Universidade de Brasília – UnB
FCTE – Campus UnB Gama: Faculdade de Ciências e Tecnologias em Engenharia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

Prevalência de alterações pulmonares na Síndrome pós-covid-19: Revisão sistemática de estudos observacionais após quadro moderado a crítico de covid-19

Tatiane Peroba Araújo

Orientador: Dr^a. Glécia Virgolino da Silva Luz

UnB – Universidade de Brasília

FCTE – Campus UnB Gama:
Faculdade de Ciências e Tecnologias em Engenharia

Prevalência de alterações pulmonares na Síndrome pós-covid-19: Revisão sistemática de estudos observacionais após quadro moderado a crítico de covid-19

Tatiane Peroba Araújo

Orientador: Dr^A. Glécia Virgolino da Silva Luz

Dissertação de Mestrado em
Engenharia Biomédica

Publicação: 198A/2025

Brasília/DF, Fevereiro de 2025

UnB – Universidade de Brasília
FCTE – Campus UnB Gama:
Faculdade de Ciências e Tecnologias em Engenharia
Programa de Pós-Graduação

Prevalência de alterações pulmonares na Síndrome pós-covid-19: Revisão sistemática de estudos observacionais após quadro moderado a crítico de covid-19

Tatiane Peroba Araújo

Dissertação de mestrado submetida ao programa de pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de mestre em Engenharia Biomédica

Aprovada por:

Dr^{a}. Glécia Virgolino da Silva Luz

(Orientador)

Dr. Cristiano Jacques Miosso

(Examinador interno)

Dr^{a}. Maria da Conceição Pereira Fonseca

(Examinador externo)

Brasília/DF, Fevereiro de 2025

Ficha Catalográfica

Araújo, Tatiane Peroba
Prevalência de alterações pulmonares na Síndrome pós-covid-19: Revisão sistemática de estudos observacionais após quadro moderado a crítico de covid-19
232p. (FCTE/UnB, Mestrado em Engenharia Biomédica, 2025).
Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, UnB Faculdade de Ciências e Tecnologias em Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

1. Covid-19	2. Tomografia
3. Fibrose pulmonar	4. Fator de risco
I. FGA UnB/UnB.	II. Título (série)

Referência

Araújo, Tatiane Peroba (2025). Prevalência de alterações pulmonares na Síndrome pós-covid-19: Revisão sistemática de estudos observacionais após quadro moderado a crítico de covid-19. Dissertação de mestrado em engenharia biomédica, Publicação 198A/2025, Programa de Pós-Graduação, Faculdade de Ciências e Tecnologias em Engenharia, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 232p.

Cessão de Direitos

Autor: Tatiane Peroba Araújo

Título: Prevalência de alterações pulmonares na Síndrome pós-covid-19: Revisão sistemática de estudos observacionais após quadro moderado a crítico de covid-19

Grau: Mestre

Ano: 2025

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

---

tatianeperoba@gmail.com

Brasília, DF – Brasil

"Eis que estou contigo, e te guardarei por onde quer que fores...
Ne timeas, quia Ego tecum sum."
Gênesis 28:15; Isaías 41:10

Agradecimentos

A Deus, meu refúgio e minha fortaleza.

Aos meus pais, meus fundamentos.

Ao esposo, meu amparo e aconchego.

Aos filhos, minha vontade de ser melhor.

À "profa" Glécia, pela sabedoria didática.

A todos os queridos, pelo belo incentivo.

À Teresa, por mostrar que é possível.

E a mim mesma, por não desistir...

Resumo

A covid 19 é uma infecção respiratória causada pelo vírus *sars-cov 2*. Após a fase aguda, uma parcela dos pacientes pode permanecer sintomática ou reapresentar sintomas diversos por mais de 3 meses, caracterizando síndrome pós-covid 19. Exames médicos complementares auxiliam no manejo clínico desses pacientes. Tomografia computadorizada do tórax e testes de função pulmonar são utilizados para esse fim. Pesquisas primárias foram desenvolvidas para estudar alterações residuais nesses exames em adultos com síndrome pós-covid 19. O enfoque desta revisão sistemática de estudos observacionais foi sumarizar as evidências científicas quanto à presença de alterações pulmonares na covid longa após quadro agudo moderado a crítico, respondendo sobre (1)a prevalência das lesões residuais em tomografia de tórax; (2)a prevalência de função pulmonar reduzida; (3)a relação entre a gravidade da fase aguda e a persistência das lesões; e sobre (4) as características demográficas na população acometida. O acrônimo PECO orientou a formulação das perguntas de pesquisa, incluindo como desfecho a presença de alterações pulmonares residuais (tomográficas e por redução na capacidade de difusão pulmonar - DLco). Os critérios do Protocolo PRISMA 2020 *statement* foram seguidos e o número de registro no PROSPERO é CRD42024572100.

Após busca estruturada em 14 bases de dados, incluindo protocolos de pesquisa e literatura cinzenta, foram selecionados 44 estudos publicados entre janeiro de 2020 e janeiro de 2024. Foram acompanhados 6994 participantes (59% homens) nos marcos temporais 3, 6 ou 12 meses após o diagnóstico de covid 19. A heterogeneidade dos resultados foi considerada alta, sugerindo cautela na interpretação dos dados. Metanálise dos dados estimou que a prevalência média de alterações tomográficas agrupadas foi de 69% (60–78%) aos 3 meses; 62% (52–71,5%) aos 6 meses; e de 54% (40–67,5%) aos 12 meses. Sobre a redução na capacidade de difusão pulmonar, foi observada prevalência de 43% (IC 95% 35–52%) aos 3 meses; 39% (26–51,5%) aos 6 meses; e 38% (29–48%) aos 12 meses. A prevalência estimada de lesões tomográficas indicativas de fibrose pulmonar foi de 22% (IC de 95% 13–30) aos 3 meses, não demonstrando redução significativa até os 12 meses (24%; [10–38%]), teste de Wilcoxon p= 0,008. Houve correlação entre a gravidade da doença aguda e (1) presença de lesões fibróticas na tomografia de 3 meses; e (2) deficiência na capacidade de difusão pulmonar aos 3 meses. A presença de alterações fibróticas na tomografia de 3 meses mostrou correlação com sua persistência aos 6 meses (($\rho_s = 0,833$; p = 0,001) e aos 12 meses (($\rho_s = 0,952$; p < 0,000). Houve correlação positiva forte (1) entre a presença de deficiência na capacidade de difusão pulmonar/DLco aos 3 meses e sua persistência aos 12 meses (($\rho_s = 0,733$; p = 0,025); e (2) entre a presença de alguma alteração na tomografia de 6 meses e sua persistência aos 12 meses (($\rho_s = 0,700$; p = 0,036).

Palavras-chave: covid 19; covid longo; síndrome pós-covid-19; tomografia; fibrose pulmonar; doença pulmonar crônica.

1 Abstract

Abstract

COVID-19 is a respiratory infection caused by the *SARS-COV 2* virus. After the acute phase, some patients may remain symptomatic or re-present various symptoms for more than 3 months, characterizing post-COVID-19 syndrome. Complementary medical examinations assist in the clinical management of these patients. Chest computed tomography and pulmonary function tests are used for this purpose. Primary research was developed to study residual alterations in these exams in adults with post-COVID-19 syndrome. The focus of this systematic review of observational studies was to summarize the scientific evidence regarding the presence of pulmonary alterations in long COVID after a moderate to critical acute condition, answering questions about (1) the prevalence of residual lesions on chest tomography; (2) the prevalence of reduced lung function; (3) the relationship between the severity of the acute phase and the persistence of lesions; and (4) the demographic characteristics of the affected population. The acronym PECO guided the formulation of the research questions, including as an outcome the presence of residual lung changes (tomographic and due to reduced lung diffusion capacity - DLco). The criteria of the PRISMA 2020 Protocol *statement* were followed and the registration number in PROSPERO is CRD42024572100.

