

Síndrome pós-COVID-19 entre hospitalizados por COVID-19: estudo de coorte após 6 e 12 meses da alta hospitalar

Post-COVID-19 syndrome among hospitalized COVID-19 patients: a cohort study assessing patients 6 and 12 months after hospital discharge

Síndrome post-COVID-19 entre hospitalizados por COVID-19: estudio de cohorte tras 6 y 12 meses del alta hospitalaria

Roseany Patricia Silva Rocha ¹
Amanda Cristina de Souza Andrade ²
Francine Nesello Melanda ³
Ana Paula Muraro ²

doi: 10.1590/0102-311XPT027423

Resumo

A síndrome pós-COVID-19 é um termo usado para descrever um conjunto diversificado de sintomas que persistem por mais de 12 semanas da infecção diagnosticada. O objetivo deste estudo foi analisar a síndrome pós-COVID-19 entre hospitalizados por COVID-19 após 6 e 12 meses da alta hospitalar. Trata-se de estudo de coorte ambidirecional, realizado com indivíduos que receberam alta em três dos principais hospitais da capital de Mato Grosso, Brasil, entre outubro e dezembro de 2021 e janeiro e março de 2022. Após coleta de dados em prontuários, os indivíduos foram entrevistados por telefone após 6 e 12 meses da alta hospitalar, sendo questionados sobre a presença de sintomas persistentes ou novos, para a avaliação de sua frequência segundo características sociodemográficas, econômicas, relativas à internação e condições de saúde. Dos 277 prontuários avaliados, 259 pacientes foram elegíveis para o estudo, 190 aos seis meses e 160 após 12 meses da alta hospitalar. Aos seis meses, 59% eram mulheres, 40% com 60 anos ou mais de idade e 87,4% referiram a presença de pelo menos um sintoma. Aos 12 meses, 58,7% eram mulheres, 37,5% com 30 a 49 anos e 67,5% referiram a presença de pelo menos um sintoma. A fadiga foi o sintoma mais comum após 6 e 12 meses de alta hospitalar (55,3% e 40,6%, respectivamente), seguido de problemas de memória (36,8%; 20%) e perda de cabelo (26,8%; 11,2%). Foi maior a prevalência de síndrome pós-COVID-19 entre indivíduos de maior faixa etária, menor renda, hipertensos, diabéticos e com maior gravidade durante a internação. Os fatores de risco da síndrome pós-COVID-19 contribuem para a compreensão dos efeitos a longo prazo e da importância do acompanhamento após a fase aguda da doença.

COVID-19; Síndrome Pós-COVID-19 Aguda; Hospitais

Correspondência

R. P. S. Rocha
Av. Fernando Corrêa da Costa 2367, bloco CCBS III, Cuiabá,
MT 78060-900, Brasil.
roseanyrocha1@gmail.com

¹ Universidade do Estado de Mato Grosso, Diamantino, Brasil.

² Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil.

³ Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brasil.



Introdução

A pandemia da COVID-19, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), é uma emergência de saúde pública de impacto mundial ¹. Até janeiro de 2023, em todo o mundo, mais de 600 milhões de pessoas haviam contraído a doença ², e mais de 35 milhões no Brasil, o que representa incidência acumulada de 17,35 a cada 10 mil habitantes ³. Especificamente no Estado de Mato Grosso, esse número chega a mais de 838 mil contaminados, contendo 15.246 óbitos em decorrência da doença ⁴. Com a progressão da pandemia de COVID-19, a conscientização sobre seus impactos a longo prazo na saúde da população vem crescendo ⁵. Atualmente, o SARS-CoV-2 é reconhecido como responsável não apenas por uma condição pulmonar, mas também por uma síndrome de múltiplos órgãos ⁶.

Após a infecção aguda inicial, como muitos outros distúrbios virais, uma variedade de sintomas duradouros e novos da COVID-19 foi descrita, sendo adotadas as terminologias síndrome pós-COVID-19, COVID longa e condições posteriores à COVID-19 ⁷. Essas terminologias são usadas para descrever um conjunto diversificado de sintomas que se desenvolvem durante ou após uma infecção pelo SARS-CoV-2 e que permanecem após 12 semanas da infecção diagnosticada ^{8,9,10}.

Estima-se que os sintomas da COVID-19 persistem em aproximadamente um a cada dez casos da doença ¹⁰; entretanto, no Brasil, estudo realizado em São Paulo mostrou que 68% dos pacientes internados apresentavam pelo menos um sintoma recorrente relacionado à COVID-19 após 11 meses ¹¹.

A frequência dos sintomas persistentes depende da extensão e gravidade da infecção e dos órgãos que foram afetados ¹². Além disso, estudo de revisão sistemática com estudos longitudinais identificou que os sintomas mais reportados, em até um ano após a recuperação da COVID-19, foram: fadiga, dispneia, perda de memória e dificuldade de concentração ¹³. O mesmo estudo mostrou que o sexo feminino, a idade avançada, comorbidades e maior gravidade na fase aguda da doença são fatores de risco para desenvolver a síndrome pós-COVID-19 ¹³.

Deve-se destacar a importância de avaliar a síndrome pós-COVID-19 em relação à variante dominante do SARS-CoV-2. Desde sua primeira identificação, diversas variantes já foram identificadas, sendo muitas vezes responsáveis por novas ondas de casos e mortalidade pela doença ¹⁴. As vacinas desenvolvidas também acompanham a identificação dessas variantes para o seu aprimoramento ¹⁵. Ao final de 2021, a variante ômicron (PANGO B.1.1.529) foi responsável por uma elevação brusca de casos em todo o mundo, sendo avaliado em recente estudo que a chance de síndrome pós-COVID-19 foi menor entre os casos de ômicron quando comparada com a variante delta (a predominante até o aparecimento da ômicron) ¹⁶.

Nesse contexto dinâmico da pandemia de COVID-19, faz-se necessário caracterizar a síndrome pós-COVID-19 ao longo do tempo, bem como os fatores associados a essa condição. Além de muitos pacientes demandarem acompanhamento especializado, há uma proporção de casos que necessitam ser readmitidos em hospitais ¹⁰, o que significa um aumento nos atendimentos dos serviços de saúde ³. Esses resultados coincidem com os identificados em uma revisão sistemática ¹⁰, que destacou, ainda, que uma parcela considerável dos participantes relatou prejuízo na área profissional, social/familiar e na saúde mental.

Assim, este estudo teve como objetivo analisar a síndrome pós-COVID-19 entre hospitalizados por COVID-19 após 6 e 12 meses da alta hospitalar.

Métodos

Trata-se de um estudo de coorte ambidirecional, realizado com pacientes confirmados com COVID-19, residentes em Cuiabá e Várzea Grande (município vizinho à capital), e que foram internados em hospitais públicos e privados em Cuiabá, capital de Mato Grosso, com fechamento do caso como alta hospitalar entre outubro e dezembro de 2021 e janeiro e março de 2022. Os casos foram identificados pelo IndicaSUS, sistema implantado pelo governo de Mato Grosso ⁴, por meio do acesso junto à Secretaria Municipal de Saúde de Cuiabá. Após coleta de dados em prontuários, os indivíduos foram entrevistados por telefone 6 e 12 meses após a alta hospitalar.

Dos sete hospitais de Cuiabá, apenas três permitiram o acesso aos prontuários dos pacientes. Foram considerados como elegíveis os indivíduos de 18 anos ou mais, casos confirmados por meio de

