, entre outras categorias de definição. Esta condição afeta pelo menos 10% daqueles acometidos pela doença, tendo sua prevalência escalonada de acordo com a gravidade da infecção podendo chegar a 85% em casos de pacientes que tiveram cuidados intensivos prolongados. Estudos atuais indicam que até 75% dos casos tendem a se resolver nos primeiros 6 meses de evolução (12). No entanto, as complicações tardias estão ligadas a piores indicadores de qualidade de vida e insegurança social, já que muitos pacientes sem acesso a reabilitação completa não conseguem se reintegrar às atividades de trabalho e sociais (4,13).

Atualmente, alguns estudos visam identificar assinaturas ou perfis moleculares que podem indicar um maior risco para a síndrome pós-COVID-19 (14 - 17) . Esses biomarcadores são caracterizados por citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda expressas durante a infecção que permanecem sustentadamente estimuladas por um período ainda indeterminado, contribuindo para o comprometimento imunológico e metabólico desses pacientes; nesse sentido, a Interleucina 6 (IL-6) associada à Proteína C Reativa (PCR) aparecem como biomarcadores primários relacionado a sintomas persistentes nesses pacientes (17-20). Assim como concentrações altas de miostatina (GDF-8) tem se correlacionado com tempos de reabilitação mais longos (21). Embora a relação entre essas moléculas e os principais sintomas da síndrome pós-COVID-19 esteja sendo estudada, nenhuma pesquisa ainda explorou a associação de marcadores de estado nutricional, o perfil inflamatório descrito e a manutenção de sintomas tardios.

Nesse contexto, seria interessante identificar entre os fatores clínicos rotineiramente avaliados aqueles que podem se correlacionar com biomarcadores associados a sintomas persistentes da COVID-19 e construir uma assinatura clínica mais ampla. Alguns indicadores de estado nutricional estão envolvidos na etiologia da inflamação crônica de baixo grau e com as dificuldades funcionais observadas nesses pacientes. Estabelecer esses parâmetros permite determinar um fenótipo nutricional associado a esse risco, qualificando a priorização do acesso a serviços com recursos adequados para reabilitação e endossando discussões sobre políticas, inclusão de profissionais e programas para o tratamento pós-COVID-19 agudo.

O objetivo do presente estudo foi propor um fenótipo nutricional baseado em indicadores de estado nutricional, ingestão dietética e biomarcadores moleculares observados na síndrome pós-COVID-19 relacionado com a persistência de sintomas e a QVRS à longo prazo. Esta pesquisa foi conduzida com pacientes com síndrome pós-COVID-19 tardia apresentando sintomas persistentes após um ano e meio de admissão em unidade de terapia intensiva em um hospital terciário no sul do Brasil. Nossos resultados contribuem para a compreensão da síndrome pós-COVID-19 e a previsão de pacientes em risco.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

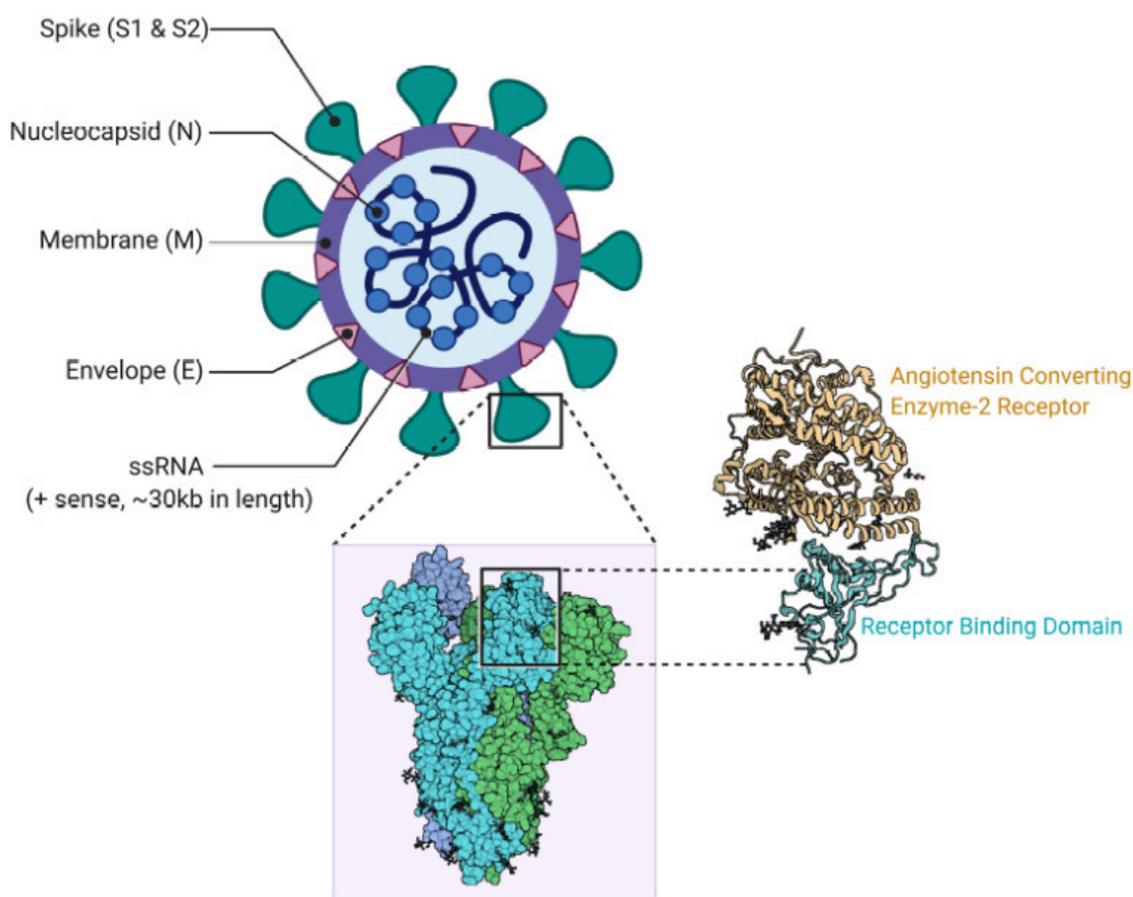
### 2.1 COVID-19

A COVID-19 é uma doença sistêmica, inflamatória, causada por uma síndrome respiratória aguda. A fisiopatologia inicial da doença é baseada na resposta imunológica ao SARS-COV-2, que através das vias aéreas, se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presentes nas células do trato respiratório em maior quantidade, com alta afinidade às proteínas sinalizadoras do vírus, permitindo rápida replicação do mesmo. Acredita-se que a indução de todo o processo inflamatório subsequente a infecção observado no hospedeiro aconteça a partir dessa sinalização, que é responsável pela ativação de inflamassomas no citosol das células imunológicas, sobretudo monócitos e macrófagos, uma vez que os produtos derivados dos mesmos são encontrados no soro dos pacientes em todos os ciclos da doença(22, 23, 24,25).

Ressalta-se, no entanto, que esse mecanismo ainda não está completamente elucidado e que em condições saudáveis a inflamação é uma resposta normal, autolimitada e bem controlada a infecções. Embora, algumas condições clínicas e ambientais possam resultar em hiperativação de inflamação, tornando a mesma em um estado crônico prejudicial ao organismo.

O Sars-Cov-2 é um vírus da família *coronaviridae* envelopado por RNA com proteínas sinalizadoras incorporadas ao envelope viral e responsáveis pelo processo de sinalização do sistema imune na células do hospedeiro. A proteína de nucleocapsídeo (N) recobre o genoma do vírus e está associada a mais três proteínas estruturais: proteína espícula (S), de membrana (M) e envelope (E) (Figura 1)

## SARS-CoV 2 Structure



**Figura 1:** Estrutura da partícula viral de sars-cov-2 (Fonte: Cascella et al., 2023)(26)

Os inflamassomas são complexos proteicos que se integram ao citosol como resposta a diferentes estímulos de estresse e/ou infecção, desencadeando respostas inflamatórias imediatas. Através de moléculas derivadas de bactérias e vírus, conhecidas como padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) ou padrões moleculares associados a danos (DAMPs), são os responsáveis pelo amadurecimento de citocinas pró inflamatórias (22-23).

Sugere-se que os inflamassomas são ativados em resposta a sars-cov-2 e estão associados à gravidade e piores desfechos da COVID-19 (26). Mais precisamente o NLRp3 (23-25). Esses complexos proteicos são constituídos por receptores tipo NOD (NLRs) e proteínas speck-like, associadas à apoptose. No que se refere à resposta à sars-cov-2, após a detecção das PAMPs

sinalizadas pelo vírus, principalmente as proteínas nucleocapsídeo (N) e spike (S), o domínio de recrutamento de caspases inflamatórias promove a ativação de citocinas, como a Interleucina 1 Beta (IL-1B) e a Interleucina 18 (IL-18), que podem gerar à amplificação e continuidade da sinalização do sistema inflamassoma, mantendo o estado inflamatório persistente observado. Nesse contexto ainda, também é ativada a gasdermin-D, proteína formadora de poros na célula responsável pela piroptose, uma forma programada de morte celular por inflamação. Alguns estudos indicam que o aumento da expressão de componentes do inflamassoma NLRp3 está associado com o aumento do nível sérico de interleucinas e dano inflamatório persistente observado em diversas condições clínicas, inclusive na COVID-19, resultando em piores desfechos clínicos nesse cenário (22-27).

## 2.2 SÍNDROME PÓS – COVID-19

A recuperação da situação aguda da COVID-19 não define o retorno total à saúde. Dito isso, quatro anos após a maior emergência de saúde pública contemporânea, os sistemas de saúde experienciam outra modalidade de crise relacionada a ela: o manejo dos pacientes que ficaram com sintomas remanescentes crônicos após o diagnóstico de COVID-19(1). Compreender a base biológica da SPC nos permitirá identificar fatores que predisõem ao desenvolvimento de complicações a longo prazo e orientar terapias eficazes (4).

Os sintomas persistentes da COVID-19 ainda são de difícil conceituação, além da alta variabilidade de fenótipos (4,5,8,9,28), a etiologia e a ainda escassez de estudos conduzidos metodologicamente de forma similar, destinados ao acompanhamento de pacientes após a infecção, dificultam a definição. No entanto, consequências fisiológicas, psicológicas e sociais continuam sendo parte da realidade dos indivíduos que se mantêm sintomáticos após a fase aguda da doença. Durante a pandemia, 40 a 60 milhões de pessoas foram economicamente afetadas com perda de poder aquisitivo, muitos pacientes com sintomas persistentes ainda não retornaram ao mercado de trabalho de forma definitiva (3,6). Nesse cenário, acredita-se que mais de 250 milhões de pessoas experienciaram algum nível de insegurança alimentar, além de

limitações de acesso a serviços de saúde especializados, visto que houve um incremento de até 30% das necessidades financeiras em decorrência do aumento de demanda por infraestrutura, capacidade diagnóstica e assistencial; prolongando o processo de reabilitação, e reduzindo a qualidade de vida(11,12,29).