After a structured search in 14 databases, including research protocols and gray literature, 44 studies published between January 2020 and January 2024 were selected. A total of 6994 participants (59% men) were followed at time points 3, 6, or 12 months after the diagnosis of COVID-19. The heterogeneity of the results was considered high, suggesting caution in interpreting the data. Meta-analysis of the data estimated that the mean prevalence of grouped tomographic alterations was 69% (60–78%) at 3 months; 62% (52–71.5%) at 6 months; and 54% (40–67.5%) at 12 months. Regarding the reduction in lung diffusion capacity, a prevalence of 43% (95% CI 35–52%) was observed at 3 months; 39% (26–51.5%) at 6 months; and 38% (29–48%) at 12 months. The estimated prevalence of tomographic lesions indicative of pulmonary fibrosis was 22% (95% CI 13–30) at 3 months, showing no significant reduction until 12 months (24%; [10–38%]), Wilcoxon test p=0.008. There was a correlation between the severity of the acute disease and (1)

presence of fibrotic lesions on the 3-month tomography scan; and (2) deficiency in the lung diffusion capacity at 3 months. The presence of fibrotic changes on the 3-month tomography showed a correlation with their persistence at 6 months ((\$\rho_s = 0.833$; p = 0.001) and at 12 months ((\$\rho_s = 0.952$; p < 0.000). There was a strong positive correlation (1) between the presence of deficiency in pulmonary diffusion capacity/DLco at 3 months and its persistence at 12 months ((\$\rho_s = 0.733$; p = 0.025); and (2) between the presence of some change on the 6-month tomography and its persistence at 12 months ((\$\rho_s = 0.700$; p = 0.036).

Keywords: covid 19; long covid; post-covid-19 syndrome; tomography; lung fibrosis; chronic lung disease.

Sumário

1 Abstract **viii**

2 Introdução **1**

2.1 A síndrome pós-covid 19 2

2.2 Algumas das contribuições da literatura científica até então 3

2.3 Contribuição proposta nesta pesquisa 4

2.4 Objetivos 6

2.4.1 Objetivo Principal 6

2.4.2 Objetivos Específicos 6

3 Fundamentação Teórica **8**

3.1 Sobre o vírus 12

3.2 Sobre a doença aguda 14

3.2.1 Síndrome Respiratória Aguda Grave - SARS 18

3.2.2 Alguns aspectos clínicos que potencializam o quadro agudo 21

3.3 Covid longa 22

3.4 Alterações pulmonares residuais 23

3.5 Prognósticos e Complicações 24

3.6 Métodos de avaliação pulmonar 26

3.6.1 Testes de função pulmonar 26

3.6.2 Análise do pulmão por imagens 29

3.6.3 Inteligência Artificial 39

3.7 Definição do problema científico 41

4 Materiais e Métodos **44**

4.1 Desenho do estudo 45
4.2 Seleção dos artigos primários 46
4.3 Estruturação das perguntas de pesquisa, hipóteses e testes estatísticos . . 47
4.3.1 Pergunta de pesquisa 1 47
4.3.2 Pergunta de pesquisa 2 48
4.3.3 Pergunta de pesquisa 3 48
4.4 Registro do protocolo de pesquisa 49
4.5 Bases de dados pesquisadas e estratégia de busca 49
4.6 Extração e análise dos dados 51
4.6.1 Definição operacional das variáveis 51
4.6.2 Análise estatística 52

5 Apresentação dos resultados 56

5.1 Análise descritiva da amostra 58
5.1.1 Características gerais dos estudos primários 58
5.1.2 Dados demográficos da população incluída nos estudos primários . 63
5.1.3 Desfecho qualidade de vida referida 76
5.1.4 Desfecho avaliação da função pulmonar 78
5.1.5 Desfecho avaliação da alterações pulmonares visualizadas por tomografia computadorizada 89
5.1.6 Avaliação pulmonar por tomografia e por testes de função pulmonar: visão geral 95
5.2 Metanálise e influência de viés de publicação 98
5.2.1 Acompanhamento da função pulmonar 99
5.2.2 Acompanhamento das alterações tomográficas persistentes: lesões agrupadas 108
5.2.3 Acompanhamento das alterações tomográficas persistentes: lesões indicativas de fibrose pulmonar 117
5.3 Correlação entre as variáveis 126
5.3.1 Correlação entre gravidade da covid 19 aguda e persistência de lesões pulmonares 129

5.3.2 Correlação entre redução na difusão pulmonar persistente ao longo dos meses . . . 131

5.3.3 Correlação entre persistência de lesões tomográficas ao longo dos meses . . . 132

5.3.4 Correlação entre persistência de lesões tomográficas e redução da difusão pulmonar ao longo dos meses . . . 133

5.4 Taxa de redução das lesões: achado adicional . . . 134

6 Análise e Discussão dos resultados 138

6.1 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos . . . 138

6.2 Resumo geral dos resultados . . . 138

6.2.1 Características dos participantes: . . . 140

6.2.2 Sobre função pulmonar: . . . 140

6.2.3 Sobre o aspecto tomográfico dos pulmões: . . . 141

6.2.4 Sobre a suspeita de fibrose pulmonar: . . . 143

6.2.5 Estimativa de efeito: prevalência combinada por metanálise das alterações tomográficas agrupadas. . . . 143

6.2.6 Estimativa de efeito: prevalência combinada por metanálise das alterações tomográficas indicativas de fibrose pulmonar. . . . 144