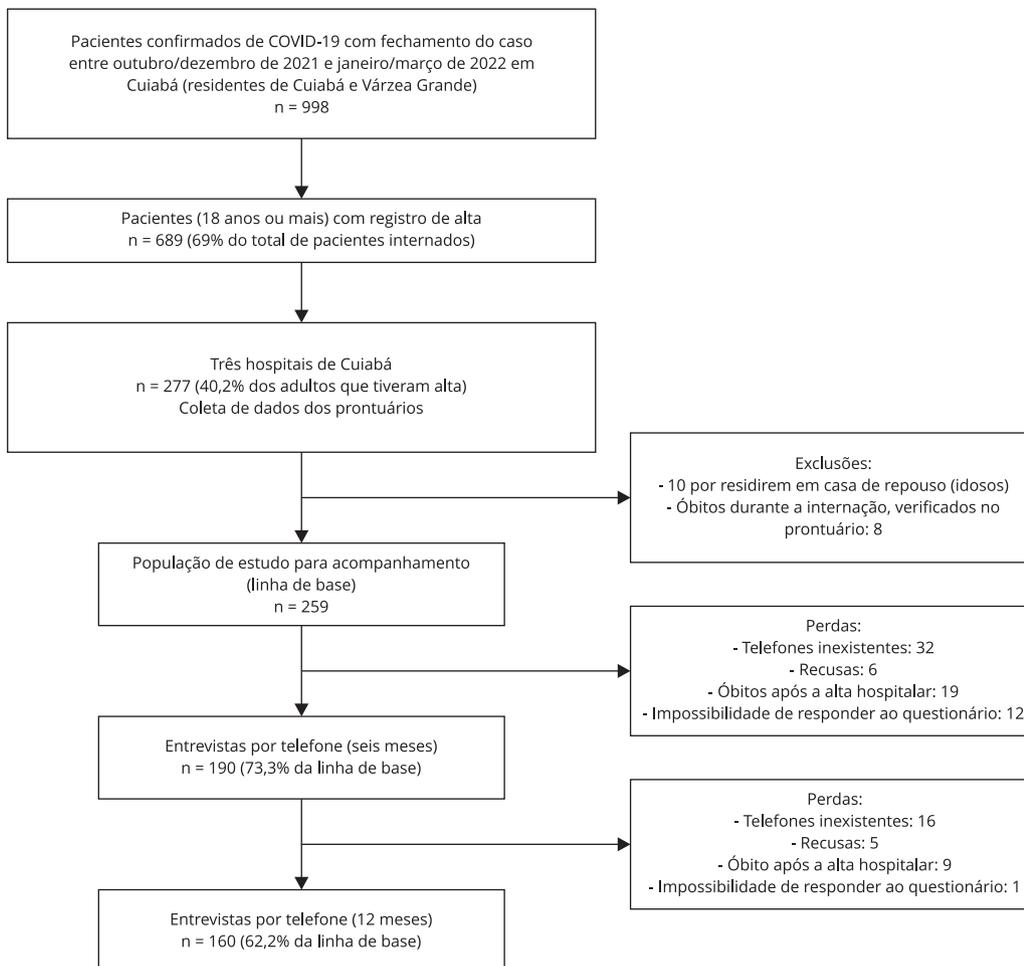
reação em cadeia da polimerase (PCR), teste rápido ou teste de antígeno, e que receberam alta hospitalar, segundo informações registradas no IndicaSUS. Estabeleceram-se como critérios de exclusão: pacientes que residem em casa de repouso e pacientes que tiveram dificuldades de comunicação (afasia, comprometimento cognitivo e grave perda auditiva).

De outubro de 2021 a março de 2022, 998 casos confirmados de COVID-19 em residentes de Cuiabá e Várzea Grande tiveram fechamento do caso nos hospitais da capital; desses, 689 receberam alta hospitalar (69%), sendo 277 nos três hospitais selecionados para o estudo (40,2% do total dos pacientes adultos que tiveram alta no período). Durante a coleta nos prontuários, dez pacientes foram excluídos por residirem em casa de repouso e oito que, apesar de estarem registrados no IndicaSUS como alta hospitalar, foram a óbito durante a internação. Portanto, permaneceram elegíveis para o estudo 259 indivíduos (Figura 1).

Os participantes foram contactados por ligações telefônicas e aplicativo de mensagens e convidados para participar da pesquisa, agendada de acordo com a preferência do entrevistado. Durante a coleta, foram informados sobre o objetivo da pesquisa, o termo de consentimento livre e esclarecido

Figura 1

Fluxograma de seleção dos pacientes que foram internados e entrevistados seis meses após a alta hospitalar. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, 2022.



(TCLE), a livre decisão em participar e a garantia de privacidade, além da possibilidade de desistência da participação a qualquer momento.

Para identificação de possíveis óbitos após a alta hospitalar, foi realizada a busca no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) dos indivíduos não localizados por meio do contato telefônico após 12 meses da alta hospitalar. A busca foi realizada por técnicos da Secretaria Municipal de Saúde de Cuiabá, por meio das informações pessoais do prontuário (nome, CPF, data de nascimento e nome da mãe). Além desses, foram considerados perdas aqueles que não podiam fazer contato por telefone, recusaram-se a participar, e que não conseguiam responder ao questionário, por terem dificuldades de comunicação, por conta de afasia, comprometimento cognitivo ou grave perda auditiva, além dos óbitos após a alta hospitalar.

As entrevistas foram individuais, realizadas via telefone e tiveram duração de 20 a 35 minutos, aproximadamente. As questões referiam-se a características demográficas e socioeconômicas, de moradia e condições de vida, da saúde e dados de internação, e sintomas persistentes desde a fase aguda da COVID-19 ou novos até o momento da entrevista.

As variáveis sobre características sociodemográficas e econômicas analisadas foram: sexo; faixa etária em anos (18-29, 30-49, 50-59 e 60 ou mais); etnia/cor (branca, parda, preta, amarela/indígena); escolaridade (Ensino Fundamental completo, Médio completo e Superior completo ou mais); renda mensal em salários mínimos (até 2, 2-3 e 3 ou mais); e se trabalhava quando foi internado e no momento da entrevista (entre os que informaram que estavam trabalhando quando foram internados).

Em relação às características de saúde e internação, foram consideradas as informações obtidas na entrevista: diagnóstico de COVID-19 anteriormente à infecção que causou a internação; número de doses de vacinas recebidas antes da internação (1, 2, 3 ou 4); comorbidades autorreferidas (hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, doença do coração); e número de comorbidades (sem comorbidades, 1 ou 2, 3 ou mais). As variáveis que foram obtidas por meio do acesso ao prontuário hospitalar foram: tempo de internação (dias de internação avaliada em média e classificada em tercil); internação em unidade de terapia intensiva (UTI) (sim/não); dias de internação em UTI (considerando média de dias e também classificada em tercil); e necessidade de ventilação mecânica (sim/não).

Foram consideradas, na análise dos dados, as comorbidades hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e doença de coração, por terem sido as mais frequentes entre as comorbidades relatadas. Entretanto, apenas 11 pacientes referiram positivamente quanto à obesidade, sendo que, quando classificado o índice de massa corporal (IMC) a partir do peso e estatura autorreferidos, 46 indivíduos foram identificados com $30\text{kg}/\text{m}^2$ ou mais, caracterizando obesidade¹⁷, informação que foi considerada na análise dos dados.

Os entrevistados também foram questionados sobre 24 classes de sintomas presentes na fase aguda de COVID-19 e após 6 e 12 meses de alta hospitalar, essa lista de sintomas foi construída a partir da literatura¹⁸. Havia um campo aberto para o paciente informar algum sintoma que não foi citado durante a entrevista.

Os sintomas foram classificados em: muscular (cansaço/fadiga, dor nas articulações, astenia/fraqueza muscular, disforia/indisposição); neuropsiquiátrico (problemas de memória, ansiedade, déficit de atenção/problemas de concentração, tontura, depressão, dor de cabeça, perda/diminuição do paladar e olfato, distúrbios do sono, humor baixo, transtorno de estresse pós-traumático); dermatológico (perda de cabelo); cardiovascular (palpitações, dispneia, dores no peito); e pulmonar (dispneia, tosse, necessidade de oxigênio). Outros sintomas também foram investigados: dor de garganta, coriza, febre, sudorese, náusea. Além disso, foram avaliados os dez sintomas mais frequentes na fase aguda da doença segundo a presença de sintomas persistentes após seis meses da alta hospitalar. Considerou-se como síndrome pós-COVID-19 a presença de sintomas persistentes ou novos após 6 e 12 meses da alta hospitalar, como adotado em estudos anteriores^{5,10,19}, sendo avaliadas, também, as características segundo o número de sintomas (nenhum, 1 ou 2, 3 ou mais).

As análises foram realizadas utilizando o software Stata, versão 16 (<https://www.stata.com>). As variáveis foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa, sendo aplicado o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher para avaliar as diferenças entre as proporções, considerando nível de significância estatística de 5% (valor de $p < 0,05$).

Foram respeitados todos os aspectos éticos em pesquisa, de acordo com a *Resolução nº 466/2012* do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Área da Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso – Campus Cuiabá (parecer nº 5.415.255/2022, de 18 de maio de 2022). Todos os participantes assinaram o TCLE.

Resultados

Foram avaliados 190 pacientes após seis meses da alta hospitalar (média: 6,29 meses; desvio padrão – DP: 1,24) e 160 pacientes após 12 meses da alta hospitalar (média: 13,17 meses; DP: 1,11), representando 73,3% e 62,2% da população elegível, respectivamente. Entre as perdas e exclusões de 6 e 12 meses, as maiores proporções referiram-se à não possibilidade de contato por telefone ($n = 48$), recusas ($n = 11$), impossibilidade de responder ao questionário por terem dificuldades de comunicação, por conta de afasia, comprometimento cognitivo ou grave perda auditiva ($n = 13$), além dos óbitos após a alta hospitalar ($n = 28$) (Figura 1).

Dos 190 indivíduos avaliados aos seis meses, 59% eram mulheres, 40% tinham 60 anos ou mais de idade, 63,2% se autodeclararam pardos, 55,8% tinham até o Ensino Fundamental completo e 57,4% referiram estar trabalhando quando foram internados, entre os quais, apenas 41,6% disseram ainda trabalhar quando a entrevista foi realizada. Ao serem questionados sobre a presença de sintomas, 87,4% responderam que apresentam sintomas da COVID-19 na entrevista após seis meses da alta hospitalar e 83,2% não se consideram recuperados da COVID-19. Quando avaliados os 24 sintomas, 88,4% referiram pelo menos um sintoma e 36,3% apresentavam três ou mais sintomas (Tabela 1).