A prevalência da SPC é incerta, a ausência de marcadores de diagnóstico corroboram para a subnotificação dos casos. Estudos indicam que 10-45% dos pacientes com manifestações leves da doença ou que foram vacinados mantêm sintomas prolongados e que até 85% daqueles com a doença mais grave que exigiu internação hospitalar e ou cuidado intensivo podem apresentar covid prolongada (4,5,10). Uma metanálise recente se propôs a definir a prevalência mundial de SPC, assim como a estratificação por sexo, tempo de evolução da doença e continente de moradia; a média populacional após 12 meses foi de 41%, sendo maior nos continentes americanos: 49% (30).

A OMS sugere o uso do termo Condição pós – covid-19 para os casos em que os sintomas da infecção pela doença são longos ou persistentes, já o National Institute for Clinical Excellence (NICE) do Reino Unido Síndrome pós covid-19 (SPC) e o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americano utiliza a terminologia covid prolongada (Long Covid), no entanto, há pouca variação dos critérios diagnósticos entre as instituições (4,31-33). Os pontos de corte temporais para o entendimento da evolução das sequelas da doença ainda não estão estabelecidos, no entanto, sugere-se que sintomas tardios após a infecção aconteçam entre 3 a 6 meses e sintomas de longo prazo, em um tempo superior a 6 meses. Ainda, a condição pós covid-19 pode ser subdividida nas categorias: "Sub Aguda", onde os sintomas e as disfunções estão presentes de 4 a 12 semanas, e a "Crônica", em que sintomas persistem além das 12 semanas e não são atribuíveis a outras comorbidades (34).

Nesse contexto, os critérios atuais melhor aceitos consideram que aqueles pacientes com sintomas, não explicados por outras possibilidades diagnósticas, que se desenvolveram durante ou após a infecção e que permanecem por além de 12 semanas, já são candidatos ao diagnóstico para SPC (1,4). Essa é uma doença multissistêmica com manifestações dominantes que diferem entre pacientes ao longo do tempo. Apresenta-se com diferentes fenótipos, divididos por sistemas de órgãos ou fisiopatologia (35) . Está associada a inflamação residual, dano vascular a órgãos e

tecidos (15,17,22,24) sofre influência por sexo, idade, hábitos de vida e condições de saúde preexistentes (4,7), assim como, pela manifestação da doença multissintomática desde o princípio, reinfecções ou efeitos inespecíficos devido à hospitalização em casos graves (9,11,13,15).

Os principais sintomas sistêmicos pós – agudos são musculoesqueléticos como fadiga crônica e mialgia e respiratórios como dispneia, no entanto, também são relatados supressão continuada do sistema imune, altas prevalências de alterações neurológicas como disfunção cognitiva, tonturas, parestesias, dores de cabeça, alterações quimiossensoriais; de saúde mental como depressão e ansiedade associadas à dificuldade de ressocialização e nutricionais como sintomas funcionais gastrointestinais, alterações de composição corporal (20,21,36) e de consumo alimentar (7,37). Lembrando que esses sintomas podem ser contínuos, desde a infecção aguda, ou recidivar após recuperação da doença.

As hipóteses que sustentam a manutenção de sintomas tardios na COVID-19 e a existência da SPC, indicam que a estimulação contínua do sistema imunológico por infecção oculta persistente (persistência viral) e a ativação de resposta autoimune descontrolada após infecção aguda, com redução de células B e T e aumento de imunidade inata, tenham papel importante. Sabe-se que essa condição é caracterizada por uma resposta desregulada do hospedeiro ao vírus, com possível excesso de ativação de monócitos e manutenção da inflamação de forma crônica (12,15,17,19,22-26).

Estudos recentes identificam proteínas com alta afinidade ao sars-cov-2 e às células alvo com ACE2, nas mitocôndrias de pacientes com síndrome pós covid após 12 meses da infecção, não tendo sido observado essas proteínas mitocondriais em pacientes pós covid-19 recuperados, os pesquisadores sugerem que a presença da proteína spike sinaliza um reservatório viral persistente ativo, que pode alcançar órgãos distantes através de vesículas de transporte na circulação (22 -26),. Outros estudos correlacionam a síndrome ativação de mastócitos (SAM) à manutenção de sintomas (38), porém mesmo com todas as discussões atuais, ainda está em processo de elucidação o papel das citocinas inflamatórias, moléculas de sinalização e inflamassomas nesse contexto (39).

Ressalta-se que mecanismos fisiopatológicos suplementares como disbiose intestinal, regulação negativa de genes mitocondriais, sinalização neurológica disfuncional, desregulação da função endócrina, miopatia e infiltração tecidual amilóide, reativação de vírus como Epstein-Barr entre outros, também são investigados como possíveis causas etiológicas para manutenção de sintomas a longo prazo (4,12).

Devido à alta heterogeneidade da SPC, testes laboratoriais ainda não conseguem definir a presença desse diagnóstico, no entanto, acredita-se que a condição é uma única doença pós-viral multissistêmica e não diferentes sub-síndromes independentes, corroborando que o estudo de biomarcadores e fenótipos clínicos associados podem contribuir para diferenciação desses casos de outras condições, propiciando diagnóstico precoce e tratamento personalizado.

A identificação de determinantes multidisciplinares permite uma abordagem mais ampla para o manejo das limitações funcionais da SPC, visto que há limitação de tratamentos alvo, sendo o cuidado majoritariamente definido por manejo de sintomas. Compreender os preditores de saúde e determinantes a longo prazo da SPC são imprescindíveis para endossar a linha de cuidado desses pacientes.

### 2.3 BIOMARCADORES NO CONTEXTO DA SPC

Durante o período mais agudo da pandemia de COVID-19, foram estabelecidos fatores de risco associados às manifestações mais graves da doença e às suas complicações subsequentes (35). Um dos componentes críticos identificados foi a ocorrência de uma tempestade inflamatória, uma resposta imunológica desregulada caracterizada pela liberação excessiva de citocinas inflamatórias (22-29,40). Entre essas citocinas, a IL-6 se destacou devido ao seu papel central na mediação da inflamação sistêmica (41). O impacto dessa resposta inflamatória desregulada, tornou relevante a identificação de padrões moleculares subjacentes a esses processos, especialmente através da caracterização do perfil de citocinas e outras proteínas que possam estar associadas aos diferentes estágios da COVID-19 e, mais recentemente, à SPC.

Revisões sistemáticas publicadas em 2023 analisaram dados de mais de 100 biomarcadores imunológicos em pacientes com e sem sintomas persistentes de COVID-19, destacando a relevância de certos marcadores específicos. Entre as citocinas, marcadores vasculares e proteínas de fase aguda estudadas, três se destacaram como potenciais biomarcadores para o diagnóstico de SPC: IL-6, PCR e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Além disso, quatro marcadores apresentaram diferenças significativas entre sobreviventes com sintomas persistentes: D-dímeros, PCR, desidrogenase láctica (LDH) e IL-6. Destes, a IL-6 foi o único biomarcador consistentemente mais elevado no grupo com diagnóstico de SPC por persistência de sintomas, ainda que não exista um biomarcador único e de fácil acesso que possa ser utilizado para determinar risco, diagnóstico e acompanhamento (42,43).

Nesse contexto, a expressão de IL-6, em conjunto com outros biomarcadores, tem sido amplamente investigada para diferenciar os padrões imunoinflamatórios associados aos ciclos da COVID-19 (39,40,44). Estudos demonstraram que, durante a fase aguda da doença, os níveis médios de IL-6 podem atingir 21,55 pg/mL, com variações que podem ultrapassar 1000 pg/mL em casos mais graves, reduzindo-se gradualmente durante a recuperação (45). De acordo com Gorham et al. e Ahmed et al., um aumento do risco de mortalidade foi observado em pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva (UTI) que apresentaram níveis de IL-6 superiores a 70 pg/mL e PCR acima de 4 mg/L (46,47).

Na fase tardia da doença, mesmo com níveis mais baixos de biomarcadores, estudos sobre a SPC indicam que o aumento de IL-6 durante a fase aguda da infecção está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de sintomas persistentes. Esses achados reforçam o papel da inflamação crônica sustentada nos piores prognósticos da COVID-19. Peluso et al. observaram que a ativação imunológica persistente, três meses após o diagnóstico, com níveis médios de IL-6 em torno de 21,38 pg/mL(46), estava relacionada à persistência prolongada de um maior número de sintomas. Com o mesmo período de evolução, a média de IL-6 em pacientes com sintomas persistentes descrita foi de 20,92 pg/mL (42). Até o momento, 22 ensaios clínicos avaliando a relação entre SPC e IL-6 foram publicados, com um tempo médio de avaliação de três meses e uma ampla variação nos níveis de expressão de IL-6 (1,76 pg/mL a 141,75 pg/mL) (42). Não são discutidos valores de IL-6 após um ano e meio de evolução da doença.

A tendência dos estudos mais recentes é reconhecer a IL-6 como um dos principais marcadores de ativação da inflamação crônica de baixo grau nas fases tardias da COVID-19. Essa inflamação persistente pode resultar em maior comprometimento do sistema imunológico, levando a um pior prognóstico tanto na fase aguda quanto na fase tardia da COVID-19. Além disso, a IL-6 é uma citocina que contribui para a inflamação em tecidos-alvo da insulina, incluindo tecido adiposo e muscular (21,48), sugerindo um papel na inter-relação entre a inflamação, a obesidade e a resistência sistêmica à insulina, comumente observadas nesses pacientes (36). A presença de níveis elevados de IL-6 tem sido associada a piores desfechos clínicos em pacientes com COVID-19, incluindo maior mortalidade e gravidade da doença. No entanto, ainda é necessário compreender melhor como outras características clínicas, como comorbidades e fatores genéticos, podem amplificar esses efeitos.

#### 2.4 ASPECTOS NUTRICIONAIS E COVID-19

Desde o início da pandemia COVID-19 se estabeleceu que o estado nutricional dos indivíduos se relacionava com a evolução da doença (49). Se por um lado a infecção afeta negativamente o EN dos pacientes, resultando em aumento de risco nutricional e modificações de composição corporal que levam à piora clínica e piores desfechos, como a persistência de sintomas a longo prazo e maior mortalidade na fase aguda. Por outro, muito cedo foi reconhecido que a obesidade era um dos fatores de risco mais significativos para uma evolução grave (50,51).

A etiologia do risco nutricional em indivíduos com COVID-19 é multifatorial, o hipermetabolismo e os distúrbios endócrino metabólicos causados pelo processo inflamatório são responsáveis por maior turnover protéico e oxidação de gorduras, da mesma forma que alterações no padrão de consumo alimentar, com eventual redução de ingestão de nutrientes importantes para conter esse processo, também contribuem para esse cenário (56).

Estima-se que mais da metade dos pacientes hospitalizados por COVID-19 desenvolvem diagnóstico de desnutrição e que há perda ponderal de 5 a 10% nas duas primeiras semanas de evolução da doença (52, 53). Também é descrito que mais de 90% dos pacientes em cuidado

intensivo por COVID-19 estão em risco nutricional (54). Também se sabe que a SPC é caracterizada por perda de massa muscular associada a inflamação crônica de baixo grau, sendo o processo de reabilitação complicado pela condição funcional prejudicada persistente nesses casos (55). É recomendado que pacientes em todos os ciclos da doença tenham acompanhamento nutricional (37).

Atualmente o obstáculo a ser vencido em relação à COVID-19 consiste em restabelecer o estado de saúde dos pacientes que sobreviveram à fase aguda da doença. Assim como aumentar a compreensão sobre a relação dos aspectos nutricionais no aumento de risco para o desenvolvimento de complicações a longo prazo e na resposta aos tratamentos.