6.2.7 Estimativa de efeito: prevalência combinada por metanálise da difusão pulmonar comprometida. . . . 145

6.2.8 Correlação entre desfechos: . . . 146

6.2.9 Respondendo as perguntas de pesquisa . . . 146

6.3 Comparação dos resultados com a literatura disponível . . . 148

6.4 Limitações do estudo . . . 150

7 Conclusão 152

Lista de Referências 154

Apêndice A 171

Apêndice B 184

Apêndice C **189**

Apêndice D **193**

Apêndice E **197**

Apêndice F **202**

Lista de Tabelas

3.1 Critérios de gravidade da covid 19 (Diretriz NICE). 16

3.2 Variáveis espirométricas 28

3.3 Classificação tomográfica do pulmão na covid 19. 31

4.1 Domínios PECO e descritores para estratégia de busca 49

5.1 Características gerais dos estudos primários 59

5.2 Distribuição dos estudos primários: objetivos. 60

5.3 Presença de Inteligência Artificial nos estudos primários. 61

5.4 Critérios de inclusão estabelecidos pelos 44 estudos da amostra 61

5.5 Protocolos de classificação da gravidade do quadro agudo de covid 19 . . 62

5.6 Características da população acompanhada pelos estudos da amostra . . 64

5.7 Participantes acompanhados nos estudos primários: proporção entre gêneros 67

5.8 Participantes acompanhados nos estudos primários: idade 69

5.9 Participantes acompanhados nos estudos primários: índice de massa corporal 70

5.10 Participantes acompanhados nos estudos primários: hábitos tabágicos . . 74

5.11 Participantes acompanhados nos estudos primários: doenças prévias. . . 76

5.12 Questionários e escalas para aferir qualidade de vida. 77

5.13 Qualidade de vida: sintomas mais frequentes. 78

5.14 Testes da função pulmonar utilizadas nos estudos primários 79

5.15 Testes de função pulmonar: número de exames normais e alterados. . . . 80

5.16 Frequência Relativa de função pulmonar diminuída na amostra estudada: características de distribuição. 83

5.17 Testes de função pulmonar: resultados relatados. 85

5.18 Frequência relativa das alterações tomográfica 93

5.19 Contagem agrupada de lesões por tipo de exame realizado. 96

5.20 Estatísticas básicas das frequências relativas para os desfechos principais. 98

5.21 Contagem dos resultados dos TFP e TC em função da gravidade da doença aguda. 128

5.22 Comparação estatística entres prevalências médias das lesões pulmonares residuais: TC e DLco. 134

5.23 Comparação estatística entres prevalências médias das lesões pulmonares descritas nas tomografias. 137

6.1 Escala de Newcastle-Ottawa para avaliação da qualidade metodológica . 139

B.1 Estudos primários incluídos na Revisão Sistemática 185

B.2 Estudos primários incluídos na Revisão Sistemática 186

B.3 Estudos primários incluídos na Revisão Sistemática 187

B.4 Estudos primários incluídos na Revisão Sistemática 188

E.1 Alterações tomográficas residuais aos 3 meses 198

E.2 Alterações tomográficas residuais aos 6 meses 199

E.3 Alterações tomográficas residuais aos 12 meses 200

E.4 Alterações residuais nos testes de função pulmonar 201

Lista de Figuras

3.1 Covid 19 no mundo. 9

3.2 Covid 19 no Brasil 10

3.3 Covid 19 no Brasil: óbitos 11

3.4 Covid 19 no Brasil: dados atuais 11

3.5 Histologia do pulmão humano normal. 13

3.6 Microfotografia do vírus *sars-cov 2*. 14

3.7 Modelo de proteína S da membrana dos coronavírus. 15

3.8 SARS aguda e subaguda não relacionada a covid 19. 19

3.9 Dano alveolar: membranas hialinas no 7º dia de covid 19. 20

3.10 Fibrose intersticial pulmonar no 34º dia de covid 19. 20

3.11 Fibrose pulmonar: faveolamento à microscopia. 21

3.12 Tomografia de tórax: pulmão normal. 32

3.13 Covid 19 fase aguda: Atenuação em vidro fosco multifocal. 32

3.14 Covid 19 fase aguda: consolidação pulmonar. 33

3.15 TC de tórax: achados indeterminados para covid 19. 33

3.16 TC de tórax: achados atípicos para covid 19. 34

3.17 TC de tórax: consolidação do parênquima pulmonar. 36

3.18 Covid 19 na fase aguda: vidro fosco e pavimentação em mosaico. 36

3.19 Covid 19 na fase aguda: nódulos e sinal do halo invertido. 37

3.20 Tomografia de tórax 3 meses após fase aguda da covid 19. 39

3.21 Evolução tomográfica da covid 19. 40

3.22 Tomografia de tórax: faveolamento 40

3.23 IA aplicada na quantificação de lesões pulmonares. 42

5.1 Distribuição dos estudos primários: ano de publicação 56
5.2 Fluxograma Prisma 57
5.3 Distribuição dos estudos primários: país de origem. 58
5.4 Protocolos de classificação de Gravidade da covid 19 62
5.5 Estudos primários: classificação dos participantes quanto à gravidade. . . 63
5.6 Participantes acompanhados nos estudos primários: gênero 65
5.7 Participantes acompanhados nos estudos primários: proporção entre gêneros 66
5.8 Participantes acompanhados nos estudos primários: idade 68
5.9 Participantes acompanhados nos estudos primários: índice de massa corporal 71
5.10 Participantes acompanhados nos estudos primários: categorias de IMC . 72
5.11 Contagem de participantes acompanhados nos estudos primários de acordo com hábitos tabágicos 73
5.12 Participantes acompanhados nos estudos primários: hábitos tabágicos . . 74
5.13 Participantes acompanhados nos estudos primários: doenças prévias . . . 75
5.14 Qualidade de vida: sintomas mais frequentes. 78
5.15 Frequência Relativa de função pulmonar diminuída na amostra estuda agrupados por período de observação. 81
5.16 Testes de função pulmonar por marco temporal. 82
5.17 Testes de função pulmonar: distribuição de medianas dos resultados relatados. 85
5.18 Testes de função pulmonar (TFP) e tomografia computadorizada do tórax (TC): número de exames por período 90
5.19 Tomografia:contagem geral de exames (normais e alterados). 91
5.20 Proporção média das principais alterações tomográficas. 94
5.21 Distribuição de frequências relativas das alterações tomográficas mais descritas. 95
5.22 Frequência relativa de tomografias alteradas e DLco reduzido. 97
5.23 Prevalência estimada da função pulmonar comprometida aos 3 meses pós-covid 19: metanálise. 100
5.24 Capacidade de difusão pulmonar aos 3 meses: análise de viés de publicação.101

5.25 Metanálise da prevalência de redução na difusão pulmonar, aos 3 meses pós-covid, categorizadas pela gravidade. 101

5.26 Prevalência estimada da função pulmonar comprometida aos 6 meses pós-covid 19: metanálise. 103

5.27 Capacidade de difusão pulmonar aos 6 meses: viés de publicação. 104

5.28 Metanálise da prevalência de redução na difusão pulmonar, aos 6 meses pós-covid, categorizadas pela gravidade. 104

5.29 Prevalência estimada da função pulmonar comprometida aos 12 meses pós-covid 19: metanálise. 106

5.30 Capacidade de difusão pulmonar aos 12 meses: viés de publicação. 107

5.31 Metanálise da prevalência de redução na difusão pulmonar, aos 12 meses pós-covid, categorizadas pela gravidade. 107

5.32 Prevalência estimada de alterações tomográficas residuais aos 3 meses pós-covid 19: metanálise. 109

5.33 Tomografia de tórax aos 3 meses: análise de viés de publicação. 110

5.34 Metanálise da prevalência de lesões tomográficas agrupadas, aos 3 meses pós-covid, categorizadas pela gravidade. 110

5.35 Prevalência estimada de alterações tomográficas residuais aos 6 meses pós-covid 19: metanálise. 112

5.36 Tomografia de tórax aos 6 meses: análise de viés de publicação. 113

5.37 Metanálise da prevalência de lesões tomográficas agrupadas, aos 6 meses pós-covid, categorizadas pela gravidade. 113

5.38 Prevalência estimada de alterações tomográficas residuais aos 12 meses pós-covid 19: metanálise. 115

5.39 Tomografia de tórax aos 12 meses: análise de viés de publicação. 116

5.40 Metanálise da prevalência de lesões tomográficas agrupadas, aos 12 meses pós-covid, categorizadas pela gravidade. 116

5.41 Prevalência estimada de fibrose tomográfica residual aos 3 meses pós-covid 19: metanálise. 118

5.42 Fibrose pulmonar aos 3 meses: análise de viés de publicação. 119

5.43 Metanálise da prevalência de lesões tomográficas indicativas de fibrose aos 3 meses pós-covid, categorizadas pela gravidade. 119

5.44 Prevalência estimada de fibrose tomográfica residual aos 6 meses pós-covid 19: metanálise. 121

5.45 Fibrose pulmonar aos 6 meses: análise de viés de publicação. 122

5.46 Metanálise da prevalência de lesões tomográficas indicativas de fibrose aos 6 meses pós-covid, categorizadas pela gravidade. 122

5.47 Prevalência estimada de fibrose tomográfica residual aos 12 meses pós-covid 19: metanálise. 124

5.48 Fibrose pulmonar aos 12 meses: análise de viés de publicação. 125

5.49 Metanálise da prevalência de lesões tomográficas indicativas de fibrose aos 12 meses pós-covid, categorizadas pela gravidade. 125

5.50 Correlações: Gravidade e função pulmonar. 129

5.51 Correlações: Gravidade e Tomografia. 130

5.52 Correlações: DLco. 131

5.53 Correlações: Tomografia e fibrose. 132

5.54 Correlações: Tomografia e DLco. 133

F.1 Evolução da estimativa de prevalência de alterações tomográficas agrupadas: dos 3 aos 6 meses 203

F.2 Evolução da estimativa de prevalência de alterações tomográficas agrupadas: dos 3 aos 12 meses 204

F.3 Evolução da estimativa de prevalência de alterações tomográficas agrupadas: dos 6 aos 12 meses 205

F.4 Evolução da estimativa de prevalência de indicativo de fibrose pulmonar: dos 3 aos 6 meses 206

F.5 Evolução da estimativa de prevalência de indicativo de fibrose pulmonar: dos 3 aos 12 meses 207

F.6 Evolução da estimativa de prevalência de indicativo de fibrose pulmonar: dos 6 aos 12 meses 208

F.7 Evolução da estimativa de prevalência de deficiência na difusão pulmonar: dos 3 aos 6 meses 209

F.8 Evolução da estimativa de prevalência de deficiência na difusão pulmonar: dos 3 aos 12 meses 210

F.9 Evolução da estimativa de prevalência de deficiência na difusão pulmonar: dos 6 aos 12 meses 211
F.10 Atenuação em vidro fosco: evolução da prevalência dos 3 aos 6 meses . . 212
F.11 Atenuação em vidro fosco: evolução da prevalência dos 3 aos 12 meses . . 213
F.12 Atenuação em vidro fosco: evolução da prevalência dos 6 aos 12 meses . . 214
F.13 Consolidação parenquimatosa: evolução da prevalência dos 3 aos 6 meses 215
F.14 Consolidação parenquimatosa: evolução da prevalência dos 3 aos 12 meses 216
F.15 Consolidação parenquimatosa: evolução da prevalência dos 6 aos 12 meses 217
F.16 Atelectasia: evolução da prevalência dos 3 aos 6 meses 218
F.17 Atelectasia: evolução da prevalência dos 3 aos 12 meses 219
F.18 Atelectasia: evolução da prevalência dos 6 aos 12 meses 220
F.19 Bandas parenquimatosas: evolução da prevalência dos 3 aos 6 meses . . . 221
F.20 Bandas parenquimatosas: evolução da prevalência dos 3 aos 12 meses . . 222
F.21 Bandas parenquimatosas: evolução da prevalência dos 6 aos 12 meses . . 223
F.22 Espessamento intersticial: evolução da prevalência dos 3 aos 6 meses . . . 224
F.23 Espessamento intersticial: evolução da prevalência dos 3 aos 12 meses . . 225
F.24 Espessamento intersticial: evolução da prevalência dos 6 aos 12 meses . . 226
F.25 Dilatação das vias aéreas: evolução da prevalência dos 3 aos 6 meses . . . 227
F.26 Dilatação das vias aéreas: evolução da prevalência dos 3 aos 12 meses . . 228
F.27 Dilatação das vias aéreas: evolução da prevalência dos 6 aos 12 meses . . 229
F.28 Faveolamento: evolução da prevalência dos 3 aos 6 meses 230
F.29 Faveolamento: evolução da prevalência dos 3 aos 12 meses 231
F.30 Faveolamento: evolução da prevalência dos 6 aos 12 meses 232