Aos 12 meses, 160 indivíduos foram avaliados, sendo que 58,7% eram mulheres, e seguindo a distribuição das características sociodemográficas semelhante ao seguimento de seis meses da alta. Ao serem questionados sobre a presença de sintomas, 67,5% responderam que apresentam sintomas da COVID-19 na entrevista e 66,8% não se consideram recuperados da COVID-19. Quando avaliados os 24 sintomas, 68,7% referiram pelo menos um sintoma e 8,13% apresentavam três ou mais sintomas (Tabela 1).

Não foi verificada diferença significativa em relação à presença de síndrome pós-COVID-19 de acordo com sexo aos seis meses; porém, após 12 meses da alta, foi maior a prevalência de três ou mais sintomas entre as mulheres (11,6%), quando comparadas aos homens (3,1%). Não houve diferenças significativas nas variáveis etnia/cor, escolaridade e situação de trabalho no momento da internação. Foi maior a frequência de síndrome pós-COVID-19 entre os indivíduos de maior faixa etária, etnia/cor parda, menor renda familiar e entre os que não estavam trabalhando quando a entrevista foi realizada após 6 e 12 meses da alta hospitalar. Quando avaliado após 12 meses, a prevalência de sintomas persistentes não manteve diferença estatisticamente significativa. A presença de três ou mais sintomas foi significativamente maior entre os que relataram não estar trabalhando (46%), quando comparados aos que estavam trabalhando (22,8%) (Tabela 1).

Apenas 9,4% dos indivíduos já haviam sido diagnosticados com COVID-19 anteriormente à infecção que causou a internação hospitalar, não havendo diferença significativa com a presença de síndrome pós-COVID-19 após 6 e 12 meses da alta hospitalar. Entretanto, verificou-se que, entre os pacientes que foram internados devido à infecção recorrente de COVID-19, 64,7% apresentaram três ou mais sintomas após seis meses, comparados a 34,4% dos que haviam sido internados pela primeira infecção, com nível de significância *borderline* (valor de $p = 0,05$). Aos 12 meses após a alta, essa diferença não se manteve. Mais de 70% dos entrevistados tinham recebido pelo menos duas doses da vacina contra o SARs-CoV-2 antes da internação (41,6% receberam duas doses e 32,6% três ou quatro doses), não havendo diferença significativa em relação à síndrome pós-COVID-19 após 6 e 12 meses (Tabela 2).

Tabela 1

Síndrome pós-COVID-19* e número de sintomas entre pacientes após 6 e 12 meses de alta hospitalar por COVID-19, segundo características sociodemográficas e econômicas. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, 2022.

Características	6 meses				12 meses			
	Total (n = 190)	Síndrome pós-COVID-19	Sintomas		Total (n = 160)	Síndrome pós-COVID-19	Sintomas	
	n (%)	Sim n (%)	1 ou 2 n (%)	3 ou mais n (%)	n (%)	Sim n (%)	1 ou 2 n (%)	3 ou mais n (%)
Geral	190 (100,0)	168 (88,4)	99 (52,1)	69 (36,3)	160 (100,0)	110 (68,7)	97 (60,6)	13 (8,1)
Sexo								
Masculino	78 (41,0)	69 (88,5)	47 (60,3)	22 (28,2)	66 (41,3)	46 (70,7)	44 (67,7)	2 (3,1)
Feminino	112 (59,0)	99 (88,4)	52 (46,5)	47 (41,9)	94 (58,7)	64 (67,4)	53 (55,8)	11 (11,6)
Valor de p **		0,99		0,13		0,36		< 0,01
Faixa etária (anos)								
18-29	23 (12,1)	15 (65,2)	11 (47,8)	4 (17,4)	20 (12,5)	8 (40,0)	8 (40,0)	-
30-49	62 (32,6)	50 (80,6)	35 (56,4)	15 (24,2)	60 (37,5)	40 (66,7)	34 (56,7)	6 (10,0)
50-59	29 (15,3)	28 (96,5)	16 (55,2)	12 (41,4)	29 (18,1)	26 (89,6)	21 (72,4)	5 (17,2)
60 ou mais	76 (40,0)	75 (98,7)	37 (48,7)	38 (50,0)	51 (31,9)	36 (70,6)	34 (66,7)	2 (3,9)
Valor de p **		< 0,01		< 0,01		< 0,01		< 0,01
Etnia/Cor da pele								
Branca	36 (18,9)	27 (75,0)	26 (54,2)	13 (27,1)	34 (21,2)	18 (52,9)	17 (50,0)	1 (2,9)
Parda	120 (63,2)	108 (90,0)	59 (50,4)	47 (40,2)	96 (60,0)	75 (78,1)	68 (70,8)	7 (7,3)
Preta	8 (4,2)	8 (100,0)	10 (52,6)	7 (36,9)	7 (4,4)	5 (71,4)	5 (71,4)	-
Amarela/Indígena	11 (5,8)	10 (90,9)	4 (66,7)	2 (33,3)	10 (6,2)	7 (70,0)	3 (30,0)	4 (40,0)
Ignorado	15 (7,9)	15 (100,0)			13 (8,2)	5 (38,4)	4 (30,7)	1 (7,7)
Valor de p **		0,29		0,50		< 0,01		0,42
Escolaridade								
Até Fundamental completo	106 (55,8)	97 (91,5)	50 (47,2)	47 (44,3)	80 (50,0)	58 (72,5)	49 (61,2)	9 (11,2)
Ensino Médio completo	51 (26,8)	42 (82,5)	29 (56,9)	13 (25,5)	49 (30,6)	34 (69,4)	30 (61,2)	4 (8,1)
Superior completo ou mais	33 (17,4)	29 (87,9)	20 (60,6)	9 (27,3)	31 (19,4)	18 (58,1)	18 (58,1)	-
Valor de p **		0,24		0,09		0,33		0,28
Renda mensal (salários mínimos)								
Até 2	59 (32,1)	58 (98,3)	29 (49,1)	29 (49,2)	48 (31,2)	41 (85,4)	35 (72,9)	6 (12,5)
2-3	59 (32,1)	52 (88,1)	36 (61,1)	16 (27,1)	46 (29,9)	33 (71,7)	29 (63,0)	4 (8,7)
3 ou mais	66 (35,8)	55 (83,3)	33 (50,0)	22 (33,3)	60 (39,0)	33 (55,0)	30 (50,0)	3 (5,0)
Valor de p **		0,02		< 0,01		< 0,01		< 0,01
Trabalhava quando foi internado								
Sim	109 (57,4)	95 (87,2)	62 (56,9)	33 (30,3)	99 (61,8)	74 (74,7)	62 (62,6)	12 (12,1)
Não	81 (42,6)	73 (90,1)	37 (45,7)	36 (44,4)	81 (38,2)	36 (59,0)	35 (57,4)	1 (1,6)
Valor de p **		0,53		0,13		0,03		< 0,01
Trabalho após a alta								
Sim	79 (41,6)	63 (79,8)	45 (60,0)	18 (22,8)	86 (53,7)	55 (63,9)	51 (59,3)	4 (4,6)
Não	111 (58,4)	105 (94,6)	54 (48,6)	51 (46,0)	74 (46,2)	55 (74,3)	46 (62,1)	9 (12,1)
Valor de p **		< 0,01		< 0,01		0,15		0,12

* Presença de um ou mais sintomas após seis meses da alta hospitalar por COVID-19;

** Qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Tabela 2

Síndrome pós-COVID-19 * e número de sintomas entre pacientes após 6 e 12 meses de alta hospitalar por COVID-19, segundo características da internação. Cuiabá, Mato Gross, Brasil, 2022.