#### **2.4.1 Composição corporal**

A composição corporal parece ter uma relação complexa com a evolução da COVID-19. A desnutrição imposta na fase aguda, associada a evolução de sintomas e do processo inflamatório continuado nos demais ciclos acarretam progressiva redução de massa muscular em quantidade e função nesses indivíduos (75). Da mesma forma que o excesso de adiposidade corporal pode contribuir de forma independente para o cenário desfavorável observado (75). A obesidade está relacionada com a gravidade da doença, associada a maiores tempos de internação, necessidade de cuidado intensivo e mortalidade pela COVID-19 (13). Isso acontece em decorrência do estado hiper inflamatório, desregulação imunológica e maior suscetibilidade às oscilações metabólicas induzidas pela infecção por sars-cov-2, que apresentam relação com etapas da adipogênese e lipólise presentes nesses tecidos (50).

O papel que a gordura corporal desempenha no aumento do estresse oxidativo e na gravidade da COVID-19 está associado ao comprometimento do sistema imune previamente descrito nessa população, associado a amplificação da inflamação sistêmica que ocorre com a infecção; e a alta expressão de ACE2 com afinidade aos receptores virais nesses tecidos, favorecendo a replicação do SARS-COV-2 em maior escala, sobretudo o tecido adiposo visceral, ainda melhor preditor da gravidade nesse contexto. Estudos sugerem associação do tecido

adiposo, tanto inter e intramuscular, quanto visceral com mortalidade e internação em UTI e que a prevalência dessa desordem de composição corporal pode alcançar 75% em pacientes hospitalizados por covid-19 (57,75); Outros estudos iniciais demonstram que a linhagem do vírus e a origem celular parecem também ter influência nesse processo (57).

A infecção por sars-cov-2 inibe a lipólise no tecido adiposo e aumenta a expressão de citocinas pró inflamatórias, além de proporcionar aumento de depósito celular do vírus. É possível que a inibição da lipólise aconteça através da regulação negativa da Lipase sensível hormônio (LHS) e lipase de triacilglicerol (ATGL) e está relacionada a resposta do organismo para inibir a multiplicação viral, visto que indução de lipólise favorece a disseminação de sars-cov-2 através de gotículas lipídicas (57). Mais especificamente, a persistência viral, fenômeno em que o tecido adiposo pode atuar como um reservatório de sars-cov-2, é sugerida como uma das vias principais que justificam a relação da obesidade com os piores desfechos da doença. Um estudo realizado no Brasil, identificou que a gordura é um local extrapulmonar comum onde o RNA do sars-cov-2 pode ser detectado em pacientes que morreram de COVID-19 independente de sexo, idade e peso corporal e IMC, conhecidos fatores de risco para covid-19 (57).

No entanto, um estudo de coorte retrospectivo não associou a obesidade aos piores indicadores de mortalidade em pacientes graves com COVID-19, mas sim a IMC inferiores a 25 kg/m<sup>2</sup>. A falta de associação entre IMC maiores e mortalidade pode estar relacionada à possível manutenção de massa muscular nesses pacientes, enquanto o aumento da mortalidade em pacientes com IMC baixos pode refletir a proteção que os tecidos de reserva oferecem (58). Estudo realizado com pacientes hospitalizados acima de 80 anos por covid-19, também observou maior sobrevida naquelas com maior tecido adiposo subcutâneo (76). Outros autores corroboram a ausência de aumento de mortalidade em UTI em pacientes com obesidade pelo IMC no contexto da covid-19 (59, 60). Esse cenário é conhecido como o paradoxo da obesidade no paciente crítico. Estudos sugerem que a maior preservação de massa muscular esquelética melhora as taxas de reabilitação e sobrevivência em UTI, independentemente do diagnóstico clínico. No entanto, uma metanálise recente questiona a relação do paradoxo em pacientes com covid-19 (61)

No que se relaciona ao efeito da adiposidade nas fases tardias da doença, parece que há relação entre obesidade e a manutenção de sintomas persistentes e maior risco de sarcopenia. Assim como estudos de coorte prospectivos têm observado aumento de gordura corporal em pacientes com SPC, mesmo em vigência de redução de massa muscular e prejuízo funcional.

Em estudo realizado por pesquisadores iranianos, foi observado que pacientes ambulatoriais com histórico de COVID-19 apresentaram aumento significativo, mesmo em vigência de redução de consumo alimentar, de percentual de gordura corporal e resistência à insulina, quando comparados a controles sem histórico da infecção (50). Já em outro estudo realizado na Áustria os autores perceberam aumento de peso corporal total e massa de gordura, mesmo em vigência de redução de desempenho físico, em pacientes um ano após COVID-19 grave (62). Também foi observado que aqueles pacientes pós covid-19 que possuem diagnóstico de obesidade apresentavam maior risco para o desenvolvimento de sarcopenia três meses após o diagnóstico (63).

Em resumo, a infecção do tecido adiposo e a participação dele nos desfechos da covid-19 são importantes, sobretudo quando explorados em associação com a dinâmica dos demais tecidos discriminados na composição corporal que também são descritos com influência na evolução da doença.

Já se sabe que há perda de massa muscular em processos de adoecimento grave, essa redução está relacionada à ingestão alimentar insuficiente, ao quadro catabólico e ao próprio processo de hospitalização a que esses pacientes são expostos.

Estudos durante a pandemia identificaram que metade dos pacientes internados por COVID-19 desenvolveram desnutrição (64,65) e que quase a totalidade dos pacientes com COVID-19 em UTI possuíam risco nutricional elevado (49). O NUTRICOVID, estudo multicêntrico realizado para avaliar o EN de pacientes sobreviventes de COVID-19 grave identificou que mais de 80% estavam em risco nutricional ou de sarcopenia no momento da alta hospitalar (54). Alguns autores sugerem que é possível uma perda de peso involuntária superior a 10% nas duas primeiras semanas da infecção, sobretudo por desidratação e perda de tecido muscular (53,54). No entanto, é importante ressaltar que a baixa massa muscular esquelética em pacientes pós COVID-19 ainda possui prevalência de difícil definição, em revisão recente,

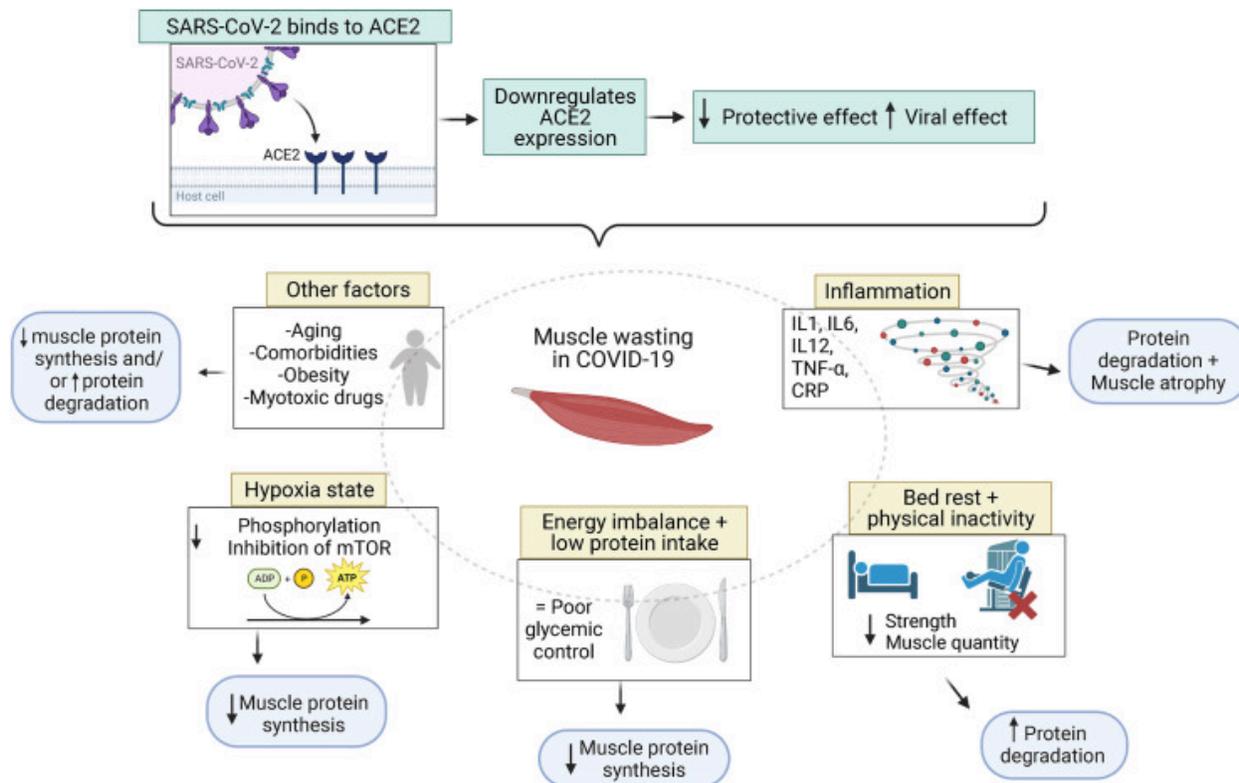
pesquisadores do Canadá observaram variação de 20% a 90% a depender do método utilizado (75).

Essa redução da massa muscular, principalmente a esquelética, contribui para pior evolução clínica uma vez que esse tecido é responsável por atividades anti-inflamatórias, metabólicas e de melhora da competência imunológica através da expressão de miocinas (66).

Em pacientes com COVID-19 prolongada, soma-se a esse contexto, sintomas neuromusculares, quimiosensoriais e inflamação persistente, que associados aos fatores imunológicos e endoteliais remanescentes da infecção, configuram resistência à ação dos hormônios anabólicos, maior turnover protéico por ativação do sistema ubiquitina proteassoma (SUP) e a disfunção do tecido; que justificam a elevada redução de massa muscular em todos os ciclos da doença (62,67). Alguns autores sugerem que o aumento de moléculas pró inflamatórias como PCR, TNF alfa e IL-6 se, associadas ao estresse oxidativo resultando da disfunção mitocondrial no cenário da covid-19 se relacionam com a redução de força e fragilidade muscular caracterizando maior risco para sarcopenia (67,79). No entanto, outros autores não encontraram correlações entre massa muscular e outros marcadores inflamatórios como PCR, ferritina e albumina (77, 78,79).

Ainda, é possível que haja infiltração do Sars-Cov-2 no tecido muscular, mesmo com pouca evidência que determine se o vírus é causa direta para atrofia do músculo, os fatores associados descritos contribuem para o declínio desse tecido gerando desfechos negativos.

Nesse sentido, em um contexto onde a exacerbação inflamatória é a causa para as complicações e perpetuação da doença, com a tempestade de citocinas influenciando a proteólise de fibra muscular (68) levando a uma redução da massa magra que se estabelece desde o diagnóstico, a manutenção de saúde muscular precisa ser discutida precocemente no plano de cuidado, contribuindo para evitar desfechos negativos de maior expressão. A **figura 2** sumariza os principais mecanismos para redução de massa muscular em pacientes com COVID-19.