2 Introdução

A síndrome respiratória aguda causada pelo RNA-vírus *sars-cov 2*, também chamada de covid 19, surgiu em dezembro de 2019 na província chinesa Wuhan [103]. Por ser muito contagiosa, espalhou-se e foi categorizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como doença pandêmica em março de 2020 [174].

O diagnóstico de covid 19 é realizado pela detecção do RNA viral em amostra de secreção obtida por *swab* de nasofaringe ou em escarro, utilizando-se técnicas de RT-PCR (do inglês *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*). Este é considerado o exame diagnóstico de referência [125]. A sorologia para *sars-cov 2* (IgM e IgG) verifica a resposta imunológica do corpo em relação ao vírus e é utilizada preferentemente após 7 dias do início dos sintomas. Esses exames auxiliam na condução clínica de participantes com sintomatologia gripal e queixas inespecíficas e/ou que tiveram contato com caso confirmado [35]. Um exame de imagem do tórax por tomografia computadorizada fornece informações quanto à extensão das lesões no parênquima pulmonar [50].

O espectro clínico da infecção por coronavírus é amplo. A covid 19 é uma doença sistêmica, cujas manifestações clínicas têm mudado progressivamente devido à seleção de novas variantes do vírus. Muitos participantes são assintomáticos, outros apresentam sintomas gripais leves. Uma parcela menor desenvolve pneumonia atípica que pode evoluir para síndrome de angústia respiratória aguda (SARS), necessitando de cuidados hospitalares e em unidade de terapia intensiva [67]. Quanto maior a gravidade da apresentação na fase aguda, mais frequentes são as complicações no desenrolar do quadro [67]. Choque séptico, acidose metabólica de difícil controle, coagulação disseminada e danos reais com necessidade de diálise podem se desenvolver rapidamente nos casos críticos [139]. Outros agravantes observados são insuficiência cardíaca aguda e infecções bacterianas secundárias [174].

Alguns aspectos foram apontados como fatores de mau prognóstico para a evolução do quadro clínico [33]. A força de associação entre eles e a apresentação grave da covid 19 aguda foi objeto de pesquisas científicas [73]. Por exemplo, Esendagli et al. (2021) [54] estudaram idade avançada, comorbidades, tabagismo, obesidade, predisposição genética, gravidez, aumento excessivo de marcadores inflamatórios e linfopenia. Trabalhos como o de Zu et al. (2020) [216] avaliaram velocidade de progressão dos sintomas, necessidade de

intubação traqueal, tempo e padrão de ventilação mecânica, extensão de acometimento pulmonar na tomografia de tórax, envolvimento e falência de outros sistemas que não o pulmonar. Concluíram que investigações com estudos mais detalhados são necessárias para identificar biomarcadores e fatores de risco para progressão de efeitos a longo prazo, bem como explorar a previsão do risco de mortalidade na infecção por covid 19.

2.1 A síndrome pós-covid 19

De acordo com o "covid 19 *rapid guideline*", da instituição inglesa NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), a fase aguda da covid 19 pode durar até 4 semanas. Quando não há resolução completa dos sintomas neste período, diz-se que o paciente desenvolveu um quadro de covid longo. Nesse caso, o quadro pode evoluir de duas formas: covid 19 sintomática contínua ou síndrome pós-covid 19. A *covid 19 sintomática contínua* é caracterizada pela presença de sintomas novos ou persistentes 4 a 12 semanas após o início da covid 19 aguda. Ao passo que a *síndrome pós-covid 19* é definida por "presença de sinais e sintomas que se desenvolvem durante ou após uma infecção consistente com covid 19, que não desaparecem por mais de 12 semanas e não são explicados por outro diagnóstico" [63].

Além dos fatores de mau prognóstico destacados anteriormente para uma evolução desfavorável na fase aguda, outros aspectos foram descritos como fatores de risco para progressão do paciente a um quadro de covid longo. Neste contexto, Kanne et al. (2020) relataram que a extensão das lesões pulmonares visualizadas na tomografia indicaria não só a gravidade da doença quanto o seu prognóstico a curto e médio prazo [92]. De forma complementar, outras pesquisas apontaram que mesmo quadros agudos leves poderiam desenvolver covid longo. Plata et al. (2022), por exemplo, constataram fadiga, dispneia e cefaleia persistentes em participantes que apresentaram quadro leve durante a infecção aguda [145].

Os sintomas sistêmicos da síndrome pós-covid 19 podem ser mensurados através de ferramentas de avaliação validadas, como a "Escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC) da *American Thoracic Society*" [181]; "Escala abreviada de qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36)" [18] e o "Questionário Respiratório de São George (SGRQ)" [117], por exemplo. Dispneia crônica (sensação de falta de ar que persiste por mais de 8 semanas) referida é um dos sintomas mais frequentes na síndrome pós-covid 19, e pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos participantes [27]. Outro achado frequente é a queixa de cansaço persistente (astenia) [154].

Testes da função pulmonar (TFP) são capazes de verificar causas comuns de dispneia, como alterações na capacidade pulmonar, influência dos músculos respiratórios e o

funcionamento da área de troca gasosa nos alvéolos [14, 71]. São exemplos de TFP: espirometria, teste de caminhada de 6 minutos e DLco (capacidade de difusão do monóxido de carbono pelos pulmões). Esses exames são ferramentas clínicas úteis no manejo do paciente com covid longo e, em especial, na síndrome pós-covid 19. Pesquisas observacionais vêm utilizando-as para aferir a função pulmonar de participantes sintomáticos meses após a fase aguda da covid [59, 52, 114]. Nessas pesquisas, o declínio na função pulmonar foi identificado em uma porção variável dos participantes estudados, destacando prejuízo na capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLco), principalmente em indivíduos que padeceram de doença aguda mais grave [154].

2.2 Algumas das contribuições da literatura científica até então

Outra maneira de investigar os sintomas de falta de ar e cansaço é através de exames de imagem do tórax, como radiografia, ultrassonografia e tomografia computadorizada. A avaliação do pulmão através da tomografia computadorizada (TC) retrata o aspecto anatômico do parênquima pulmonar de forma acurada. Técnicas de aquisição de imagem em alta resolução e tomógrafos modernos aproximam as informações obtidas daquelas que seriam averiguadas por estudo histológico em material extraído por biópsia pulmonar [195]. Nos últimos anos, é possível encontrar na literatura científica muitas publicações que descreveram os achados mais frequentes em tomografias de tórax nas diversas fases da covid, por exemplo, os trabalhos de Amjad et al. (2023) [8], de Esendagli et al. (2021) [54] e de Arias et al. [12]. Pareceres de sociedades de radiologia médica estão disponíveis, como os textos de Kanne et al. (2020) [92] e de Antoniou et al. (2022) [9]. Eles pontuam aspectos relevantes da imagem.

A inflamação aguda do parênquima pulmonar pode ser descrita na tomografia de tórax como atenuação em vidro fosco e consolidação. A alteração é tão mais extensa quanto mais grave o doente [108]. Ainda na fase aguda, mas num processo de resolução das lesões, são observadas alterações que remetem a danos ao tecido de sustentação do pulmão (interstício), referidas em conjunto como pneumonia em organização [11]. Em associação com as alterações iniciais, visualizam-se espessamento intersticial (reticulações), bronquiectasias e pavimentação em mosaico [58].