Características	6 meses				12 meses			
	Total (n = 190)	Síndrome pós-COVID-19	Sintomas		Total (n = 160)	Síndrome pós-COVID-19	Sintomas	
	n (%)	Sim n (%)	1 ou 2 n (%)	3 ou mais n (%)	n (%)	Sim n (%)	1 ou 2 n (%)	3 ou mais n (%)
Geral	190 (100,0)	168 (88,4)	99 (52,1)	69 (36,3)	160 (100,0)	110 (68,7)	97 (60,6)	13 (8,1)
Diagnóstico de COVID-19 anterior à infecção que causou a internação								
Não	163 (90,6)	147 (90,2)	91 (55,8)	56 (34,4)	136 (83,4)	96 (70,6)	86 (63,2)	10 (7,3)
Sim	17 (9,4)	16 (94,1)	5 (29,4)	11 (64,7)	27 (16,6)	10 (66,6)	8 (53,3)	2 (13,3)
Valor de p **		0,60		0,05		0,75		0,64
Vacina no momento da internação (doses)								
1	32 (16,8)	25 (78,1)	16 (50,0)	9 (28,1)	30 (18,7)	19 (63,3)	19 (63,3)	-
2	79 (41,6)	71 (89,9)	43 (54,4)	28 (35,5)	68 (42,5)	48 (70,6)	39 (57,3)	9 (13,2)
3 ou 4	62 (32,6)	57 (91,9)	33 (53,2)	24 (38,7)	48 (30,0)	33 (68,7)	31 (64,6)	2 (4,2)
Não vacinado/Não pretende	17 (8,9)	15 (88,2)	7 (41,2)	8 (47,0)	14 (8,7)	10 (71,4)	8 (57,1)	2 (14,3)
Valor de p **		0,24		0,48		0,90		0,33
Comorbidades ***								
Hipertensão arterial								
Não	79 (41,6)	59 (74,7)	42 (53,1)	17 (21,5)	73 (45,6)	39 (53,4)	34 (46,6)	5 (6,8)
Sim	111 (58,4)	109 (98,2)	57 (51,3)	52 (46,9)	87 (54,4)	71 (81,6)	63 (72,4)	8 (9,2)
Valor de p **		< 0,01		< 0,01		< 0,01		< 0,01
Diabetes mellitus								
Não	126 (66,3)	105 (83,3)	70 (55,5)	35 (27,8)	112 (70,0)	73 (65,2)	66 (58,9)	7 (6,2)
Sim	64 (33,7)	63 (98,4)	29 (45,3)	34 (53,1)	48 (30,0)	37 (77,1)	31 (64,6)	6 (12,5)
Valor de p **		< 0,01		< 0,01		0,13		0,19
Obesidade #								
Não	142 (75,5)	126 (88,7)	72 (50,7)	54 (38,0)	142 (88,7)	102 (67,5)	91 (60,2)	11 (7,3)
Sim	46 (24,5)	41 (89,1)	27 (58,7)	14 (30,4)	9 (5,6)	8 (88,9)	6 (66,7)	2 (22,2)
Valor de p **		0,94		0,613		0,18		0,16
Doença do coração								
Não	182 (95,8)	163 (88,1)	98 (53,8)	62 (34,1)	152 (95,0)	105 (69,1)	94 (61,8)	11 (7,2)
Sim	8 (4,2)	5 (100,0)	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (5,0)	5 (62,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
Valor de p **		0,29		< 0,01		0,69		0,15
Comorbidades								
Sem	53 (27,9)	35 (66,0)	30 (56,6)	5 (9,4)	65 (40,6)	38 (34,5)	23 (46,0)	1 (2,0)
1 ou 2	125 (65,8)	121 (96,8)	66 (52,8)	55 (44,0)	46 (28,8)	32 (29,1)	67 (67,7)	11 (11,1)
3 ou mais	12 (6,3)	12 (100,0)	3 (25,0)	9 (75,0)	49 (30,6)	40 (36,4)	7 (63,6)	1 (9,1)
Valor de p **		< 0,01		< 0,01		0,24		< 0,01
Tempo de internação (dias)								
Média (DP)	12,7 (16,7)	13,6 (17,5)	14,7 (12,0)	15,9 (16,7)	12,5 (15,2)	13,6 (15,7)	13,1 (15,7)	17,1 (15,0)
Valor de p **		0,02		0,03		0,01		0,01

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Características	6 meses				12 meses			
	Total	Síndrome	Sintomas		Total	Síndrome	Sintomas	
	(n = 190)	pós-COVID-19			(n = 160)	pós-COVID-19		
	n (%)	Sim n (%)	1 ou 2 n (%)	3 ou mais n (%)	n (%)	Sim n (%)	1 ou 2 n (%)	3 ou mais n (%)
Tempo de internação (tercil)								
1ª (1-6 dias)	74 (39,1)	57 (77,0)	37 (50,0)	20 (27,0)	64 (86,5)	32 (50,0)	20 (57,1)	2 (6,2)
2ª (7-11 dias)	56 (29,6)	53 (94,6)	28 (50,0)	25 (44,6)	49 (80,3)	41 (83,7)	16 (39,0)	5 (12,2)
3ª (12 dias ou mais)	59 (31,2)	57 (96,6)	33 (55,9)	24 (40,7)	46 (85,2)	37 (80,4)	21 (56,7)	6 (16,2)
Valor de p **		< 0,01	< 0,01			< 0,01	< 0,01	
Necessitou de internação em UTI								
Sim	57 (30,0)	53 (93,0)	30 (52,6)	23 (40,3)	45 (28,1)	34 (75,6)	29 (64,4)	5 (11,1)
Não	133 (70,0)	115 (86,5)	69 (51,8)	46 (34,6)	115 (71,9)	76 (66,1)	68 (59,1)	8 (6,9)
Valor de p **		0,20	0,40			0,24	0,41	
Internação em UTI (dias) (n = 57)								
Média (DP)	13,8 (16,9)	14,5(17,3)	12,1(16,2)	17,5(18,6)	12,5 (16,1)	13,6 (16,8)	13,1 (15,7)	17,1 (15,1)
Valor de p **		0,26	0,28			0,29	0,20	
Internação em UTI (tercil)								
1ª (2-14 dias)	24 (42,1)	22 (91,7)	14 (58,3)	8 (33,3)	17 (85,0)	12 (70,6)	11 (64,7)	1 (5,8)
2ª (16-50 dias)	18 (31,6)	16 (88,9)	10 (55,5)	6 (33,3)	16 (72,7)	11 (68,7)	9 (56,2)	2 (12,5)
3ª (60 dias ou mais)	15 (26,3)	15 (100,0)	6 (40,0)	9 (60,0)	12 (80,0)	11 (91,7)	9 (75,0)	2 (16,7)
Valor de p **		0,43	0,39			0,31	0,57	
Necessitou de ventilação mecânica ##								
Sim	11 (6,5)	11 (100,0)	5 (45,5)	6 (54,5)	8 (5,0)	6 (75,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Não	159 (93,5)	139 (87,4)	81 (50,9)	58 (36,5)	152 (95,0)	37 (75,5)	36 (73,5)	1 (2,0)
Valor de p **		0,21	0,31			0,97	0,02	

DP: desvio padrão.

* Presença de um ou mais sintomas após seis meses da alta hospitalar por COVID-19;

** Qui-quadrado ou teste exato de Fisher;

*** Outras comorbidades referidas apresentaram baixa frequência: asma/bronquite (n = 5), doença dos rins (n = 5), doença pulmonar (n = 5) e transtorno mental/depressão (n = 3);

Classificado de acordo com o índice de massa corporal (IMC) do peso e estatura autorreferidos;

Necessitou de ventilação mecânica (n = 20): prontuários não tinham essa informação.

A prevalência da síndrome pós-COVID-19 foi maior entre os que tinham hipertensão (98,2%) e diabetes (98,4%), quando comparados aos indivíduos sem essas comorbidades (74,7% e 83,3%, respectivamente; valor de $p < 0,01$) aos seis meses, e entre os que tinha hipertensão (81,6%) e entre os que tinham diabetes (77,1%), quando comparados aos indivíduos sem essas comorbidades (53,4% e 65,2%) aos 12 meses, havendo diferença significativa apenas para hipertensão arterial nessa segunda onda de acompanhamento prospectivo. Não foi verificada diferença significativa entre aqueles com obesidade e doença do coração. Foi maior a prevalência de síndrome pós-COVID-19 e de presença de três ou mais sintomas entre aqueles com maior número de comorbidades aos seis meses após a alta (valor de $p < 0,01$) (Tabela 2).

A média de tempo de internação dos pacientes foi de 12,7 dias, sendo maior entre os pacientes que tinham pelo menos um sintoma após seis meses de alta (13,6 dias), quando comparados aos que não tinham sintomas (5,6 dias); resultados semelhantes foram observados após 12 meses. Também foi maior a prevalência de síndrome pós-COVID-19 e presença de três ou mais sintomas, após 6 e 12 meses da alta, entre os pacientes do tercil de maior tempo de internação. Dos pacientes avaliados, 30% necessitaram de internação em UTI, sendo a média de 13,8 dias de internação nesse tipo de leito, e 6,5% precisaram de ventilação mecânica invasiva e apresentaram síndrome pós-COVID-19, não

sendo verificada diferença estatisticamente significativa, em relação a essas variáveis, de síndrome pós-COVID-19 e número de sintomas (Tabela 2).

Mais da metade dos pacientes apresentaram sintomas musculares (58,9%) e neuropsiquiátricos (55,3%) aos seis meses após a alta hospitalar e essa porcentagem manteve-se elevada aos 12 meses: 44,4% e 30,6%, respectivamente. A fadiga foi o sintoma mais comum após 6 e 12 meses de alta hospitalar (55,3% e 40,6%, respectivamente), seguido de problemas de memória ou para tomar decisões (36,8%; 20%), perda de cabelo (26,8%; 11,2%), dispneia (16,3%; 7,5%), ansiedade (14,2%; 8,1%), dor nas articulações (12,1%; 6,8%) e déficit de atenção/problemas de concentração (10%; 1,2%) (Tabela 3). Em relação ao sexo, a perda de cabelo foi o único sintoma que apresentou diferença significativa (valor de $p < 0,01$), com maior prevalência entre as mulheres.