**Figura 2.** Potencial mecanismo para redução de massa muscular em pacientes com COVID-19 (Fonte: Montes-Ibarra M et al, 2023) (75)

Um estudo realizado na França, ainda em 2020, identificou que 49,8% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 desenvolveram desnutrição, evidenciando o impacto nutricional significativo associado à infecção por sars-cov-2 (64). Achados semelhantes foram observados por pesquisadores italianos, que descreveram uma prevalência de desnutrição de 49,7% e 77% de risco nutricional em pacientes internados no mesmo contexto (69). Na Alemanha, um estudo realizado com pacientes graves, internados em UTI, utilizou tomografia computadorizada para avaliar de forma seriada a perda de massa muscular durante o período de internação, correlacionando essa perda de maneira significativa com a redução da sobrevivência dos pacientes (70). No Reino Unido, pesquisadores examinaram mais de mil pacientes por meio de imagens de ressonância magnética antes e após a infecção por COVID-19. Concluiu-se que o aumento da gordura visceral e hepática, associado à redução da massa muscular, contribuiu para a gravidade dos casos nesses pacientes (71).

No que se refere à sarcopenia, os estudos clínicos indicam que há uma chance significativa de desenvolvimento de sua forma aguda em menos de um mês, com progressão para formas crônicas que podem durar meses ou até anos (67). Um estudo brasileiro realizado na região amazônica identificou uma redução da força do aperto de mão (FAM) em pacientes com SPC, sugerindo a persistência de danos musculares (72). Corroborando esses achados, um estudo realizado na Espanha encontrou uma correlação positiva entre a redução da Massa Magra Apendicular (MMA), medida por absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA), e a diminuição da força muscular, também avaliada pela FAM, em pacientes com SPC (73). Outros estudos apontam que o risco de sarcopenia é significativamente maior em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI), tiveram internação prolongada, ou possuíam diagnóstico de obesidade prévia à infecção (67). Todos esses achados indicam prognósticos clínicos mais desfavoráveis para esses grupos de pacientes.

O Ângulo de fase (AF), derivado da análise de bioimpedância, é descrito como indicador de gravidade em diversas doenças, sobretudo condições crônicas. Cornejo-Pareja et al (85) publicaram recentemente o ponto de corte para mortalidade em UTI em pacientes com COVID-19, atribuindo valores inferiores a  $3,95^\circ$  como preditores de maior mortalidade. Alguns autores também encontraram correlações negativas entre esse indicador e massa muscular, no entanto, ainda não foram descritos valores associados à SPC (67,70).

Os sintomas persistentes mais prevalentes na SPC são musculoesqueléticos: perda de força muscular, fraqueza, fadiga e mialgia; a causa provavelmente é multifatorial (4,5,8,9). Mesmo que haja indícios que corroborem com a interação de hipóxia, carga viral persistente, inflamação crônica, desnutrição, caquexia, imobilidade, qualidade do músculo prévia à infecção e possivelmente fatores genéticos (74). Ainda é importante reconhecer que o papel da composição corporal no contexto da COVID-19, mesmo ainda conflitante em algumas associações clínicas, pode contribuir na elucidação do melhor manejo das sequelas dessa condição. Da mesma forma que as inconsistências observadas nesse contexto possam ser justificadas também por ausência de padronização metodológica nos estudos, há ampla diversidade de métodos de avaliação, cortes de classificação e populações estudadas, ainda assim são observadas relações entre composição corporal, marcadores inflamatórios e diferentes cenários da doença.

Uma vez reconhecido a influência do estado nutricional nos desfechos da COVID-19, foram publicadas recomendações de suporte nutricional, principalmente para fase aguda da doença, dentre as principais ações consensuadas estavam: triagem nutricional que identifique risco para desnutrição, triagem para disfagia, suporte de nutrientes adequados e acompanhamento com nutricionista. Após o período agudo da pandemia, as recomendações nutricionais estão direcionadas, em parte, para o processo de reabilitação dos pacientes sobreviventes, isso porque o perfil de estado nutricional de pessoas com SPC consiste em manutenção do cenário descrito nesta revisão, mesmo longos períodos após a recuperação da infecção. Nesse sentido, sugere-se a personalização da estratégia alimentar, considerando a prevalência de sintomas individuais remanescentes com o objetivo de restabelecer o estado nutricional e o consumo de nutrientes que possam garantir bem estar e melhora de qualidade de vida (37).

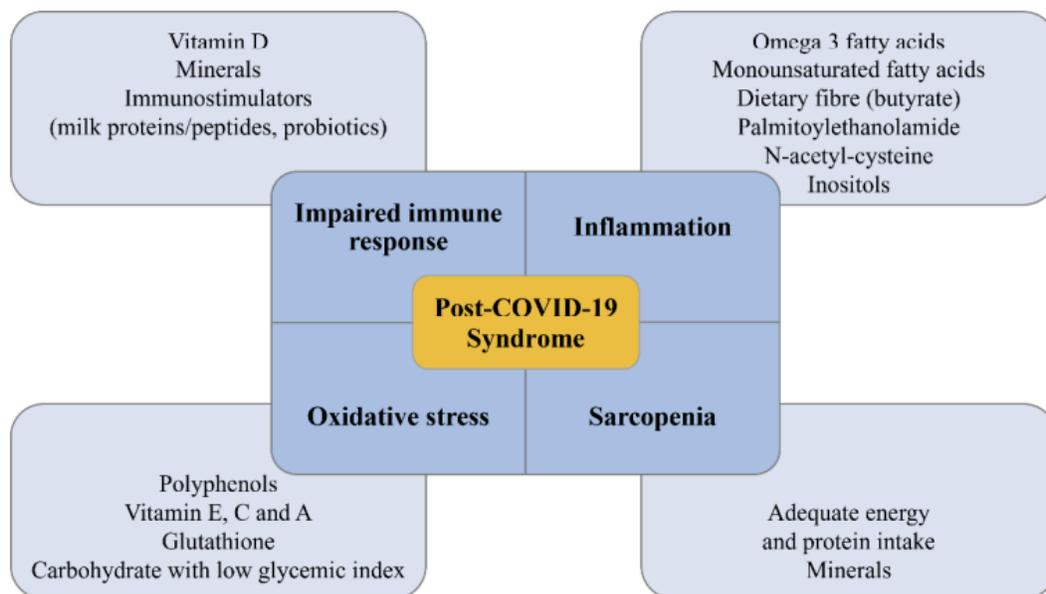
#### **2.4.2 Consumo alimentar**

O cenário alimentar durante a pandemia COVID-19, sustentado após esse período agudo, foi caracterizado por um padrão alimentar de pior qualidade, seja por aumento de consumo de alimentos ultraprocessados, redução de alimentos in natura e aumento de comportamentos disfuncionais frente a alimentação, seja por insuficiência de consumo de determinados nutrientes devido às sequelas de doenças ou agravamento de quadros de saúde mental estimulados pelo confinamento. Tais insuficiências, existentes previamente à infecção ou adquiridas durante o período de pandemia, estão relacionadas a piores desfechos clínicos. Essa mudança de padrão de consumo influencia na dificuldade em reabilitar massa muscular nesses pacientes, assim como há excesso de alimentos que estimulam obesidade e o estado inflamatório. Acredita-se que as múltiplas deficiências nutricionais sustentadas no período podem contribuir para a SPC (81, 82,83).

Diversos aspectos relacionados ao consumo alimentar e seus efeitos sobre desfechos clínicos positivos em pacientes com COVID-19 foram explorados. Além da adequação do

consumo de macronutrientes, como proteínas e o balanço energético, também foram investigados os benefícios do uso de probióticos, recursos ergogênicos e dietas ricas em nutrientes com potencial para regular a resposta inflamatória. Entre esses nutrientes estão o ômega-3, ácidos graxos poli-insaturados, zinco, selênio, vitaminas A, E e D, flavonoides, carotenoides, e compostos bioativos antioxidantes, como N-acetil-cisteína, ácido lipóico, extrato de chá verde, curcumina e aminoácidos específicos, como creatina, glutamina, carnitina e triptofano. Esses componentes são sugeridos como possíveis alternativas para auxiliar na reabilitação desses pacientes. No entanto, ainda não há evidências científicas suficientes que justifiquem a inclusão desses nutrientes ou suplementos específicos no tratamento da COVID-19 (80,84).

A função desses nutrientes também tem sido estudada dentro de padrões alimentares de consumo. A diversidade alimentar, preconizada em uma alimentação saudável, pode atuar como fator ambiental modificável na gravidade e duração de sintomas tardios da COVID-19, assim influenciar na melhora da qualidade de vida desses indivíduos. Padrões alimentares anti-inflamatórios, aqueles com predomínio de consumo de frutas, legumes, vegetais ricos em polifenóis, laticínios com baixo teor de gorduras, grãos integrais, leguminosas, carnes magras, redução do consumo de açúcar refinado e carne processada, assim como o aumento de consumo de gorduras insaturadas, azeite de oliva, sementes e oleaginosas, ácidos graxos ômega-3, bem como o uso de especiarias como canela, açafrão e raízes como gengibre; tem sido recomendadas (37,84). No entanto, até o momento, não existem diretrizes oficiais para o manejo dessa condição. As recomendações alimentares durante o ciclo da COVID-19 sempre consideraram a necessidade de acesso à aconselhamento alimentar adequado e avaliação de risco nutricional (37). A **Figura 3** mostra as principais recomendações alimentares para pacientes com SPC.



**Figura 3.** Recomendações alimentares para pacientes com SPC (Fonte: Barrea L. et al, 2022) (37)

Hoje, considerando todo o exposto, ainda buscamos entender se características do consumo alimentar podem estar relacionadas, associadas a outros fatores, com o aumento do risco para o desenvolvimento de sintomas persistentes após a infecção por covid-19 e ou se o padrão alimentar individual pode ter relação com maior persistência do quadro inflamatório crônico observado nesses pacientes. Na medida que essa relação exista, ainda se faz necessário entender a magnitude dessa relação para que intervenções alimentares específicas sejam pensadas.

A vigilância e o monitoramento regulares dos determinantes do EN, a implementação de estratégias relacionadas à sua reabilitação, além de esforços contínuos na pesquisas dessa área podem contribuir para redução da prevalência da SPC.

## 2.5 QUALIDADE DE VIDA E ESTADO FUNCIONAL PÓS COVID-19

A qualidade de vida dos pacientes pós-COVID-19 tem sido alvo de estudos, especialmente devido à alta prevalência da SPC. Estudos recentes, destacam os sintomas

persistentes impactam nos diferentes domínios da saúde, autopercepção de saúde, funcionalidade, saúde mental e aspectos diversos do estilo de vida (4-6).

A partir desse cenário, se fez importante monitorar os efeitos a longo prazo da covid-19 no que tange a qualidade de vida e o estado funcional desses pacientes. Nesse sentido, ferramentas validadas para uso em português e com pontos de corte definidos para o Brasil, como a escala de estado funcional pós-covid-19 (PCFS) (86,87) e o questionário EQ-5D-3L (88), têm sido utilizadas.