Alguns estudos acompanharam a evolução das lesões em tomografia do tórax de participantes ainda sintomáticos no período após a fase aguda da covid 19 [81, 132]. Eles demonstraram que muitas tomografias se normalizaram, mesmo na persistência de sintomas. No entanto, demonstraram também que para uma fração dos participantes havia não somente persistência das lesões no parênquima, como também evolução para

um padrão de fibrose pulmonar [149]. Fibrose pulmonar é uma doença intersticial crônica, grave e progressiva [149], de causas variadas, que compromete a função pulmonar levando à insuficiência respiratória e reduzindo a sobrevida dos participantes [10]. O dano ao tecido ocorre de maneira gradual, mas quando a fibrose está totalmente instalada, é irreversível [15]. Nos casos extensos, a suplementação contínua de oxigênio e até mesmo o transplante pulmonar podem ser indicados [15]. O diagnóstico e a intervenção terapêutica precoces podem frear a progressão das lesões [3].

Ao sugerir que uma parcela dos participantes com síndrome pós-covid 19 desenvolvem lesões pulmonares fibrosantes [126, 99], os estudos estariam associando a covid 19 (e/ou as medidas terapêuticas necessárias para seu manejo) à fibrose pulmonar irreversível. Consequentemente, inferiram a necessidade de acompanhamento e tratamentos de saúde específicos [205]; além da preparação dos serviços assistenciais para tal demanda (por exemplo com formulação de diretrizes e gestão de custos) [211]. A tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) é o exame de referência para o acompanhamento desse agravo [15].

Alterações tomográficas correspondentes a fibrose percorrem padrões variados, sendo a presença de cistos de faveolamento e bronquiectasias de tração as mais acuradas [79]. No entanto, uma combinação de certos achados tomográficos indica forte associação à doença fibrosante. As alterações mais relevantes seriam atenuação em vidro fosco persistente (demonstrando fibrose intersticial inicial e não mais processo inflamatório agudo do parênquima); consolidações, massas e nódulos; distorção da arquitetura pulmonar, interface irregular entre as estruturas do parênquima; espessamento septal irregular; redução do volume pulmonar com atelectasias e bandas parenquimatosas [79, 123].

Pesquisas primárias que acompanham participantes por longos períodos pós-covid são capazes de quantificar se e quais daquelas manifestações tomográficas permanecem, por quanto tempo e em que proporção dos indivíduos [37, 128]. Ao avaliar o comportamento temporal das lesões por TC, é possível identificar alterações correspondentes ao processo inflamatório residual em resolução lenta e tardia e, assim, distingui-las daquelas lesões verdadeiramente fibróticas e, portanto, irreversíveis [149]. Outro aspecto importante que vem sendo objeto de estudo, além da correlação entre síndrome pós-covid 19 e alterações residuais no parênquima, é a análise de correlação dessas variáveis com a função pulmonar e a qualidade de vida dos participantes [217, 60, 19].

2.3 Contribuição proposta nesta pesquisa

O número de publicações abordando o tema é extenso. Numa busca rápida na PubMed sobre covid 19 e lesões pulmonares crônicas, por exemplo, mais de 1700 trabalhos são apresentados. Logo, ordenar os resultados obtidos pelos pesquisadores é necessário. As

revisões sistemáticas (RS) são o delineamento de pesquisa científica que melhor responde a esta demanda. Elas combinam vários estudos, aumentando o tamanho da amostra e elevando o poder estatístico dos resultados encontrados. Elas melhoram a estimativa do tamanho do efeito, ou seja, aumentam a precisão das informações apuradas. Também contribuem em dirimir possíveis conflitos entre estudos primários com resultados divergentes. No contexto da Medicina Baseada em Evidências e da Pesquisa Translacional, as revisões sistemáticas tornam mais assertiva a tomada de decisão por gestores e demais agentes da saúde e, no contexto da covid, contribuem também para a construção de diretrizes de condução dos casos crônicos [211].

Algumas revisões sistemáticas buscaram avançar na consolidação de resultados e elevar o grau de evidência das conclusões: Long et al. (2021) [113], Castro et al. (2021) [30], Will et al. (2021) [199], Lee et al. [100], Watanabe et al. (2022) [194], O'Mahoney et al. (2023) [136], Fabri et al. (2023) [56], Alilou et al. (2023) [6], Bocchino et al. (2023) [22]. As revisões se complementam por selecionar diferentes períodos de observação, desfechos ou diferentes preditores, uma vez que o tema "long covid" é amplo. No entanto, a heterogeneidade nos desenhos e cenários dos estudos primários dificulta tirar conclusões. Realizou-se, então, uma revisão sistemática com metanálise para ampliar e atualizar as informações disponibilizadas pelas RS até então publicadas.

O enfoque deste trabalho foi sumarizar as evidências científicas quanto à presença de alterações pulmonares na covid longa após quadro agudo moderado a crítico, respondendo sobre (1) a prevalência das lesões residuais em tomografia de tórax; (2) a prevalência de função pulmonar reduzida; (3) a relação entre a gravidade da fase aguda e a persistência das lesões; e sobre (4) as características demográficas na população acometida. Participantes adultos foram avaliados, nos marcos temporais 3, 6 e 12 meses após o diagnóstico de covid 19. Este trabalho tem o potencial de ajudar na prática em saúde, aumentando a capacidade de generalização dos resultados dos estudos primários e tornando mais segura sua aplicabilidade no atendimento ao paciente.

Após investigação do comportamento da prevalência de sequelas pulmonares ao longo do tempo, os dados atualizados informam sobre as consequências pulmonares da covid 19 a longo prazo. Essa observação é necessária tendo em vista que o tecido pulmonar tem potencial de se regenerar após um agravo, e que essa capacidade de recuperação pode ser alcançada em tempos variáveis [176]. Por outro lado, há uma preocupação de especialistas de que a fibrose pulmonar possa se desenvolver como uma sequela [6]. Logo, este estudo pode contribuir para complementar as informações quanto à história natural da doença. Além disso, as alterações tomográficas residuais de maior ocorrência ao longo de um ano foram descritas de acordo com os termos para imagem torácica no glossário da Fleischner Society [79]. Estas informações fornecem uma avaliação semiótica que pode auxiliar profissionais de saúde na interpretação de exames seriados, destacando

as alterações mais comuns e sua propensão à evolução.

Por fim, este estudo também pode contribuir com a prática clínica por apontar características dos participantes que se mantiveram sintomáticos ao longo dos meses e necessitaram investigação de possíveis sequelas pulmonares, tais como idade, doenças prevalentes, hábito tabágico e faixa de peso. Este conhecimento pode ajudar profissionais de saúde na triagem de pacientes que mais se beneficiariam de acompanhamento seriado da função pulmonar e de tomografia de tórax. A triagem eficaz de exames complementares permite otimização de custos (financeiro, de tempo e de qualidade de vida) e reduz riscos à população, como por exemplo a exposição desnecessária à radiação ionizante dos exames de imagem.

É necessário pontuar ainda que imunização de grande parcela da população contra a covid 19, seja por vacinação ou infecção natural, contribuiu para a redução da atenção à doença e do engajamento social à medidas protetivas. Mas, independente disso, a covid 19 pode não acabar e eventualmente se tornar endêmica [100]. Continuar as pesquisas sobre o tema, mesmo passada a fase mais intensa da pandemia, permitiria agregar conhecimento sobre o comportamento da doença e o aspecto epidemiológico desenhado pelo viremia, como padrão e velocidade de disseminação mundial por exemplo. Toda essa evolução pode capacitar a comunidade científica para responder de forma ainda mais assertiva em caso de nova disseminação deste ou de algum outro patógeno.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivo Principal

Estimar, segundo levantamento na literatura científica vigente, a prevalência de lesão pulmonar residual diagnosticada por tomografia de tórax ou por redução na capacidade de difusão pulmonar, em adultos previamente acometidos por pneumonia por covid 19.

2.4.2 Objetivos Específicos

- Executar revisão estruturada na literatura científica a respeito da temática da pesquisa.
- Descrever o perfil demográfico dos participantes com síndrome pós-covid 19 acompanhados com TC e testes de função pulmonar pelos estudos primários da amostra.
- Estimar, com seguimento de 3, 6 e 12 meses, a prevalência agrupada de lesão pulmonar residual visualizada por TC de tórax, em adultos previamente acometidos por pneumonia por covid 19 moderada a crítica.

- Identificar o aspecto das lesões pulmonares residuais mais frequentes na TC de tórax da amostra em estudo, incluindo lesões indicativas de fibrose, bem como a prevalência de cada grupo de lesões nesses participantes. Período de aferição: 3, 6 e 12 meses.