Aos seis meses após a alta, foi observado maior proporção de síndrome pós-COVID-19 entre os pacientes que relataram maior número de sintomas na fase aguda da COVID-19 (valor de $p < 0,01$). Quando avaliado cada sintoma especificamente, observou-se maior prevalência de síndrome pós-COVID-19 entre os pacientes que apresentaram tosse (92,2%), febre (92,4%) e dor no corpo (95,9%), quando comparados aos que não apresentaram esses sintomas (77,5%, 79,3% e 80,6%, respec-

Tabela 3

Sintomas presentes 6 e 12 meses após a alta hospitalar por COVID-19, segundo sexo. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, 2022.

Sintomas	6 meses				12 meses			
	Total	Masculino	Feminino	Valor de p *	Total	Masculino	Feminino	Valor de p *
	(n = 190) n (%)	n (%)	n (%)		(n = 160) n (%)	n (%)	n (%)	
Classe								
Muscular	112 (58,9)	45 (57,7)	67 (59,8)	0,76	71 (44,4)	28 (43,1)	43 (45,2)	0,63
Neuropsiquiátrico	105 (55,3)	41 (52,6)	64 (57,1)	0,53	49 (30,6)	19 (29,2)	30 (31,6)	0,81
Dermatológico	51 (26,8)	7 (9,0)	44 (39,3)	< 0,01	18 (11,2)	2 (3,1)	16 (16,8)	< 0,01
Cardiovascular	46 (24,2)	21 (26,9)	25 (22,3)	0,46	17 (10,6)	7 (10,7)	10 (10,5)	0,54
Pulmonar	34 (17,9)	16 (20,5)	18 (16,1)	0,43	15 (9,4)	6 (9,2)	9 (9,5)	0,95
Sintomas específicos								
Fadiga	105 (55,3)	44 (41,9)	61 (58,1)	0,53	65 (40,6)	24 (36,9)	41 (43,1)	0,62
Problemas de memória ou para tomar decisões	70 (36,8)	28 (40,0)	42 (60,0)	0,82	32 (20,0)	13 (20,0)	19 (20,0)	< 0,01
Perda de cabelo	51 (26,8)	10 (19,6)	41 (80,4)	< 0,01	18 (11,2)	2 (3,1)	16 (16,8)	< 0,01
Dispneia	31 (16,3)	13 (41,9)	18 (58,1)	0,61	12 (7,5)	4 (6,1)	8 (8,4)	0,59
Ansiedade	27 (14,2)	8 (29,6)	19 (70,4)	0,19	13 (8,1)	4 (6,1)	9 (9,5)	0,45
Dor nas articulações	23 (12,1)	13 (56,5)	10 (43,5)	0,24	11 (6,8)	5 (7,7)	6 (6,3)	0,73
Déficit de atenção/Problemas de concentração	19 (10,0)	8 (42,1)	11 (57,9)	0,92	2 (1,2)	2 (3,1)	-	0,08
Palpitações	18 (9,5)	8 (44,4)	10 (55,6)	0,75	7 (4,4)	4 (6,1)	3 (3,1)	0,36
Astenia/Fraqueza muscular	14 (7,4)	2 (14,3)	12 (85,7)	0,03	6 (3,7)	1 (1,5)	5 (5,2)	0,22
Tontura	10 (5,3)	3 (30,0)	7 (70,0)	0,46	5 (3,1)	1 (1,5)	4 (4,2)	0,34
Dor de cabeça persistente	7 (3,7)	1 (14,3)	6 (85,7)	0,49	3 (1,9)	-	3 (3,1)	0,14
Tosse	5 (2,6)	4 (80,0)	1 (20,0)	0,38	3 (1,8)	2 (3,1)	1 (1,1)	0,35
Depressão	4 (2,1)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,71	2 (1,2)	-	2 (2,1)	0,23
Perda/Diminuição do paladar	5 (2,6)	2 (40,0)	3 (60,0)	0,96	-	-	-	-
Distúrbios do sono	2 (1,0)	-	2 (100,0)	0,23	2 (1,2)	1 (1,5)	1 (1,1)	0,78
Dores no peito	2 (1,0)	-	2 (100,0)	0,23	1 (0,6)	-	1 (1,1)	0,40
Humor baixo	1 (0,5)	-	1 (100,0)	0,40	1 (0,6)	-	1 (1,1)	0,40
Sudorese	1 (0,5)	1 (100,0)	-	0,23	-	-	-	-
Disforia (indisposição)	-	-	-	-	3 (1,9)	-	-	-

* Qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

tivamente; valor de $p < 0,05$). Também foi observado maior número de sintomas persistentes após a alta hospitalar entre aqueles que tiveram esses sintomas após seis meses (Tabela 4).

Quando avaliados após 12 meses de alta hospitalar, verificou-se que a proporção de síndrome pós-COVID-19 foi maior entre os pacientes que relataram ter mais de dois sintomas na fase aguda da COVID-19 (68,7%). Quando comparado a cada sintoma especificamente, observou-se maior predomínio de síndrome pós-COVID-19 entre os pacientes que apresentaram tosse (71,6%), febre (73,7%) e dispneia (74,4%), quando comparados aos que não apresentaram esses sintomas (60%, 56,5% e 61,4%, respectivamente; não houve diferença estatisticamente significativa) (Tabela 5).

Tabela 4

Síndrome pós-COVID-19 * e número de sintomas entre pacientes após seis meses de alta hospitalar por COVID-19, segundo sintomas apresentados na fase aguda de COVID-19. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, 2022.

Sintomas na fase aguda	Total n (%)	Síndrome pós-COVID-19		Valor de p **	Sintomas			Valor de p **
		Não n (%)	Sim n (%)		Nenhum n (%)	1 ou 2 n (%)	3 ou mais n (%)	
Geral	190 (100,0)	22 (11,6)	168 (88,4)		22 (11,6)	99 (52,1)	69 (36,3)	
Tosse				< 0,01				0,02
Não	49 (25,8)	11 (22,4)	38 (77,5)		11 (22,4)	22 (45,0)	16 (32,6)	
Sim	141 (74,2)	11 (7,8)	130 (92,2)		11 (7,8)	77 (54,6)	53 (37,6)	
Febre				< 0,01				< 0,01
Não	58 (30,5)	12 (20,7)	46 (79,3)		12 (20,7)	31 (53,4)	15 (25,9)	
Sim	132 (69,5)	10 (7,6)	122 (92,4)		10 (7,6)	68 (51,5)	54 (40,9)	
Dispneia				0,13				0,31
Não	84 (44,2)	13 (15,5)	71 (84,5)		13 (15,5)	43 (51,2)	28 (33,3)	
Sim	106 (55,8)	9 (8,5)	97 (91,5)		9 (8,5)	56 (52,8)	41 (38,7)	
Dor no corpo				< 0,01				< 0,01
Não	93 (48,9)	18 (19,4)	75 (80,6)		18 (19,3)	48 (51,6)	27 (29,1)	
Sim	97 (51,1)	4 (4,1)	93 (95,9)		4 (4,1)	51 (52,6)	42 (43,3)	
Cansaço/Fadiga				0,13				0,13
Não	101 (53,2)	15 (14,9)	86 (85,1)		15 (14,9)	55 (54,5)	31 (30,7)	
Sim	89 (46,8)	7 (7,9)	82 (92,1)		7 (7,9)	44 (49,4)	38 (42,7)	
Dor de cabeça				0,26				0,52
Não	136 (71,6)	18 (13,2)	118 (86,8)		18 (13,2)	70 (51,5)	48 (35,3)	
Sim	54 (28,4)	4 (7,4)	50 (92,6)		4 (7,4)	29 (53,7)	21 (38,9)	
Alteração do paladar				0,72				0,90
Não	150 (78,9)	18 (12,0)	132 (88,0)		18 (12,0)	77 (51,3)	55 (36,7)	
Sim	40 (21,1)	4 (10,0)	36 (90,0)		4 (10,0)	22 (55,0)	14 (35,0)	
Dor de garganta				0,17				0,22
Não	163 (85,8)	21 (12,9)	142 (87,1)		21 (12,9)	86 (52,8)	56 (34,3)	
Sim	27 (14,2)	1 (3,7)	26 (96,3)		1 (3,7)	13 (48,1)	13 (48,2)	
Coriza				0,93				0,92
Não	163 (85,8)	19 (11,7)	144 (88,3)		19 (11,7)	84 (51,5)	60 (36,8)	
Sim	27 (14,2)	3 (11,1)	24 (88,9)		3 (11,1)	15 (55,6)	9 (33,3)	
Alteração do olfato				0,46				0,73
Não	165 (86,8)	18 (10,9)	147 (89,1)		18 (10,9)	86 (52,1)	61 (37,0)	
Sim	25 (13,2)	4 (16,0)	21 (84,0)		4 (16,0)	13 (52,0)	8 (32,0)	

* Presença de um ou mais sintomas após seis meses da alta hospitalar por COVID-19;

** Qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Tabela 5

Síndrome pós-COVID-19 * e número de sintomas entre pacientes após 12 meses de alta hospitalar por COVID-19, segundo sintomas apresentados na fase aguda de COVID-19. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, 2022.