A escala de estado funcional pós-COVID-19 (PCFS) é utilizada para mensurar o impacto da COVID-19 nas atividades funcionais diárias de um indivíduo. Ela se concentra nas limitações que afetam o desempenho de atividades cotidianas em casa ou no trabalho, além de mudanças no estilo de vida devido a sintomas persistentes, como dor, fadiga, depressão e ansiedade. A escala possui cinco graus que vão desde "nenhuma limitação funcional" até "limitações funcionais graves", sendo o grau máximo atribuído a pacientes que necessitam de assistência para realizar as atividades diárias mais básicas. A PCFS é uma ferramenta eficaz para monitorar a recuperação e indicar a necessidade de intervenções adicionais em casos de recuperação incompleta.

O EQ-5D-3L é um questionário padronizado que avalia a qualidade de vida relacionada à saúde em cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor ou desconforto, e ansiedade ou depressão. Cada dimensão tem três níveis de gravidade (sem problemas, alguns problemas e problemas graves), e a combinação dessas respostas resulta em um perfil de saúde individual. Além disso, o EQ-5D inclui uma escala visual analógica (VAS) que permite aos pacientes avaliarem sua saúde geral em uma escala de 0 a 100. Esse questionário é bastante utilizado em estudos clínicos para avaliar os impactos de condições crônicas na qualidade de vida e monitorar as mudanças ao longo do tempo.

Essas avaliações no contexto da COVID-19, permitem identificar pacientes que, após a fase aguda da infecção, mantêm dificuldades funcionais responsáveis por múltiplas dimensões de prejuízos de vida, como o não retorno às atividades de trabalho e socioculturais.

### 3 JUSTIFICATIVA

É reconhecida a necessidade de pesquisas que objetivam contribuir para a estratificação de risco para o desenvolvimento de SPC e seus piores desfechos; bem como determinar o manejo clínico para a reabilitação após fase aguda da COVID-19. Além da complexidade dos casos, a variabilidade dos sintomas, fisiopatologia e tempo de reabilitação dificultam a construção de consensos que possam nortear tratamentos e políticas de acesso ao cuidado preventivo e de reabilitação necessários, esse cenário tem sobrecarregado os sistemas de saúde e contribuindo para o pior qualidade de vida dessa população. Estudos recentes já descrevem assinaturas moleculares que sinalizam maior risco para SPC. Da mesma que foram que vem se estabelecendo o papel que a composição corporal pode desempenhar na gravidade da COVID-19, sobretudo fenótipos de baixa massa muscular e alta adiposidade. Para atenuar esse contexto, se faz necessário, além da compreensão das características clínicas gerais do período de recuperação tardio, o estabelecimento de fatores de risco associados ao estado nutricional que contribuam com o desenvolvimento dessa condição e a pior qualidade de vida relacionada decorrente dela.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Compreender a relação de indicadores de estado nutricional e biomarcadores inflamatórios na persistência de sintomas e QVRS na Síndrome pós-covid-19 (SPC) tardia, em pacientes que tiveram infecção grave com necessidade de cuidado em terapia intensiva.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Avaliar o consumo alimentar e a composição corporal em pacientes com SPC e a associação com o maior número de sintomas remanescentes tardios;
- 2) Avaliar os biomarcadores inflamatórios descritos na SPC e a sua associação com sintomas remanescentes tardios;
- 3) Estabelecer um fenótipo nutricional para os pacientes com SPC tardia;
- 4) Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e estado funcional (EF) em pacientes com SPC e a associação com o maior número de sintomas remanescentes tardios;
- 5) Avaliar o estado funcional com ferramentas descritas na SPC e a sua associação com QVRS.

## **5 ARTIGOS**

### **5.1 ARTIGO 1: NUTRITIONAL PHENOTYPE AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH SYMPTOMS IN LATE POST-COVID SYNDROME.**

Artigo a ser submetido, ao periódico American Journal Of Clinical Nutrition (QUALIS A1; Fator de impacto 6.5) após arguição da banca

## 5.2 ARTIGO 2: ESTADO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA NA CONDIÇÃO PÓS COVID-19 TARDIA

Artigo a ser submetido, ao periódico Cadernos de Saúde Pública (QUALIS A1; Fator de impacto 1,9) após arguição da banca.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Houve dois perfis de achados nesta tese o primeiro diz respeito à diferença de composição de corporal, padrão de consumo de macronutrientes, qualidade de vida e perfil de biomarcadores inflamatórios em pacientes com maior número de sintomas tardios após infecção por covid-19 grave; o segundo relaciona-se a identificação de um fenótipo clínico, que inclui indicadores nutricionais, para fatores de risco associados à SPC. Esses achados têm potencial para nortear, em concomitância com novas pesquisas, protocolos multidisciplinares para estratificar aqueles grupos populacionais de maior risco para COVID-19, assim como subsidiar estratégias para o manejo dos pacientes com sintomas tardios que cronificam impedindo a retomada plena de atividades diárias e qualidade de vida.

Todos os participantes desta pesquisa, após avaliação, receberam o retorno dos resultados dos exames realizados, um material orientativo para alimentação saudável com o base no guia alimentar para população brasileira, conforme proposto como parte das recomendações deste trabalho, assim como foram adequadamente orientados em relação ao acesso à suas unidades de saúde de referência para cuidado em saúde na atenção primária.

Ainda, participar de uma pesquisa robusta realizada por pesquisadores dedicados é um privilégio no processo de formação de cientistas, sobretudo com a temática que mobilizou de forma tão intensa a comunidade acadêmica nos últimos anos. Este estudo foi uma reação necessária ao momento histórico vivenciado, aconteceu em quatro etapas durante os últimos três anos, onde tive a oportunidade de participar desde o momento inicial; para tanto, foram necessárias habilidades diversas.

Por fim, está em desenvolvimento, nesse momento, o terceiro artigo dessa tese, que se propõe ao estudo específico da Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA) e o Ângulo de fase (AF) na SPC tardia. Essas avaliações contemplam mais uma área de estudos da composição corporal desses pacientes, ainda pouco explorada. A BIVA não depende de modelos pré definidos para analisar por meio de equações de regressão a composição corporal e o estado de hidratação, são gerados vetores que em gráficos específicos, permitem uma avaliação qualitativa e semiquantitativa da massa celular corporal e da hidratação. Essa abordagem é útil

para detectar variações no estado de hidratação e de massa magra que poderiam não ser identificadas por métodos tradicionais.

Ainda como perspectivas nosso grupo pretende 1) aplicar o fenótipo nutricional identificado com vistas à validação dos achados. 2) reavaliar os sujeitos deste estudo, com o mesmo rigor de critérios, para estabelecer um acompanhamento longitudinal e 3) sustentar a expectativa de condução de um Ensaio Clínico Randomizado que contemple os ajustes de dieta e exercício para reabilitação funcional desses pacientes.

Fica como perspectiva geral a continuidade de pesquisas que envolvam o estado nutricional dos indivíduos e a relação com a prevenção de desfechos clínicos, reforçando a potência da área no entendimento dos processos de saúde e doença e a inserção do nutricionista na construção de diretrizes que norteiam cuidado em doenças emergentes, tendo um papel proativo nesses cenários.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: Sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. Geneva: World Health Organization, 2024. Disponível em: [https://bvsalud.org/vitrinas/post\\_vitrinas/novo\\_coronavirus/](https://bvsalud.org/vitrinas/post_vitrinas/novo_coronavirus/)
2. PARK, M.; COOK, A. R.; LIM, J. T.; SUN, Y.; DICKENS, B. L. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 4, p. 967, 2020.
3. LAL, A.; ERONDU, N.; HEYMANN, D. et al. Fragmented health systems in COVID-19: rectifying the misalignment between global health security and universal health coverage. *The Lancet*, v. 397, n. 2, 2021.
4. GREENHALGH, T.; SIVAN, M.; PERLOWSKI, A.; NIKOLICH, J. Ž. Long COVID: a clinical update. *The Lancet*, v. 404, n. 10453, p. 707-724, 17 ago. 2024.
5. O'MAHONEY, Lauren L.; ROUTEN, Ash; GILLIES, Clare; et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*, v. 55, p. 101762, 2023.
6. CUTLER, D. M. The costs of long COVID. *JAMA Health Forum*, v. 3, e221809, 2022.
7. DE BANDT, J. P.; MONIN, C. Obesity, nutrients, and the immune system in the era of COVID-19. *Nutrients*, v. 13, n. 610, 2021.
8. AUGUSTIN, Max; SCHOMMERS, Philipp; STECHER, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*, v. 6, 100122, 2021.
9. BYGDELL, Maria; LEACH, Susannah; LUNDBERG, Lisa; et al. A comprehensive characterization of patients diagnosed with post-COVID-19 condition in Sweden 16 months after the introduction of the International Classification of Diseases Tenth Revision diagnosis code (U09.9): a population-based cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 126, p. 104-113, 2023.
10. CHEN, Chen; HAUPERT, Spencer R.; ZIMMERMANN, Lauren; et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 226, n. 9, p. 1593-1607, 2022.
11. DILLEN, H.; BEKKERING, G.; GIJSBERS, S.; et al. Clinical effectiveness of rehabilitation in ambulatory care for patients with persisting symptoms after COVID-19: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, n. 1, p. 419, 21 jun. 2023.
12. TSILINGIRIS, D.; VALLIANOU, N. G.; KARAMPELA, I.; et al. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 13, p. 10458, 2023.
13. HUANG, Lixue; YAO, Qun; GU, Xiaoying; et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*, v. 398, p. 747-758, 2022.

14. MEGASARI, Ni Luh Ayu; KHAIRUNISA, Siti Qamariyah; ARIZANDY, Radita Yuniar; et al. Cytokine profiles of mild-to-moderate SARS-CoV-2 infected and recovered pre-vaccinated individuals residing in Indonesia. *PeerJ*, v. 12, 2024.
15. GREENHOUSE, Bryan; HUNT, Peter W.; HSUE, Priscilla Y.; et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 224, p. 1839-1848, 2021.
16. SANTA CRUZ, André et al. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 2021.
17. YIN, Jing-Xian; AGBANA, Yannick Luther; SUN, Zhi-Shan; FEI, Si-Wei; et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 12, p. 43, 2023.
18. LAI, Y. J.; LIU, S. H.; MANACHEVAKUL, S.; et al. Biomarkers in long COVID-19: a systematic review. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, v. 10, p. 1085988, 20 jan. 2023.
19. AHMED, Asmaa O.; RASHED, Hebat Allah G.; SOLYMAN, Alshymaa F. et al. Decreased adhesion molecules expression on granuloma forming cells induced by monoclonal anti INF-g and IL-4 in experimental schistosomiasis. *The Egyptian Journal of Immunology*, v. 29, n. 3, p. 44-53, 2022.
20. ATIEH, Ornina; DURIEUX, Jared C.; BAISSARY, Jhony; et al. The Long-Term Effect of COVID-19 Infection on Body Composition. *Nutrients*, v. 16, n. 1364, 2024.
21. MINKO, A.; TURON-SKRZYPINSKA, A.; RYŁ, A.; et al. The Significance of Selected Myokines in Predicting the Length of Rehabilitation of Patients after COVID-19 Infection. *Biomedicines*, v. 12, p. 836, 2024.
22. RODRIGUES, J. P.; SÁ, Q. S. G.; ISHIMOTO, A. Y. et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J. Exp. Med.*, v. 218, n. 3, 2020.
23. PAN, P.; SHEN, M.; YU, Z. et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nature Communications*, v. 12, n. 4664, 2021.
24. CALADO, M. B.; SANTANA, C. E.; CROVELLA, S. Do inflammasome impact COVID-19 severity? *VirusDis.*, v. 32, n. 3, p. 410-420, 2021.
25. HE, Q.; HU, D.; ZHENG, F.; et al. Investigating the Nexus of NLRP3 Inflammasomes and COVID-19 Pathogenesis: Unraveling Molecular Triggers and Therapeutic Strategies. *Viruses*, v. 16, n. 2, p. 213, 2024.
26. CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; ALEEM, A.; DULEBOHN, S. C.; DI NAPOLI, R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 18, 2023.
27. ZHAO, N.; DI, B.; XU, L. The NLRP3 inflammasome and COVID-19: Activation, pathogenesis and therapeutic strategies. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, v. 61, p. 2-15, 2021.
28. LUO, D.; MEI, B.; WANG, P.; et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.*, v. 30, n. 3, p. 328-335, 2024.
29. CHUANG, H. J.; LIN, C. W.; HSIAO, M. Y.; WANG, T. G.; LIANG, H. W. Long COVID and rehabilitation. *J Formos Med Assoc.*, v. 123, Suppl 1, p. S61-S69, 2024.