- Estimar a prevalência de adultos cuja função pulmonar (aferida por capacidade de difusão do monóxido de carbono - DLco) encontra-se reduzida (menor que 80% da taxa normal) em seguimento de 3, 6 e 12 meses após pneumonia por covid 19.

- Correlacionar a prevalência de lesão pulmonar residual na tomografia e no teste de função pulmonar à gravidade da fase aguda da covid 19.

- Correlacionar a prevalência de lesão pulmonar residual visualizada por TC de tórax à prevalência de capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco) menor que 80% da taxa normal.

3 Fundamentação Teórica

Wuhan, maior e mais populosa cidade da China Central, tornou-se epicentro da última grande crise epidemiológica do planeta. Era o ano de 4.717, ano do porco no calendário chinês, e dezembro de 2019 no gregoriano. Tratava-se de uma síndrome gripal causada por um tipo de coronavírus que não havia sido identificado antes em seres humanos: coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (*sars-cov 2*). A doença associada foi denominada doença do coronavírus 2019 (covid 19).

Uma doença é denominada epidêmica quando se dissemina por uma região geográfica limitada, como uma cidade. Já a pandemia ocorre se a doença se espalha por um espaço geográfico muito grande, como um continente. A covid 19 foi considerada pela OMS a 6ª Doença Global Pública Emergente pela OMS em 30/01/2020 [17]. Devido a sua alta taxa de transmissão [17], alastrou-se tão rapidamente que em dois meses se espalhou pelos continentes. Em 11/03/2020 foi declarada oficialmente uma pandemia [174].

O número de infectados e de mortos por covid 19 impressionam. Em 6 meses de pandemia, foram notificados 27 milhões de casos em todo o planeta e 900 mil mortes foram atribuídas ao vírus [122]. Até meados de 2024, esses números ultrapassam 676 milhões de casos confirmados, 6 milhões de mortes no mundo. Um mapa de situação publicado pela Organização Mundial de Saúde em 21/07/24 (Figura 3.1a) demonstra a distribuição mundial das notificações acumuladas de covid 19. É possível observar que países como Rússia, China, Estados Unidos, Austrália, Turquia e Argentina notificaram mais de cinco milhões de casos até então. Nota-se também que poucas nações não haviam notificado o agravo. É o caso do Turcomenistão, ao leste do mar Cáspio, na Ásia Central. Os gráficos na Figura 3.1b demonstram a evolução temporal, no mundo, do número de casos confirmados (gráfico da esquerda) e do número de mortes (à direita) pela doença, no período de 31 de dezembro de 2023 a 7 de julho de 2024. Neste período, já havia vacinação contra *sars-cov 2* amplamente distribuída, o que pode estar relacionado à significativa queda nos números de ambos os gráficos no período de dezembro/24 a abril/23, assim como à estabilidade observada de maio/24 à julho/24.

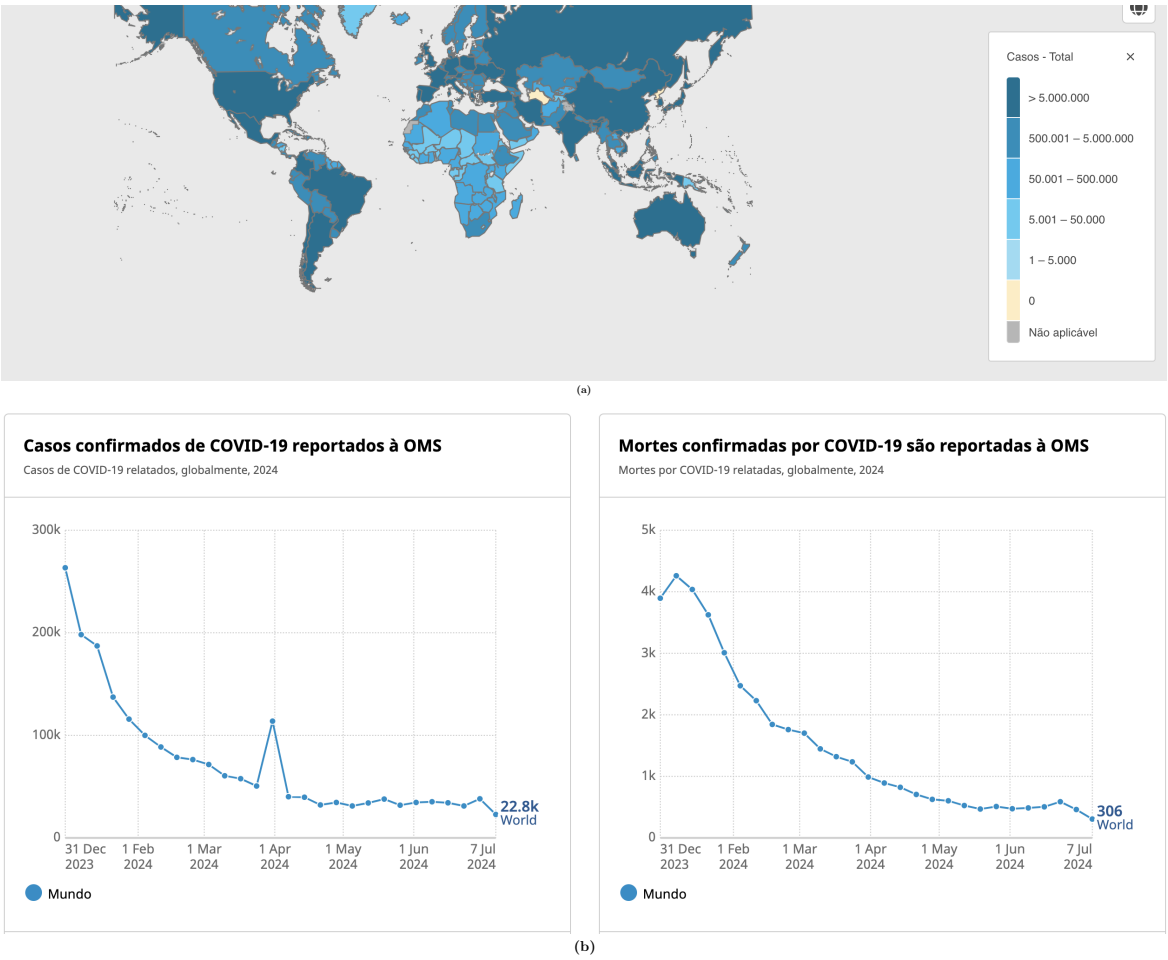
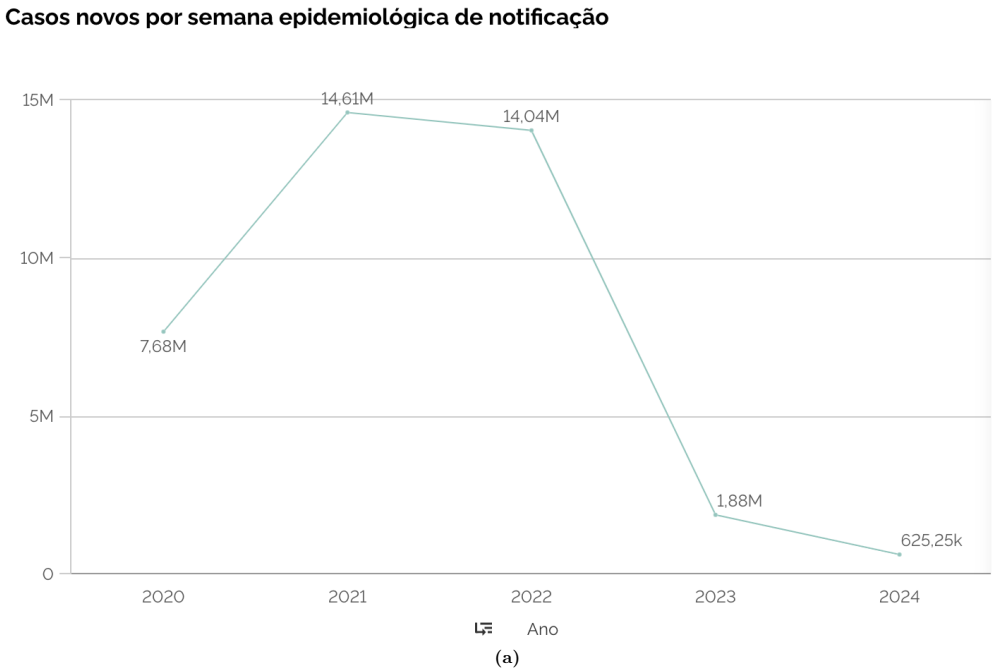


Figura 3.1. Covid 19 no mundo. a) Mapa de situação publicado no painel de covid 19 da OMS em julho de 2024, demonstrando a distribuição de notificações de casos novos da doença. b) Séries temporais, também publicados pela OMS, demonstrando a redução no número de casos novos (à esquerda) e de óbitos (à direita) notificados mundialmente no período de dezembro/23 à julho/24. Fonte: [134]. Acessado em 21/07/24.