Sintomas na fase aguda	Total n (%)	Síndrome pós-COVID-19		Valor de p **	Sintomas			Valor de p **
		Não n (%)	Sim n (%)		Nenhum n (%)	1 ou 2 n (%)	3 ou mais n (%)	
Geral	160 (100,0)	50 (31,3)	110 (68,7)		50 (31,3)	97 (60,6)	13 (8,1)	
Tosse				0,02				0,04
Não	40 (25,0)	16 (40,0)	24 (60,0)		16 (40,0)	22 (55,0)	2 (5,0)	
Sim	120 (75,0)	34 (28,3)	86 (71,6)		34 (28,3)	75 (62,5)	11 (9,2)	
Febre				0,03				0,04
Não	46 (28,7)	20 (43,5)	26 (56,5)		20 (43,5)	25 (54,3)	1 (2,2)	
Sim	114 (71,2)	30 (26,3)	84 (73,7)		30 (26,3)	72 (63,2)	12 (10,5)	
Dispneia				0,07				0,18
Não	70 (43,7)	27 (38,6)	43 (61,4)		27 (38,6)	37 (52,8)	6 (8,6)	
Sim	90 (56,2)	23 (25,6)	67 (74,4)		23 (25,5)	60 (66,7)	7 (7,8)	
Dor no corpo				0,56				0,60
Não	81 (50,6)	27 (33,3)	54 (66,7)		27 (33,3)	49 (60,5)	5 (6,2)	
Sim	79 (49,4)	23 (29,1)	56 (70,9)		23 (29,1)	48 (60,7)	8 (10,1)	
Cansaço/Fadiga				0,02				0,03
Não	87 (54,4)	34 (39,1)	53 (60,9)		34 (39,1)	45 (51,7)	8 (9,2)	
Sim	73 (45,6)	16 (21,9)	57 (78,1)		16 (21,9)	52 (71,2)	5 (6,8)	
Dor de cabeça				0,52				0,66
Não	113 (70,6)	37 (32,7)	76 (67,3)		37 (32,7)	68 (60,2)	8 (7,1)	
Sim	47 (29,4)	13 (27,6)	34 (72,4)		13 (27,6)	29 (61,7)	5 (10,6)	
Alteração do paladar				0,97				0,83
Não	125 (78,1)	39 (31,2)	86 (68,8)		39 (31,2)	75 (60,0)	11 (8,8)	
Sim	35 (21,8)	11 (31,4)	24 (68,6)		11 (31,4)	22 (62,8)	2 (5,7)	
Dor de garganta				0,43				0,45
Não	139 (86,8)	45 (32,4)	94 (67,6)		45 (32,4)	84 (60,4)	10 (7,2)	
Sim	21 (13,1)	5 (23,8)	16 (76,2)		5 (23,8)	13 (61,9)	3 (14,3)	
Coriza				0,37				0,65
Não	137 (85,6)	41 (29,9)	96 (70,1)		41 (29,9)	85 (62,1)	11 (8,0)	
Sim	23 (14,3)	9 (39,1)	14 (60,9)		9 (39,1)	12 (52,1)	2 (8,7)	
Alteração do olfato				0,46				0,68
Não	139 (86,8)	42 (30,2)	97 (69,8)		42 (30,2)	85 (61,1)	12 (8,6)	
Sim	21 (13,1)	8 (38,1)	13 (61,9)		8 (38,1)	12 (27,1)	1 (4,8)	

* Presença de um ou mais sintomas após seis meses da alta hospitalar por COVID-19;

** Qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Discussão

Os resultados deste estudo revelaram que 88,4% e 67,5% dos pacientes que se recuperaram da fase aguda da COVID-19 ainda apresentavam pelo menos um sintoma aos 6 e 12 meses, respectivamente, e mais de 30% apresentavam três ou mais sintomas da doença nos dois momentos da entrevista, sendo fadiga, dispneia, dor nas articulações, perda de cabelo e ansiedade os mais frequentes. Foi mais elevada a prevalência de síndrome pós-COVID-19 entre os de maior faixa etária, com comorbidades e menor renda *per capita*. Os resultados destacaram que a síndrome pós-COVID-19 foi maior entre os pacientes que apresentaram maior gravidade na fase aguda, considerando o tempo de internação e necessidade de internação em UTI.

A prevalência da síndrome pós-COVID-19 entre 6 e 12 meses após a recuperação da fase aguda tem variado entre 61% e 87% na literatura internacional ¹³ e nacional ²⁰, sendo semelhante ao verificado neste estudo. No Brasil, ainda são poucos os estudos que avaliaram a presença de sintomas persistentes da COVID-19 ^{20,21,22,23}, sendo este o primeiro estudo realizado em Mato Grosso, estado que se destacou pela elevada taxa acumulada de mortalidade por COVID-19, estando em segundo lugar entre as Unidades Federativas do país ¹.

A frequência dos sintomas em nosso estudo foi superior aos achados de um estudo prospectivo nacional com pacientes hospitalizados, em que 61% apresentaram pelo menos um sintoma após seis meses, sendo os mais frequentes fadiga e perda de memória ²⁰. Esse resultado pode ser explicado porque, em nosso estudo, 83,2% dos entrevistados não se consideram recuperados da COVID-19.

Apesar de, após seis meses, não ter sido verificada diferença significativa na proporção de pacientes com síndrome pós-COVID-19 segundo o sexo, aos 12 meses foi maior a proporção de mulheres com três ou mais sintomas, quando comparada aos homens. Esse resultado assemelha-se ao verificado em uma coorte na Região Amazônica que identificou o sexo feminino, etnia/cor não branca e IMC elevado como preditores independentes de maior número de sintomas na síndrome pós-COVID-19 ²². Outros estudos também verificaram isso ^{11,13,23}.

A maior prevalência de síndrome pós-COVID-19 entre os indivíduos de maior faixa etária, menor renda e que não estavam trabalhando após seis meses da alta foi consistente ao verificado em estudos realizados em outros países ¹³ e no Brasil sobre a temática ²⁰. Ademais, os impactos nas funções físicas e cognitivas nos indivíduos com síndrome pós-COVID-19 podem dificultar o retorno ao trabalho e, conseqüentemente, impactar diretamente na renda familiar ²⁰. Essa diferença em relação ao trabalho atual não se manteve na avaliação após 12 meses após a alta hospitalar, o que pode ser explicado pelo período do tempo desde a alta até a entrevista e, logo, a diminuição dos sintomas persistentes entre os pacientes. Além disso, houve avanço no contexto de reabertura econômica no país ²⁴.

É importante considerar que a síndrome pós-COVID-19 vem afetando desproporcionalmente grupos sociais, e possíveis fatores sociais, econômicos, ambientais e políticos antecedentes à pandemia contribuíram para as disparidades em saúde ²⁵. Assim, a desigualdade age como “amplificador de ameaças”, interagindo com a síndrome pós-COVID-19 de forma a intensificar a vulnerabilidade da sociedade como um todo ²⁵.

Em relação à comorbidades, estudos prospectivos correlacionam comorbidades pré-existentes com a síndrome pós-COVID-19, como a hipertensão arterial, doença cardiovascular, lesão cardíaca aguda e diabetes mellitus ^{5,26}, dados consistentes aos achados deste estudo. Tal relação pode estar relacionada ao fato da infecção por SARS-CoV-2 poder causar a liberação excessiva de citocinas (pró-inflamatórias, pró-fibróticas e regulatórias da resposta imune), o que resulta em exacerbação dos mecanismos inflamatórios. Além disso, a infecção direta do vírus na célula endotelial e sua conseqüente disfunção estão entre as explicações da maior ocorrência de casos mais graves e síndrome pós-COVID-19 entre pacientes com comorbidades relacionadas aos vasos sanguíneos ²⁷. Ainda, tem sido observado que pacientes internados com COVID-19 podem apresentar agravamento das comorbidades pré-infecção, como piora na hipertensão arterial e diabetes mellitus ⁵.

Como esperado, a presença de sintomas após 6 e 12 meses foi maior entre pacientes que permaneceram mais tempo internados, o que pode refletir maior gravidade da doença na fase aguda. Estudos explorados na literatura mostraram risco maior de sintomas de longo prazo em pacientes que necessitam de internação em UTI e/ou suporte ventilatório do que em pacientes não graves em termos de *status* de infecção aguda ^{28,29}. Recente estudo realizado no Brasil verificou maior frequência de sintomas persistentes entre pacientes que foram classificados como críticos na fase aguda, quando comparados aos de nível leve e moderado ²¹.