30. SK ABD RAZAK, R.; ISMAIL, A.; ABDUL AZIZ, A. F.; et al. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, v. 24, n. 1, p. 1785, 2024. Publicado em 4 de julho de 2024.
31. US CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Long COVID or post-COVID conditions. US Centers for Disease Control and Prevention, 2023. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/133106>. Acesso em: 17 set. 2024.
32. SORIANO, J. B.; MURTHY, S.; MARSHALL, J. C.; RELAN, P.; DIAZ, J. V.; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.*, v. 22, n. 4, p. e102-e107, 2022.
33. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); December 18, 2020.
34. GREENHALGH, T.; KNIGHT, M.; A'COURT, C.; BUXTON, M.; HUSAIN, L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, v. 370, m3026, 2020.
35. LOPEZ-LEON, S.; WEGMAN-OSTROSKY, T.; PERELMAN, C.; et al. Mais de 50 efeitos de longo prazo da COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. *Sci Rep.*, v. 11, n. 1, p. 16144, 2021.
36. PELUSO, Michael J.; LU, Scott; TANG, Alex F.; et al. Body mass index and mortality in critically ill patients with COVID-19: another brick in the wall of the obesity paradox. *Obesity*, v. 32, 2024.
37. BARREA, L.; GRANT, W. B.; FRIAS-TORAL, E.; et al. Dietary Recommendations for Post-COVID-19 Syndrome. *Nutrients*, v. 14, n. 6, p. 1305, 2022.
38. ASSIRI, A. M.; ALAMAA, T.; ELENEZI, F.; et al. Unveiling the Clinical Spectrum of Post-COVID-19 Conditions: Assessment and Recommended Strategies. *Cureus*, v. 16, n. 1, e52827, 2024.
39. QUEIROZ, M. A. F.; NEVES, P. F. M. D.; LIMA, S. S.; et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol.*, v. 12, p. 922422, 2022.
40. SWANK, Z.; SENUSSI, Y.; ALTER, G.; et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. *medRxiv*, 2022.
41. MEGASARI, Ni Luh Ayu; KHAIRUNISA, Siti Qamariyah; ARIZANDY, Radita Yuniar; et al. Cytokine profiles of mild-to-moderate SARS-CoV-2 infected and recovered pre-vaccinated individuals residing in Indonesia. *PeerJ*, v. 12, 2024.
42. YIN, Jing-Xian; AGBANA, Yannick Luther; SUN, Zhi-Shan; FEI, Si-Wei; et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 12, p. 43, 2023.
43. LAI, Y. J.; LIU, S. H.; MANACHEVAKUL, S.; et al. Biomarkers in long COVID-19: a systematic review. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, v. 10, p. 1085988, 20 jan. 2023.
44. GEBO, Kelly A.; HEATH, Susan L.; FUKUTA, Yui; et al. Early antibody treatment, inflammation, and risk of post-COVID conditions. *mBio*, v. 14, n. 5, 2023.
45. CRUZ, André Santa; MENDES-FRIAS, Ana; OLIVEIRA, António I.; et al. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 2021.
46. GORHAM, Julie; MOREAU, Anthony; CORAZZA, Francis; et al. Interleukin-6 in critically ill COVID-19 patients: A retrospective analysis. *PLoS ONE*, v. 15, n. 12, 2020.

47. AHMED, Asmaa O.; RASHED, Hebat Allah G.; SOLYMAN, Alshymaa F.; et al. Decreased adhesion molecules expression on granuloma forming cells induced by monoclonal anti INF-g and IL-4 in experimental schistosomiasis. *The Egyptian Journal of Immunology*, v. 29, n. 3, p. 44-53, 2022.
48. DA SILVA, LNM; FILHO, AGO; GUIMARÃES, JB. Musculoskeletal manifestations of COVID-19. *Skeletal Radiology*, v. 53, n. 10, p. 2009-2022, 2024.
49. MENTELLA, M. C.; SCALDAFERRI, F.; GASBARRINI, A.; et al. The Role of Nutrition in the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*, v. 13, n. 4, p. 1093, 2021.
50. YAZDANPANA, Mohammad Hosein; MARDANI, Maryam; OSATI, Saeed; et al. COVID-19 Induces Body Composition and Metabolic Alterations. *Cureus*, v. 15, n. 1, e34196, 2023.
51. ALLARD, L.; OUEDRAOGO, E.; MOLLEVILLE, J.; et al. Malnutrition: Percentage and Association with Prognosis in Patients Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Nutrients*, v. 12, n. 12, p. 3679, 2020.
52. ANKER, M. S.; LANDMESSER, U.; VON HAEHLING, S.; et al. Weight loss, malnutrition, and cachexia in COVID-19: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 12, n. 1, p. 9-13, 2021.
53. DI FILIPPO, L.; DE LORENZO, R.; D'AMICO, M.; et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: a post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clinical Nutrition*, v. 40, p. 2420-2426, 2020.
54. CUERDA, C.; SÁNCHEZ LÓPEZ, I.; GIL MARTÍNEZ, C.; et al. Impact of COVID-19 in nutritional and functional status of survivors admitted in intensive care units during the first outbreak. Preliminary results of the NUTRICOVID study. *Clinical Nutrition*, v. 41, n. 12, p. 2934-2939, 2022.
55. GÉRARD, M.; MAHMUTOVIC, M.; MALGRAS, A.; MICHOT, N.; et al. Long-Term Evolution of Malnutrition and Loss of Muscle Strength after COVID-19: A Major and Neglected Component of Long COVID-19. *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 3964, 2021.
56. BELL, J.; HEYER, N.; GREENSTEIN, A.; et al. A retrospective analysis of malnutrition risk, nutritional support and outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, v. 50, p. 196-206, 2022.
57. SACCON, T. D.; MOUSOVICH-NETO, F.; LUDWIG, R. G.; et al. SARS-CoV-2 infects adipose tissue in a fat depot- and viral lineage-dependent manner. *Nature Communications*, v. 13, n. 1, p. 5722, 2022.
58. PEREZ, A. V.; VIANA, M. V.; DALL'ORTO THOMAZINI, L.; et al. BMI and mortality in critically ill patients with COVID-19: another brick in the wall of the obesity paradox. *Obesity (Silver Spring)*, v. 32, n. 8, p. 1474-1482, 2024.
59. SUBRAMANIAM, A.; LING, R. R.; RIDLEY, E. J.; PILCHER, D. V. The impact of body mass index on long-term survival after ICU admission due to COVID-19: a retrospective multicentre study. *Critical Care and Resuscitation*, v. 25, n. 4, p. 182-192, 2023.
60. DÍAZ, J. J.; CORAL ZUÑIGA, V. E.; ANGARITA GONZALEZ, E.; TABARES RODRÍGUEZ, S. C.; et al. Obesity and the obesity paradox in patients with severe COVID-19. *Medicina Intensiva (English Edition)*, v. 47, n. 10, p. 565-574, 2023.

61. VULTURAR, D. M.; CRIVII, C. B.; ORASAN, O. H.; et al. Obesity impact on SARS-CoV-2 infection: pros and cons “obesity paradox”—a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 13, p. 3844, 2022.
62. PEBALL, M.; RASS, V.; VALENT, D.; BEER, R.; et al. Body Composition and Physical Performance 1 Year After COVID-19. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 103, n. 2, p. 124-133, 2024.
63. GONZÁLEZ-ISLAS, Dulce; SÁNCHEZ-MORENO, Carlos; OREA-TEJEDA, Arturo; et al. Body composition and risk factors associated with sarcopenia in post-COVID patients after moderate or severe COVID-19 infections. *BMC Pulmonary Medicine*, v. 22, n. 223, 2022.
64. ALLARD, L.; OUEDRAOGO, E.; MOLLEVILLE, J.; et al. Malnutrition: Percentage and Association with Prognosis in Patients Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Nutrients*, v. 12, n. 12, p. 3679, 2020.
65. ANKER, M. S.; LANDMESSER, U.; VON HAEHLING, S.; et al. Weight loss, malnutrition, and cachexia in COVID-19: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 12, n. 1, p. 9-13, 2021.
66. BARBALHO, S. M.; MINNITI, G.; MIOLA, V. F. B.; et al. Organokines in COVID-19: A Systematic Review. *Cells*, v. 12, n. 10, p. 1349, 2023.
67. PIOTROWICZ, K.; GAŚOWSKI, J.; MICHEL, J. P.; VERONESE, N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clinical and Experimental Research*, v. 33, n. 10, p. 2887-2898, 2021.
68. MONTES-IBARRA, Montserrat; OLIVEIRA, Camila L. P.; ORSSO, Camila E.; et al. The Impact of Long COVID-19 on Muscle Health. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 38, p. 545-557, 2022.
69. PIRONI, L.; SASDELLI, A. S.; RAVAIOLI, F.; et al. Malnutrition and nutritional therapy in patients with SARS-CoV-2 disease. *Clinical Nutrition*, v. 40, n. 3, p. 1330-1337, 2021.
70. KOLCK, J.; RAKO, Z. A.; BEETZ, N. L.; et al. Intermittent body composition analysis as monitoring tool for muscle wasting in critically ill COVID-19 patients. *Annals of Intensive Care*, v. 13, n. 1, p. 61, 2023.
71. BASTY, N.; SOROKIN, E. P.; THANAJ, M.; et al. Abdominal imaging associates body composition with COVID-19 severity. *PLoS One*, v. 18, n. 4, e0283506, 2023.
72. DO AMARAL, C. M. S. S. B.; DA LUZ GOULART, C.; DA SILVA, B. M.; et al. Low handgrip strength is associated with worse functional outcomes in long COVID. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 2049, 2024.
73. RAMÍREZ-VÉLEZ, R.; LEGARRA-GORGÓN, G.; OSCOZ-OCHANDORENA, S.; et al. Reduced muscle strength in patients with long-COVID-19 syndrome is mediated by limb muscle mass. *Journal of Applied Physiology (1985)*, v. 134, n. 1, p. 50-58, 2023.
74. PEREZ-VALERA, M.; MARTINEZ-CANTON, M.; GALLEGOSSELLES, A.; et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (SARS-CoV-2 receptor) expression in human skeletal muscle. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 31, n. 12, p. 2249-2258, 2021.
75. MONTES-IBARRA, M.; ORSSO, C. E.; LIMON-MIRO, A. T.; et al. Prevalence and clinical implications of abnormal body composition phenotypes in patients with COVID-19: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 117, n. 6, p. 1288-1305, 2023.