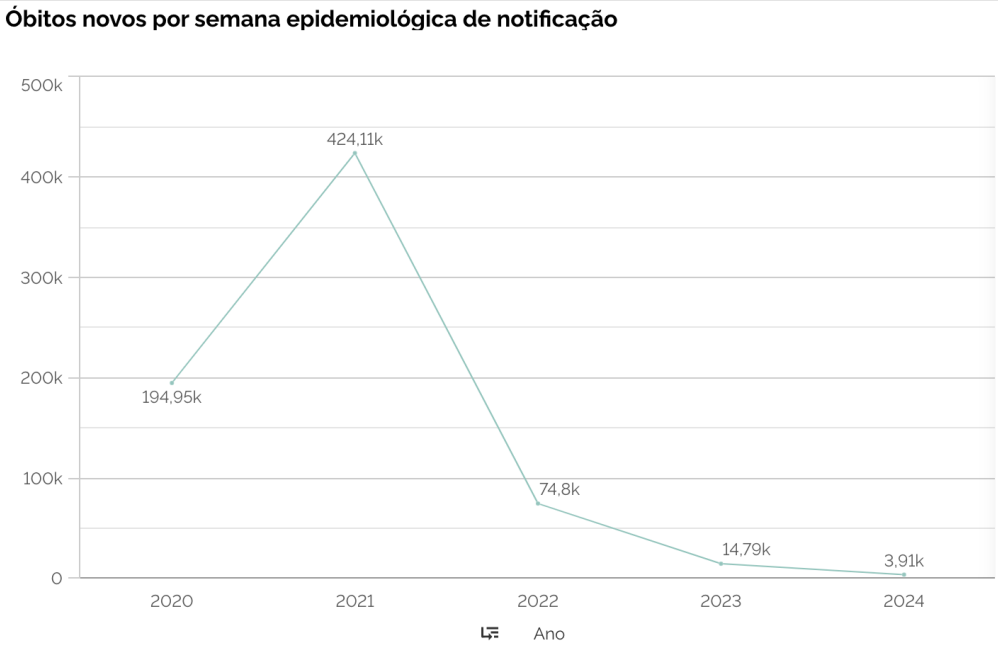
O Brasil pertence ao grupo de países com maior número de casos notificados apresentados em 3.1a [40, 168]. Na semana epidemiológica número 31 de 2024, período que compreende a data do gráfico da OMS, o país registrou mais de 38 milhões de casos acumulados (38.854.075) e um total acumulado de 712 mil óbitos (712.781) [41]. As Figuras 3.2 e 3.3 ilustram o contexto atual da covid 19 e sua evolução desde 2020. Atualmente (fevereiro de 2025), o Ministério da Saúde do Brasil informa um acumulado de mais de 39 milhões de casos e 715 óbitos (Figura 3.4).

A exatidão desses dados é questionável, em virtude de possíveis falhas na notificação ou devido ao não diagnóstico de participantes assintomáticos [110]. O uso de medidas protetivas e de isolamento, assim como o avanço vacinal, contribuiu para reduzir a progressão nas taxas de contágio. Foram necessários grandes esforços e criatividade para

enfrentar os muitos desafios impostos pela pandemia em diversas áreas.



(a)



(b)

Figura 3.2. Covid 19 no Brasil. Série histórica de (a) casos novos de covid e (b) óbitos novos, por semana epidemiológica de notificação, no período de 2020 a 2024. Fonte: [40] Acessado em 18/07/24

.

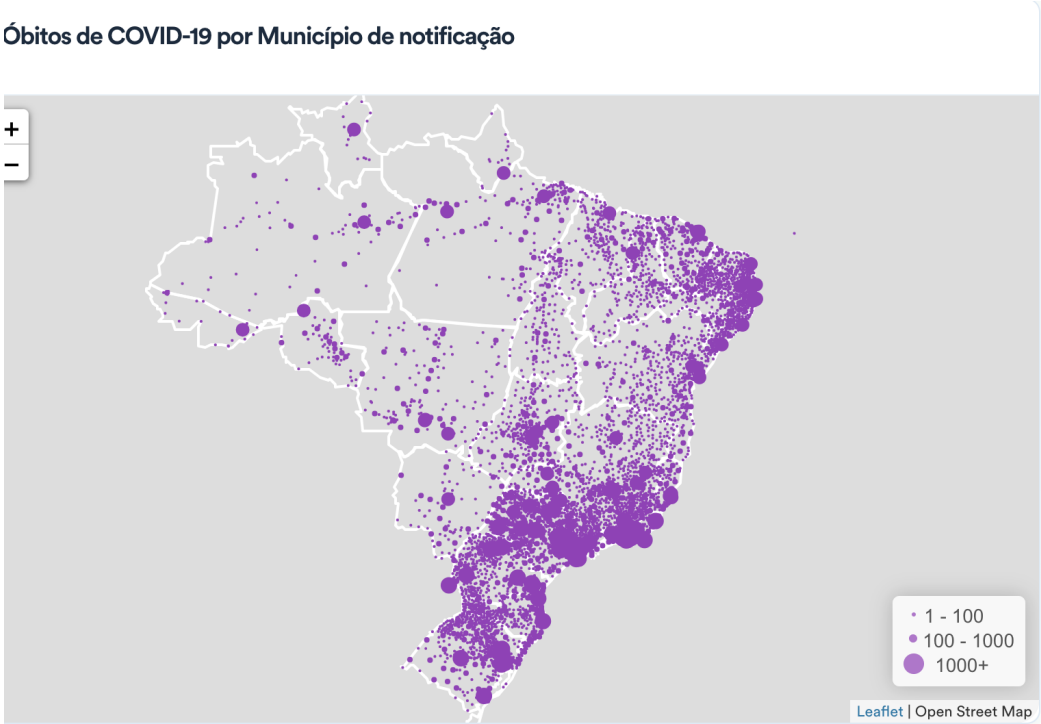


Figura 3.3. Distribuição dos óbitos por covid 19 no Brasil, por município de notificação, relatados ao Ministério da Saúde até junho de 2023. Fonte: [40] Acessado em 17/07/23

Figura 3.4. Compilado do Ministério da Saúde do Brasil, publicado no painel "COVID-19 NO BRASIL" demonstrando os dados oficiais do país. Note que a incidência da covid-19 atualmente no Brasil é de 45 casos por 100 mil habitantes. Fonte: [41] Acessado em 19/02/25

É interessante notar a rapidez com que as pesquisas e avanços tecnológicos ocorreram no enfrentamento da covid 19. Um exemplo disso foi a biotecnologia moderna, que desvendou componentes proteicos e moleculares do vírus (ver Figura 3.7). Esse conhecimento foi a base na produção de vacinas para imunização da população [176]. E em menos de 1 ano, em 14 de dezembro de 2020, foi aplicada a primeira vacina contra a covid 19.

Quanto aos aspectos clínicos, grande parte dos infectados é assintomática ou apresenta sintomas leves [66], mas uma parcela desenvolve pneumonia grave e pode necessitar de ventilação mecânica invasiva [183]. Wade et al. destacam que muitos indivíduos recuperados apresentam sintomas prolongados de covid 19, como fadiga, fraqueza e dispnéia [191]. Dados de pandemias causadas por outros coronavírus sugeriram que pode haver sequelas pulmonares após a alta hospitalar [37]. Mesmo em períodos iniciais da pandemia, pesquisas indicavam que uma proporção de pacientes gravemente enfermos após se recuperar do quadro agudo apresentaria comprometimento crônico da função pulmonar com evolução para fibrose do parênquima [121].