Entre os sintomas persistentes nos indivíduos analisados, os sintomas musculares e neuropsiquiátricos foram mais frequentes, especificamente fadiga e dispneia, e se mostraram semelhantes a outros estudos ^{5,28,30}, e podem estar associadas a um retorno ao serviço de saúde ³¹. Uma possível explicação para esses sintomas seria a persistência de áreas pulmonares residuais fibróticas, resultado de um estágio de organização ineficaz após a resposta inflamatória aguda inicial da doença ³².

A pandemia impactou a saúde mental de pessoas infectadas e não infectadas ³³. Os sobreviventes da COVID-19 têm elevado risco de desfechos psiquiátricos, como ansiedade e depressão ³⁴, sendo observado que a frequência de sintomas depressivos após mais de 12 semanas da infecção por

SARS-CoV-2 varia de 11% a 28%³⁵. Foi constatado, neste estudo, que 55,3% dos pacientes apresentavam condições neuropsiquiátricas aos seis meses, e 30,6% aos 12 meses, sendo que 14,2% dos pacientes relataram ter ansiedade e 2,1% depressão aos seis meses e, aos 12 meses, 8,1% relataram ansiedade e 1,2% depressão. Os sintomas depressivos podem ser pelo menos parcialmente explicados pela exacerbação dos mecanismos inflamatórios previamente mencionados, uma vez que há evidência existente sobre a associação entre inflamação e depressão e da observação de que a sintomatologia depressiva na síndrome pós-COVID-19 é proporcional à inflamação sistêmica medida na fase aguda infecção³⁵. Além disso, os sintomas psicológicos podem ser causados por um efeito indireto da infecção pelo vírus, como o medo de morrer pela doença, contato social reduzido, solidão, recuperação incompleta da saúde física e perda de emprego³⁴.

Ainda entre os sintomas neuropsiquiátricos, problemas de memória estão entre os referidos³⁶. Destaca-se que os indivíduos que se recuperaram da COVID-19 têm desempenho pior em testes cognitivos em vários domínios do que seria esperado. Esse déficit é proporcional à gravidade dos sintomas e é mais frequente entre aqueles que passaram por tratamento hospitalar³⁶. Ademais, o déficit de memória após infecção pelo SARS-CoV-2 possivelmente não tem relação a um dano exclusivamente neurológico, mas pode estar associado a distúrbios psiquiátricos e ao agravamento de dificuldades cognitivas pré-existentes. É importante que mais pesquisas sejam realizadas para compreender a gama de distúrbios neurológicos associados à COVID-19 e suas manifestações cognitivas^{36,37}.

Deve ser destacado o fato de o problema de perda do cabelo estar entre os principais sintomas relatados aos 6 e 12 meses após a alta, sobressaindo-se entre os sintomas dermatológicos da síndrome pós-COVID-19 elencados na literatura¹⁸, sendo possivelmente explicada por sua patogênese, curso clínico e tratamento^{32,38}. Estudo de Saceda-Corralo et al.³⁹ identificou que a perda de cabelo pode ser uma seqüela dos sobreviventes da COVID-19, observada quase exclusivamente em mulheres, o que vai ao encontro com os nossos achados, quando comparado aos homens. O resultado do estudo de Zeng et al.⁴⁰ indicou que as mulheres desenvolvem respostas humorais e celulares mais fortes ao COVID-19, o que pode perpetuar as manifestações dos sintomas e desencadear seqüelas como a queda de cabelo. A perda de cabelo maior entre as mulheres também pode ser explicada pelas mudanças hormonais e estados de estresse que podem ser causados pela doença⁴¹.

Os resultados apresentados chamam a atenção para a maior proporção de síndrome pós-COVID-19 entre os pacientes que tiveram sintomas como tosse, febre e dor no corpo na fase aguda da doença, o que pode ser explicado pela relação desses sintomas com a gravidade da doença. Tais resultados estão em concordância com os achados na literatura, a exemplo de estudos anteriores que identificaram que a gravidade da doença na fase aguda estava associada à persistência de sintomas como a fadiga, dispnéia, fraqueza muscular e estresse^{28,42}.

Embora febre seja um sintoma comum na fase aguda, parece melhorar com o tempo e não tem sido observada entre os principais sintomas após a recuperação. Em estudo de metanálise sobre os sintomas prolongados em sobreviventes da COVID-19, foram encontradas maiores frequências de fadiga, dispnéia, tosse, dor no corpo, depressão, ansiedade, perda de memória e insônia em um ano de acompanhamento. A febre não apareceu entre os sintomas persistentes^{13,43}.

Neste estudo, menos da metade dos pacientes avaliados tinha completado o esquema vacinal antes da internação, não havendo diferença significativa da proporção de sintomas persistentes de acordo com as doses da vacina. Entretanto, deve-se considerar o importante papel da vacinação na redução significativa do número de infecções, reinfecções e casos graves⁴⁴. O fato de este estudo ter analisado apenas pacientes que necessitaram de internação e de não ter sido avaliada a data da última dose em relação à data da internação pode ter dificultado a análise dessa informação, uma vez que evidências vêm tentando explicar a relação da menor probabilidade de sintomas prolongados entre os que foram imunizados^{16,45}.

Entre as limitações deste estudo, além da mencionada acima, devem ser destacadas: a amostragem por conveniência, que impede a generalização dos achados, e a não avaliação da síndrome pós-COVID-19 diferenciando as variantes do vírus. Deve-se considerar, também, a definição da síndrome pós-COVID-19 adotada, sendo considerada a partir do relato do entrevistado pela presença de um ou mais sintomas na lista de 24 sintomas considerados no questionário, aos 6 e 12 meses após a alta hospitalar, de acordo com outros estudos observacionais realizados^{5,9}. Ou seja, não foi adotada a definição estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) publicada em outubro de 2021,

na qual a síndrome pós-COVID-19 é caracterizada pela presença de sintomas após três meses da fase aguda e com duração mínima de dois meses, não sendo explicado por diagnóstico alternativo. Entretanto, a OMS reconhece a estimativa de que 15,1% dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 apresentam sintomas persistentes após 12 meses do início da infecção, além dos principais sintomas incluírem fadiga, dispneia e problemas cognitivos, como o verificado neste estudo ⁴⁶. Adicionalmente, considerando a variedade de sintomas da síndrome pós-COVID-19 mencionados na literatura, a lista com 24 sintomas considerada no questionário pode ter sido uma limitação, já que mais de 200 sintomas têm sido identificados, com impacto em múltiplos órgãos ⁴⁶. Além disso, não se pode ignorar o possível viés de memória para algumas perguntas retrospectivas e sobre os sintomas presentes na fase aguda durante a admissão hospitalar.

Estudos futuros com representatividade amostral e identificação de linhagem do vírus podem contribuir para o conhecimento sobre a síndrome pós-COVID-19 e como a pandemia de COVID-19 evoluiu ao longo do tempo.

Nossos resultados sugerem que elevada proporção de pacientes pode apresentar síndrome pós-COVID-19 em até um ano após hospitalização, sendo mais frequente entre os de maior faixa etária, com comorbidades, menor renda familiar *per capita* e que não estavam trabalhando, bem como aqueles que tiveram casos mais graves da COVID-19 na fase aguda. Acredita-se que o estudo pode contribuir com informações sobre a prevalência dos sintomas persistentes. É necessário avaliar amplamente a atenção primária sobre os efeitos a longo prazo e seu impacto na qualidade de vida e, se possível, direcionar os pacientes que vierem a necessitar dos serviços de alta complexidade.

Colaboradores

R. P. S. Rocha contribuiu com a concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica; e aprovou a versão final. A. C. S. Andrade contribuiu com a interpretação dos dados, redação e revisão crítica; e aprovou a versão final. F. N. Melanda contribuiu com a interpretação dos dados, redação e revisão crítica; e aprovou a versão final. A. P. Muraro contribuiu com a concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica; e aprovou a versão final.

Informações adicionais

ORCID: Roseany Patricia Silva Rocha (0000-0002-2295-5321); Amanda Cristina de Souza Andrade (0000-0002-3366-4423); Francine Nesello Melanda (0000-0002-5692-0215); Ana Paula Muraro (0000-0001-6237-1673).

Conflito de interesses

Os autores declaram que não há nenhum conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros.