76. SCHEFFLER, M.; GENTON, L.; GRAF, C. E.; et al. Prognostic role of subcutaneous and visceral adiposity in hospitalized octogenarians with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 23, p. 5500, 2021.
77. MCGOVERN, J.; DOLAN, R.; RICHARDS, C.; et al. Relation between body composition, systemic inflammatory response, and clinical outcomes in patients admitted to an urban teaching hospital with COVID-19. *Journal of Nutrition*, v. 151, n. 8, p. 2236-2244, 2021.
78. MOCTEZUMA-VELÁZQUEZ, Paulina; MIRANDA-ZAZUETA, Godolfino; ORTIZ-BRIZUELA, Edgar; et al. Low Thoracic Skeletal Muscle Area Is Not Associated With Negative Outcomes in Patients With COVID-19. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 100, n. 5, p. 413-418, 2021.
79. MENOZZI, R.; VALORIANI, F.; PRAMPOLINI, F.; et al. Impact of sarcopenia in SARS-CoV-2 patients during two different epidemic waves. *Clinical Nutrition ESPEN*, v. 47, p. 252-259, 2022.
80. BRADBURY, J.; WILKINSON, S.; SCHLOSS, J. Nutritional Support During Long COVID: A Systematic Scoping Review. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*, v. 29, n. 11, p. 695-704, 2023.
81. JAKŠE, B.; GILIĆ, B.; ĐUROVIĆ, M.; ŠAJBER, D. The Effects of an Eight-Week Swimming Program on Body Composition and Assessment of Dietary Intake in Post-COVID-19 Patients. *Journal of Nutrition and Metabolism*, v. 2024, p. 3037784, 2024.
82. SCHLOSS, J. V. Nutritional deficiencies that may predispose to long COVID. *Inflammopharmacology*, v. 31, n. 2, p. 573-583, 2023.
83. SLANKAMENAC, J.; RANISAVLJEV, M.; TODOROVIC, N.; et al. Eight-Week Creatine-Glucose Supplementation Alleviates Clinical Features of Long COVID. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, v. 70, n. 2, p. 174-178, 2024.
84. PAVLIDOU, E.; POULIOS, E.; PAPADOPOULOU, S. K.; et al. Clinical Evidence on the Potential Beneficial Effects of Diet and Dietary Supplements against COVID-19 Infection Risk and Symptoms' Severity. *Medical Sciences (Basel)*, v. 12, n. 1, p. 11, 2024.
85. CORNEJO-PAREJA, I.; VEGAS-AGUILAR, I. M.; GARCÍA-ALMEIDA, J. M.; et al. Phase angle and standardized phase angle from bioelectrical impedance measurements as a prognostic factor for mortality at 90 days in patients with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Clinical Nutrition*, v. 41, n. 12, p. 3106-3114, 2022.
86. Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):40.
87. de Facio CA, Guimarães FS, da Cruz AGT, et al. Post-COVID-19 functional status scale: Cross-cultural adaptation and measurement properties of the Brazilian Portuguese version. *Braz J Phys Ther*. 2023;27(3):100503.
88. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162.

## 9 OUTRAS PRODUÇÕES

Participação em outros trabalhos do grupo de pesquisa:

Artigos:

- Colaboração e participação no artigo intitulado: “Obesidade sarcopênica em pacientes com síndrome pós-COVID-19 Autoria principal de Cassia Medino Soares Situação: em processo de publicação;
- Colaboração e participação no artigo intitulado: “ Análise do consumo alimentar e fontes protéicas e relação com obesidade sarcopênica em pacientes com Síndrome pós COVID-19” Autoria principal de Gabriela Gais. Situação: em processo de publicação.Situação: em processo de publicação;
- Colaboração e participação no artigo intitulado: “Avaliação de consumo de alimentos ultraprocessados em pacientes com síndrome pós COVID-19” Autoria principal de Gabrieli Klagenberg Avila. Situação: em processo de publicação. Situação: em processo de publicação;
- Colaboração e participação no artigo intitulado: “Estado antioxidante e síndrome pós COVID-19” Autoria principal de Daieni Fernandes. Situação: em processo de escrita. Situação: em processo de publicação;

Coorientação de trabalhos acadêmicos:

- Coorientação do TCC intitulado: Avaliação do consumo de alimentos ultraprocessados em pacientes com síndrome pós COVID-19. TCC do curso de nutrição da UFRGS, da aluna Gabrieli Klagenberg Avila

Banca de Trabalhos de conclusão:

- Banca de Trabalho de conclusão de curso intitulado: Associação entre a gravidade na admissão em CTI de pacientes hospitalizados por COVID-19 e o risco de sarcopenia no pós-alta. TCC do curso de Nutrição da UFRGS, da aluna Rafaela da Costa Fabris. Ano 2023

- Banca de Trabalho de conclusão de curso intitulado: Relação entre obesidade e tempo de internação em pacientes internados por COVID-19 em centro de terapia intensiva. TCC do curso de Nutrição da UFRGS, da aluna Caroline Gomes da Silveira. Ano 2022
- Banca de Trabalho de conclusão de curso intitulado: O modelo transteórico na mudança do comportamento alimentar de indivíduos com excesso de peso. TCC do curso de Nutrição da UFRGS, da Júlia Sanches de Jesus Vilar. Ano 2022.
- Banca de Trabalho de conclusão de curso de especialização intitulado: O trabalho multiprofissional na atenção primária à saúde: a compreensão da equipe da UBS Santa Cecília. TCR da Residência multiprofissional em saúde do HCPA, da aluna Diovana Desirée Machado Barbosa. Ano 2023.

#### Participação em projetos como pesquisador apoiador:

- Participação no projeto de mestrado intitulado: Sintomas persistentes e insegurança alimentar e nutricional no pós covid-19 crítico. Programa de Pós- Graduação em Nutrição, Alimentação e Saúde da UFRGS, da aluna Natália Schroder.
- Participação no projeto de pesquisa intitulado: Alimentação, Estado nutricional e sintomas persistentes em pacientes pós-covid-19 grave. Pesquisador responsável: Ilaine Schuch
- Participação no projeto de pesquisa intitulado: Associação de indicadores de estado nutricional, consumo alimentar e inflamações em pacientes com síndrome pós - covid-19. Pesquisador principal: Valesca Dall Alba
- Participação no projeto de pesquisa intitulado: Associação entre estresse oxidativo e a adesão ao padrão alimentar de dieta mediterrânea em pacientes com síndrome pós COVID-19. Pesquisador principal: Valesca Dall Alba

Participação no projeto de pesquisa intitulado: Sarcopenia secundária e marcadores alterados de sarcopenia em pacientes com Síndrome Pós-COVID-19. Pesquisador principal: Valesca Dall Alba

#### Capítulos de livros:

- Capítulo de Livro intitulado: Síndrome do Intestino irritável. Organizadoras: Valesca Dall Alba e Flávia Moraes. Editora Rúbio. Situação: em editoração.

-Capítulo de Livro intitulado: Qual a certeza da evidência e como aplicar na prática a restrição de FODMAPS? Organizadores: Valesca Dall Alba e Flávia Moraes. Editora Rúbio. Situação: em editoração.

Trabalhos apresentados em eventos:

- 1) Composição corporal e biomarcadores inflamatórios na condição pós covid-19 tardia. 44a Semana Científica do HCPA
- 2) Estado antioxidante e síndrome pós COVID-19. 44a Semana Científica do HCPA
- 3) Avaliação do consumo de alimentos ultraprocessados em pacientes com síndrome pós covid-19. 44a Semana Científica do HCPA
- 4) Análise de consumo alimentar e fontes proteicas e relação com obesidade sarcopênica em pacientes com síndrome pós covid-19. 44a Semana Científica do HCPA
- 5) Composição corporal por DXA, perfil inflamatório e sintomas persistentes em pacientes com síndrome pós-COVID-19 após 18 meses de alta da unidade de terapia intensiva - 43a Semana Científica do HCPA
- 6) Obesidade Sarcopênica em Pacientes com Síndrome Pós COVID-19 após 18 meses de alta da unidade de terapia intensiva 43a Semana Científica do HCPA
- 7) Ferramenta Remote-Malnutrition APP (R-MAPP) no pós alta de pacientes internados por COVID-19 em centro de terapia intensiva: identificação de risco nutricional e sarcopenia. XXIV Congresso Brasileiro de Nutrição Parenteral e Enteral - BRASPEN 2022
- 8) Aplicação da ferramenta remote malnutrition APP (R-MAPP) no pós alta de pacientes internados por COVID-19 em CTI. 42a Semana Científica do HCPA.

## 10 APÊNDICES

### 10.1 APÊNDICE A : TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Nº do projeto GPPG ou CAAE: 2022-0144**

Título do Projeto: Associação de indicadores de estado nutricional, consumo alimentar e inflamassomas em pacientes com síndrome pós – covid-19

Você está sendo convidado a participar da pesquisa cujo objetivo é compreender a relação do estado inflamatório crônico na Síndrome pós-covid-19 e a relação com padrão alimentar anti-inflamatório e estado nutricional na melhora de desfechos clínicos durante o período de reabilitação da COVID-19. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Nutrição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar em fazer parte do estudo, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: avaliação do estado nutricional através da medida de peso, altura, circunferência do braço, circunferência da sua panturrilha, verificação de gordura no seu braço. A verificação da gordura no seu braço será medida através de um equipamento semelhante a uma pinça, que segura por instantes a sua pele. Este procedimento será repetido três vezes em cada avaliação. A força do seu aperto de mão será avaliada através de um aparelho manual, você irá segurar com uma das mãos e deverá realizar o máximo de força para aproximar as duas hastes do aparelho. Será realizada também uma avaliação para medir a quantidade de gordura do seu corpo (chamada avaliação de bioimpedância), onde quatro eletrodos estarão posicionados em seu corpo, dois nas mãos e dois nos seus pés. A avaliação ocorre através de uma pequena corrente elétrica imperceptível, sendo o processo indolor e não invasivo. Além disso, você irá responder questionários que farão parte da sua avaliação com questões sobre perda de peso, ingestão alimentar, entre outras que são importantes para o seu diagnóstico e monitoramento nutricional.

Em dois momentos, será realizada uma coleta de sangue (10 mL, equivalente a duas colheres de chá) para avaliação de algumas substâncias importantes que auxiliarão na avaliação nutricional. A coleta será realizada na próprio ambulatório por profissional qualificado e após as análises da pesquisa, as amostras serão descartadas.

A participação na pesquisa oferece riscos mínimos, como o desconforto da punção para coleta de sangue e/ou tontura no momento da coleta, ocorrência de hematoma (mancha roxa) e dor no local da coleta, uma leve pressão sobre a pele, referente à avaliação da dobra de gordura no seu braço e à avaliação da força da sua mão.