Referências

1. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Doença pelo Novo Coronavírus COVID-19 2021; (86). https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_86-final_29out.pdf.
2. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. <https://covid19.who.int/> (accessed on 23/Jan/2023).
3. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19: versão 3. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
4. Ministério da Saúde. Painel interativo COVID-19. <https://covid.saude.gov.br/> (accessed on 09/Jan/2023).
5. Kim Y, Ha B, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis* 2022; 22:93-127.
6. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front Immunol* 2021; 12:686029.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID or post-COVID conditions. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html#:~:text=People%20with%20post%2DCOVID%20conditions%20\(or%20long%20COVID\)%20may,away%20or%20come%20back%20again](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html#:~:text=People%20with%20post%2DCOVID%20conditions%20(or%20long%20COVID)%20may,away%20or%20come%20back%20again) (accessed on 23/Jan/2023).
8. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed on 23/Jan/2023).
9. Baig AM. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long COVID and COVID long haulers. *J Med Virol* 2021; 93:2555-6.
10. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post COVID-19 condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis* 2022; 16:136.
11. Freire MP, Oliveira MS, Magri MMC, Tavares BM, Marinho I, Nastro ACSS, et al. Frequency and factors associated with hospital readmission after COVID-19 hospitalization: the importance of post-COVID diarrhea. *Clinics (Sao Paulo)* 2022; 77:100061.
12. Gamberini L, Mazzoli CA, Gordini G, Prediletto I, Sintonen H, Scaramuzza G, et al. Health-related quality of life profiles, trajectories, persistent symptoms and pulmonary function one year after ICU discharge in invasively ventilated COVID-19 patients, a prospective follow-up study. *Respir Med* 2021; 189:106665.
13. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms. *Pathogens* 2022; 19:2-269.
14. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto ICHC, Sanchez MN, Santos LMP. Covid-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020-2022. *Rev Saúde Pública* 2022; 56:105.
15. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevilla J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:939-49.
16. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022; 399:2263-4.
17. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO Obesity Technical Report Series, 284).
18. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27:601-15.
19. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez MJ, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect* 2021; 82:378-83.
20. Lapa J, Rosa D, Mendes JPL, Deusdará R, Romero GAS. Prevalence and associated factors of post-COVID-19 syndrome in a Brazilian cohort after 3 and 6 months of hospital discharge. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 2:848.
21. Bonifácio LP, Csizmar VNF, Barbosa-Júnior F, Pereira APS, Koenigkam-Santos M, Wada DT, et al. Long-term symptoms among COVID-19 survivors in prospective cohort study, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2022; 28:730-3.
22. Silva KM, Freitas DCA, Medeiros SS, Miranda LVA, Carmo JBM, Silva RG, et al. Prevalence and predictors of COVID-19 long-term symptoms: a cohort study from the Amazon Basin. *Am J Trop Med Hyg* 2023; 26:220362.
23. Talhari C, Criado PR, Castro CCS, Ianhez M, Ramos PM, Miot HA. Prevalence of and risk factors for post-COVID: results from a survey of 6,958 patients from Brazil. *An Acad Bras Ciênc* 2023; 95:e20220143.
24. Buonsenso D, Gualano MR, Rossi MF, Gris AV, Sisti LG, Borrelli I, et al. Post-acute COVID-19 sequelae in a working population at one year follow-up: a wide range of impacts from an Italian sample. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19:11093.
25. Goldin I, Muggah R. Viral inequality. *Project Syndicate* 2020; 27 mar. <https://www.project-syndicate.org/onpoint/viral-inequality-by-ian-goldin-and-robert-muggah-2020-03>.
26. Zhu Z, Wang M, Lin W, Cai Q, Zhang L, Chen D, et al. Cardiac biomarkers, cardiac injury, and comorbidities associated with serious illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Immun Inflamm Dis* 2021; 9:1071-100.
27. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 54:62-75.
28. Huang L, Qun Y, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398:747-58.
29. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B, et al. Symptoms and health outcomes among survivors of COVID-19 infection 1 year after discharge from hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2127403.
30. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 6:100122.

31. Günster C, Busse R, Spoden M, Rombey T, Schillinger G, Hoffmann W, et al. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: a nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS One* 2021; 16:e0255427.
32. Duarte AR, Izquierdo MR, Fernández de Alba IG, Contreras MP, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after Covid-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow up study. *BMC Med* 2021; 19:129.
33. Rogers JP, Chesney E, Oliver D. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7:611-27.
34. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021; 594:259-64.
35. Renaud-Charest O, Lui LM, Eskander S, Ceban F, Ho R, Di Vincenzo JD, et al. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2021; 144:129-37.
36. Duarte Junior SS, Guarnier GFF, Cardoso IBR, Felicio FC, Pereira JS, Silva ACS, et al. Recuperação de déficit de memória pós-COVID-19: uma revisão. *Revista de Ciências Biológicas e da Saúde* 2021; 4(3). https://unig.net.com.br/wp-content/uploads/10_RECUPERACAO-DE-DEFICIT-DE-MEMORIA-POS-COVID-19.pdf.
37. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021; 46:39-48.
38. Nguyen BS, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAAD Int* 2022; 7:67-77.
39. Saceda-Corralo D, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones OM, Ortega-Quijano D, Fernández-Nieto D, Jiménez-Cauhe J, et al. Association of inflammation with progression of hair loss in women with frontal fibrosing alopecia. *JAMA Dermatol* 2020; 156:700-2.
40. Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu L, Li J, et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol* 2020; 92:2050-4.
41. Banka N, Mubki T, Bunagan MJK, McElwee K, Shapiro J. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol* 2014; 53:1324-30.
42. Ioannou GN, Baraff A, Fox A, Shahoumian T, Hickok A, O'Hare AM, et al. Rates and factors associated with documentation of diagnostic codes for long COVID in the national veterans affairs health care system. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2224359.
43. Shang YF, Liu T, Yu JN, Xu XR, Zahid KR, Wei YC, et al. Half-year follow-up of patients recovering from severe COVID-19: analysis of symptoms and their risk factors. *J Intern Med* 2021; 290:444-50.
44. World Health Organization. Update on Omicron. <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron> (accessed on 23/Jan/2023).
45. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 53:23-4.
46. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21:133-46.

Abstract

Post-COVID-19 syndrome involves a variety of symptoms that last more than 12 weeks after COVID diagnosis. This study aimed to analyze post-COVID-19 syndrome among hospitalized COVID-19 patients 6 and 12 months after hospital discharge. This is an ambidirectional cohort study conducted with individuals who were discharged from three main hospitals in the capital of Mato Grosso State, Brazil, between October and December 2021 and January and March 2022. After data collection from medical records, the individuals were interviewed by telephone 6 and 12 months after hospital discharge, when they were asked about the presence of ongoing or new symptoms and when symptom frequency was evaluated according to sociodemographic and economic characteristics hospitalization, and health conditions. Of all 277 medical records evaluated, 259 patients were eligible to participate in the study, 190 patients six months after discharge and 160 patients 12 months after hospital discharge. At six months, 59% were female patients, 40% were aged 60 years or older, and 87.4% reported at least one symptom. At 12 months, 58.7% were female patients, 37.5% were aged 30 to 49 years, and 67.5% reported at least one symptom. Fatigue was the most common symptom 6 and 12 months after hospital discharge (55.3% and 40.6%, respectively), followed by memory problems (36.8%; 20%), and hair loss (26.8%; 11.2%). The prevalence of post-COVID-19 syndrome was higher among patients of older age, lower income, with hypertension, diabetes, and more severe infection during hospitalization. The risk factors for post-COVID-19 syndrome help understand the long-term effects and the importance of monitoring after the acute phase of the disease.

COVID-19; Post-Acute COVID-19 Syndrome; Hospitals

Resumen

El síndrome post-COVID-19 es un término utilizado para describir un conjunto diversificado de síntomas que persisten durante más de 12 semanas de la infección diagnosticada. El objetivo fue analizar el síndrome post-COVID-19 entre hospitalizados por COVID-19 tras 6 y 12 meses del alta hospitalaria. Se trata de un estudio de cohorte ambidireccional, realizado con individuos que fueron dados de alta en tres de los principales hospitales de la capital de Mato Grosso, Brasil, entre octubre y diciembre de 2021 y enero y marzo de 2022. Tras recolectar los datos en registros médicos, se entrevistaron los individuos por teléfono tras 6 y 12 meses del alta hospitalaria, cuestionándoles sobre la presencia de síntomas persistentes o nuevos y evaluando su frecuencia conforme las características sociodemográficas, económicas, relacionadas con la hospitalización y condiciones de salud. De los 277 registros médicos evaluados, se eligieron 259 pacientes para el estudio, 190 a los 6 meses y 160 tras 12 meses del alta hospitalaria. A los 6 meses, el 59% eran mujeres, el 40% tenían 60 años o más y el 87,4% refirieron la presencia de al menos un síntoma. A los 12 meses, el 58,7% eran mujeres, el 37,5% tenían entre 30 y 49 años y el 67,5% refirieron la presencia de al menos un síntoma. La fatiga fue el síntoma más común tras 6 y 12 meses del alta hospitalaria (el 55,3% y el 40,6%, respectivamente), seguido de los problemas de memoria (el 36,8% y el 20%) y caída del pelo (el 26,8% y el 11,2%). La prevalencia de síndrome post-COVID-19 fue más alta entre los individuos de mayor edad, menor renta, hipertensos, diabéticos y con mayor gravedad durante la hospitalización. Los factores de riesgo del síndrome post-COVID-19 contribuyen para la comprensión de los efectos a largo plazo y de la importancia del seguimiento tras la fase aguda de la enfermedad.

COVID-19; Síndrome Post Agudo de COVID-19; Hospitales

Recebido em 16/Fev/2023

Versão final rerepresentada em 22/Jul/2023

Aprovado em 05/Out/2023