A participação na pesquisa trará como benefício direto a realização da avaliação nutricional e o monitoramento das alterações do seu estado nutricional. Contribuirá, também, para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes. Informamos que novos estudos serão avaliados pelo sistema CEP/Conep e o participante pode ser contatado para re-consentir.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você receberá ou poderá vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Valesca Dall'Alba ou com a pesquisadora Marina Carvalho Berbigier pelo telefone (51) 33598183, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), localizado na Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco -

Porto Alegre/RS, ou pelo telefone (51) 33597640 de segunda à sexta, das 8h às 17h ou ainda, através do endereço eletrônico [cep@hcpa.edu.br](mailto:cep@hcpa.edu.br).

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## 10.2 APÊNDICE B : INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Instrumento de Coleta - Grupo Gastro Pós Covid-19	
Nome do coletador:	
Identificação	
Nome	
PI	
DN	
Idade	
Data da alta hospitalar:	tempo transcorrido:
Sintomas persistentes pós Covid-19  <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Fadiga <input type="checkbox"/> Inapetência <input type="checkbox"/> Quimiosensoriais <input type="checkbox"/> Queda de cabelo <input type="checkbox"/> Sintomas de TGI <input type="checkbox"/> Lesões de pele <input type="checkbox"/> Outros	

<p>Escala do Estado Funcional Pós-COVID-19: _____ (0-4)</p> <p>*ver escala</p>	
<p>EQ-5D-3L</p> <p>*aplicar questionário</p> <p>Sim ( ) Não ( )</p>	
<p>EQ-VAS : _____ (0 - 100)</p> <p>*ver escala</p>	
Indicadores antropométricos:	
Peso	
Altura	
CP	
CC	
<p>FAM 1 _____</p> <p>FAM 2 _____</p> <p>FAM 3 _____</p>	mão dominante
<p>Auto Avaliação de Panturrilha</p> <p>( ) Maior</p> <p>( ) Justo</p> <p>( ) Menor</p> <p>*ver imagem impressa</p>	

BIA ( ) *Grampear resultado	
DEXA ( ) *Grampear resultado	
Coleta de sangue Serviço de patologia ( ) - Processado e armazenado no UPL ( )	

## 10.3 APÊNDICE C : MANUAL DE COLETA DE DADOS



### MANUAL DE APLICAÇÃO DAS FERRAMENTAS DE TRIAGEM NUTRICIONAL POR TELEATENDIMENTO (ETAPA 1)

Projeto: Ambulatório de Nutrição Pós Covid-19

#### 1. APRESENTAÇÃO

Este manual de instruções foi elaborado com o objetivo de orientar e padronizar os procedimentos e instrumentos para atendimento dos pacientes dentro do Centro de Pesquisa Clínica (CPC).

A padronização do atendimento é fundamental para uma correta coleta de dados e evitar erros durante a análise de dados.. Além disso, visa minimizar erros nos resultados de pesquisas futuras, uma vez que estes dados também serão utilizados para esta finalidade.

Sendo assim, faça a leitura deste manual atentamente antes de iniciar a coleta de dados e guarde-o com você para ser consultado periodicamente.

#### 2. MATERIAIS

- Manual de aplicação da Coleta;
- Kit com os instrumentos de coleta impressos;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Bioimpedância + eletrodos;
- Dinamômetro
- Fita métrica;
- Plicômetro
- Guia de exames impressos (DEXA e Sangue);
- Lanche;

#### 3. POSTURA DO ENTREVISTADOR

- Faça o atendimento no horário combinado com o entrevistado (o horário será combinado antecipadamente, via Telefonema);
- Apresente-se de forma simples e clara e dirija-se ao entrevistado formalmente (use os termos Sr.(a)). *Exemplo: Boa tarde Sr. \_\_\_\_\_, aqui é do HCPA, me chamo \_\_\_\_\_, sou da equipe de nutrição.*
- Fale em tom alto, claro e use uma linguagem acessível;
- Durante a entrevista, de vez em quando, faça referência ao nome do entrevistado. É uma forma de ganhar a atenção e manter o interesse do entrevistado;
- Leia as perguntas com calma e se for necessário repita para que o entrevistado entenda e responda corretamente;
- Não demonstre censura, aprovação ou surpresa diante das respostas. Não dê sugestões ao entrevistado. O objetivo é obtermos informações e não passar orientações.

## 10.4 APÊNDICE D: MATERIAL ORIENTATIVO DE RETORNO AOS PACIENTES



## DICAS PARA UMA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL NO PÓS COVID-19

GRUPO DE NUTRIÇÃO GASTRO – PÓS COVID-19

### COMO MONTAR UM PRATO SAUDÁVEL?

**50%**  
VERDEURAS E LEGUMES

abobrinha, acelga, agrião, alface, almeirão, berinjela, baterraba, brócolis, catalonha, cebola, cenoura, chicória, chuchu, couve, espinafre, guseroba, jiló, mostarda, ora-pro-nóbia, pepino, pimentão, quiabo, repolho e tomate.

**25%**  
CARNES, OVOS E/OU LEGUMINOSAS

As leguminosas são todas as variedades de feijões, lentilhas, ervilhas, e grão de bico.

**25%**  
CEREAIS, RAIZES TUBERCULOS

Cereais: arroz, milho (grãos e farinhas) e trigo (grãos, farinha, macarrão e pães), aveia e o centeio.

Raízes e tubérculos: todos os tipo de batatas e batatas-doces, mandiocinha, e inhame.

**+ 1 FRUTA**

abacate, abacaxi, abiu, açaí, acerola, ameixa, amora, araçá, araçum, atemoia, banana, baccuri, cajuá, cajuá, cajá, caqui, carambola, cinguaia, cupuaçu, figo, fruta-pão, goiaba, graviola, figo, jaboticaba, jaca, jambo, jenipapo, laranja, limão, maçã, mamão, manga, maracujá, murici, pequi, pitanga, pitomba, romã, tamarindo, tangerina, uva.

### AGRADECIMENTOS

Pensando em contribuir para a sua saúde, incentivar uma boa alimentação e agradecer pela sua participação, nossa equipe separou algumas dicas práticas para uma alimentação saudável pós COVID, baseadas no Guia Alimentar para a População Brasileira, última página você tem acesso ao Guia completo.

Neste Ebook você irá aprender a montar um prato saudável, irá realizar um checklist de 10 passos para uma alimentação adequada, auxiliando você a identificar como fazer melhores escolhas na sua alimentação.

Lembre-se que uma alimentação saudável rica em alimentos in natura, como frutas, saladas, cereais e leguminosas, é essencial para a manutenção da saúde, principalmente neste momento de recuperação Pós Covid. Elas são fontes de vitaminas e minerais que fortalecem o sistema imunológico e garante uma boa saúde, prevenindo Diabetes, Hipertensão e outras doenças adquiridas com má alimentação.



Não se esqueça que pegar sol, tomar água e manter uma rotina ativa, são pilares muito importantes!

### Dez passos para uma alimentação adequada e saudável

Checklist

- Fazer de alimentos in natura ou minimamente processados a base da alimentação
- Utilizar óleos, gorduras, sal e açúcar em pequenas quantidades ao temperar e cozinhar alimentos e criar preparações culinárias
- Limitar o consumo de alimentos processados
- Evitar o consumo de alimentos ultraprocessados
- Comer com regularidade e atenção, em ambientes apropriados e, sempre que possível, com companhia
- Fazer compras em locais que ofertem variedades de alimentos in natura ou minimamente processados
- Desenvolver, exercitar e partilhar habilidades culinárias
- Planejar o uso do tempo para dar à alimentação o espaço que ela merece
- Dar preferência, quando fora de casa, a locais que servem refeições feitas na hora

## 11 ANEXOS

### 11.1 ANEXO I - ESCALA DO ESTADO FUNCIONAL PÓS-COVID-19

Informação ao paciente: Quanto você está afetado atualmente em sua vida diária pela COVID-19? Por favor, indique qual das afirmações seguintes mais se aplica a você. Assinale apenas uma opção.

**Tabela 1:** Questionário auto aplicado da escala do Estado Funcional Pós-COVID-19 (PCFS) para o paciente. Informação ao paciente: Quanto você está afetado atualmente em sua vida diária pela COVID-19? Por favor, indique qual das afirmações seguintes mais se aplica a você. Assinale apenas uma opção.

<b>Graus da escala PCFS</b>	<b>Descrição</b>
<b>0 Nenhuma limitação Funcional</b>	Sem sintomas, dor, depressão ou ansiedade
<b>1 Limitações Funcionais Muito Leves</b>	Todas as tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho podem ser realizadas com a mesma intensidade, apesar de alguns sintomas, dor, depressão ou ansiedade.
<b>2 Limitações Funcionais Leves</b>	Tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho podem ser realizadas em menor intensidade ou são ocasionalmente evitadas devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.
<b>3 Limitações Funcionais Moderadas</b>	Tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho foram modificadas estruturalmente (reduzidas) devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.
<b>4 Limitações Funcionais Graves</b>	Necessário assistência para as Atividades de Vida Diária (AVD), devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade: requer atenção de cuidadores.
<b>M Morte</b>	-

Fonte: <https://osf.io/tgwe3/>

## 11.2 ANEXO II - QUESTIONÁRIO EQ-5D-3L

Assinale com uma cruz (assim ) um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

► **Mobilidade**

- Não tenho problemas em andar ..... <sub>1</sub>  
 Tenho alguns problemas em andar ..... <sub>2</sub>  
 Tenho de estar na cama ..... <sub>3</sub>

► **Cuidados Pessoais**

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais ..... <sub>1</sub>  
 Tenho alguns problemas em lavar-me ou vestir-me ..... <sub>2</sub>  
 Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a ..... <sub>3</sub>

► **Actividades Habituais** (ex. trabalho, estudos, actividades domésticas, actividades em família ou de lazer)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas actividades habituais ..... <sub>1</sub>  
 Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas actividades habituais ..... <sub>2</sub>  
 Sou incapaz de desempenhar as minhas actividades habituais ..... <sub>3</sub>

► **Dor / Mal-estar**

- Não tenho dores ou mal-estar ..... <sub>1</sub>  
 Tenho dores ou mal-estar moderados ..... <sub>2</sub>  
 Tenho dores ou mal-estar extremos ..... <sub>3</sub>

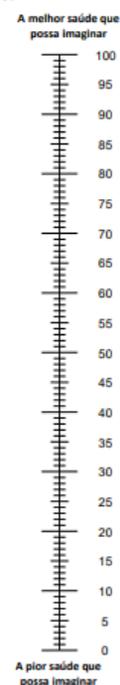
► **Ansiedade / Depressão**

- Não estou ansioso/a ou deprimido/a ..... <sub>1</sub>  
 Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a ..... <sub>2</sub>  
 Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a ..... <sub>3</sub>

► Gostaríamos de saber o quanto a sua saúde está boa ou má HOJE

- A escala está numerada de 0 a 100.
- 100 significa a melhor saúde que possa imaginar. O significa a pior saúde que possa imaginar.
- Coloque um X na escala de forma a demonstrar como a sua saúde se encontra HOJE.
- Agora, por favor, escreva o número que assinalou na escala no quadrado abaixo.

A SUA SAÚDE HOJE =



Muito obrigado por ter preenchido este questionário.

Escore EuroQOL. À esquerda, sistema descritivo que define a qualidade de vida relativa à saúde em 5 dimensões (HRQoL); à direita, escala visual na qual o paciente assinala a percepção de seu estado de saúde (Visual Analogue Scale – VAS).