Esses dados chamaram a atenção de pesquisadores, pois, caso fossem confirmados, possivelmente causariam consequências significativas à saúde pública e à economia global [154]. Dada a complexidade da situação como um todo, os sistemas de saúde se organizaram para enfrentar o problema. Houve realocação de recursos, treinamento de equipes multidisciplinares e desenvolvimento de novas abordagens. Tudo isso culminou na formulação de documentos de avaliação de tecnologias para a tomada de decisão em saúde [29, 5, 36]. De fato, diretrizes e pareceres técnicos foram disponibilizados em vários países e organizações, como por exemplo as Diretrizes britânicas NICE [63, 62], o Protocolo de Manejo Clínico da Covid 19 na Atenção Especializada do Ministério da Saúde do Brasil [125] e os diversos Monitoramentos do Horizonte Tecnológicos (MHT) da Conitec/ Brasil para prevenção e tratamento da covid 19 [50]. Versões atualizadas orientam profissionais ainda hoje.

3.1 Sobre o vírus

Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (sars-cov 2)* é o agente causador da pandemia de covid 19. Pertence à família de RNA vírus *Coronaviridae*, juntamente com os relevantes Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave e Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome, sars-cov* e *Middle East Respiratory Syndrome, mers-cov* respectivamente) [205].

É transmitido de pessoa para pessoa em perdigotos expelidos durante a fala, tosse ou espirro; e por aerossóis produzidos a partir de procedimentos médicos e odontológicos (por exemplo, aspiração e broncoscopia) [70]. A secreção entra em contato com conjuntiva, mucosa nasal, boca ou pele íntegra, produzindo colonização [39]. Tem como porta de entrada principal as vias aéreas. Plata et al. (2022) [145] sugerem que este vírus pode se replicar no trato gastrointestinal e infectar ativamente [145]. Relatam que o receptor viral é expresso em células epiteliais gastrointestinais e que o RNA do vírus foi identificado em amostras de fezes de pacientes infectados [145].

A infecção começa quando o vírus invade o tecido colonizado e se prolifera em células epiteliais da mucosa nasal e em pneumócitos das regiões terminais do sistema respiratório. O aspecto histológico normal dos alvéolos nas vias aéreas terminais foi apresentado na Figura 3.5. Nela é possível observar um conjunto de alvéolos e a disposição dos pneumócitos tipo I e tipo II na parede septal. Estudos apontam que a família dos coronavírus tem uma grande afinidade por receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) que estão presentes na membrana celular de alguns tipos de tecidos [213]. No pulmão humano normal, tanto os pneumócitos tipo I quanto os pneumócitos tipo II têm expressão de ACE2, que é mais abundante nos últimos [1].

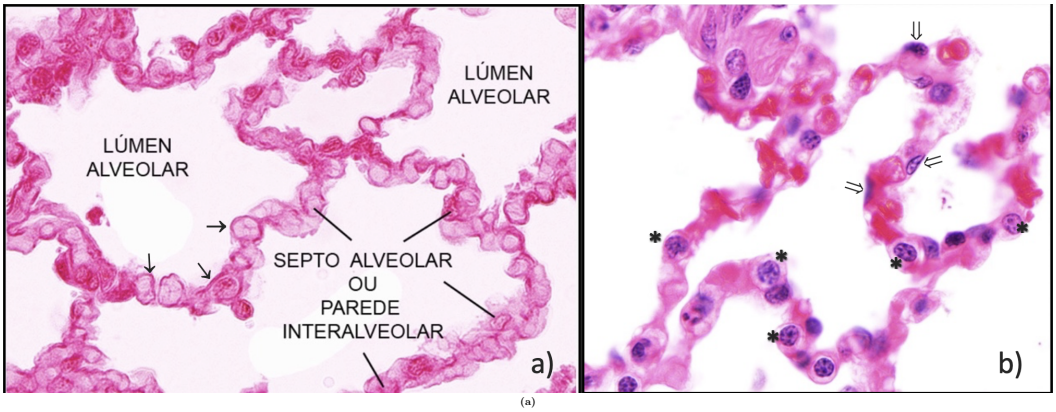


Figura 3.5. Histologia das vias aéreas terminais num pulmão humano normal: Paredes alveolares (septos interalveolares) e seus componentes. a) Observe o lúmen de alvéolos e as suas paredes. A imagem mostra capilares sanguíneos no interior dos septos interalveolares (setas), células e uma pequena quantidade de tecido conjuntivo (fibras colágenas e elásticas). b) Revestimento das paredes alveolares feito por dois tipos de células: Pneumócitos tipo I (setas duplas), pavimentosas muito delgadas, e Pneumócitos tipo II (*), esféricas, fazem saliência no lúmen alveolar. [H&E], aumentos médio (a) e grande (b). Fonte: adaptado de [4]

Os coronavírus (CoVs) entram na célula hospedeira pela fusão da bicamada lipídica do seu envelope com a membrana da célula alvo [210]. Uma estrutura proteica viral *spike* (proteína S), complexa e transmembrana, facilita esse processo ao se unir a receptores específicos na célula infectada (como por exemplo, os receptores ACE2). Esta proteína participa de dois eventos principais: ligação ao receptor celular e indução da fusão entre membrana viral e celular, permitindo a invasão. É então uma grande responsável por regular a entrada viral nas células e também pelo determinante antigênico, que geralmente é alvo da resposta de anticorpos do hospedeiro [176]. Na Figura 3.6 é possível observar microfotografia em cores do *sars-cov 2* com sua coroa de proteína infectante S em azul [131].

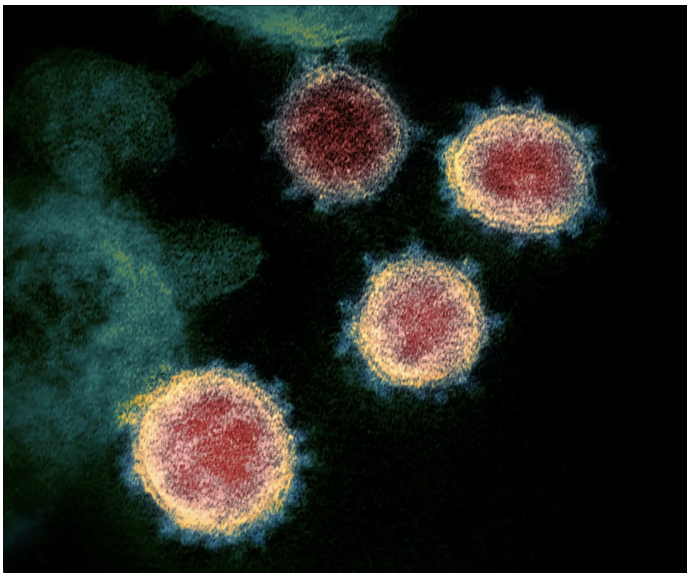


Figura 3.6. Microfotografia do vírus *sars-cov 2*. Partículas do vírus *sars-cov 2* em microfotografia em cores realçadas produzida por microscópio eletrônico. Proteínas (azul) em forma de espinhos envolvendo as partículas virais, permitem que o vírus entre e infecte células humanas. Fonte: [131]

A modelagem estrutural dos monômeros da proteína S dos coronavírus é apresentada na Figura 3.7. A ligação entre essa proteína e o receptor ACE2 localizado na membrana celular do hospedeiro permite que o vírus invada as células epiteliais alveolares, resultando em dano celular e resposta inflamatória local, culminando em sintomas respiratórios [58]. Tang et al. (2020) [176] descreveram que existem diferenças na configuração das proteínas S dos coronavírus (*sars-cov, sars-cov 2 e mers-cov*) e que este pode ser um dos fatores que diferencia o prognóstico das infecções [176].

3.2 Sobre a doença aguda

> "A infecção por *sars-cov 2* danifica o epitélio alveolar e induz a produção de citocinas; atraindo macrófagos que contribuem para danos à membrana basal e ativação de fibroblastos. (...) ocorre deposição de matriz extracelular, que em vários pacientes permanecerá, resultando em fibrose residual. (...) a hemorragia por lesão endotelial ativa uma cascata de coagulação que culmina na deposição de fibrina. Tudo isso contribui para (...) pulmão em favo de mel com fibrose de colágeno dos espaços alveolares e interstício com espessamento da parede alveolar juntamente com metaplasia escamosa dos alvéolos." Tarraso et al. (2023) [178]

Em maio de 2020 foram publicadas a 7ª versão do "Protocolo chinês de diagnóstico e tratamento para pneumonia por novo coronavírus" [39] e a "Diretriz provisória para o

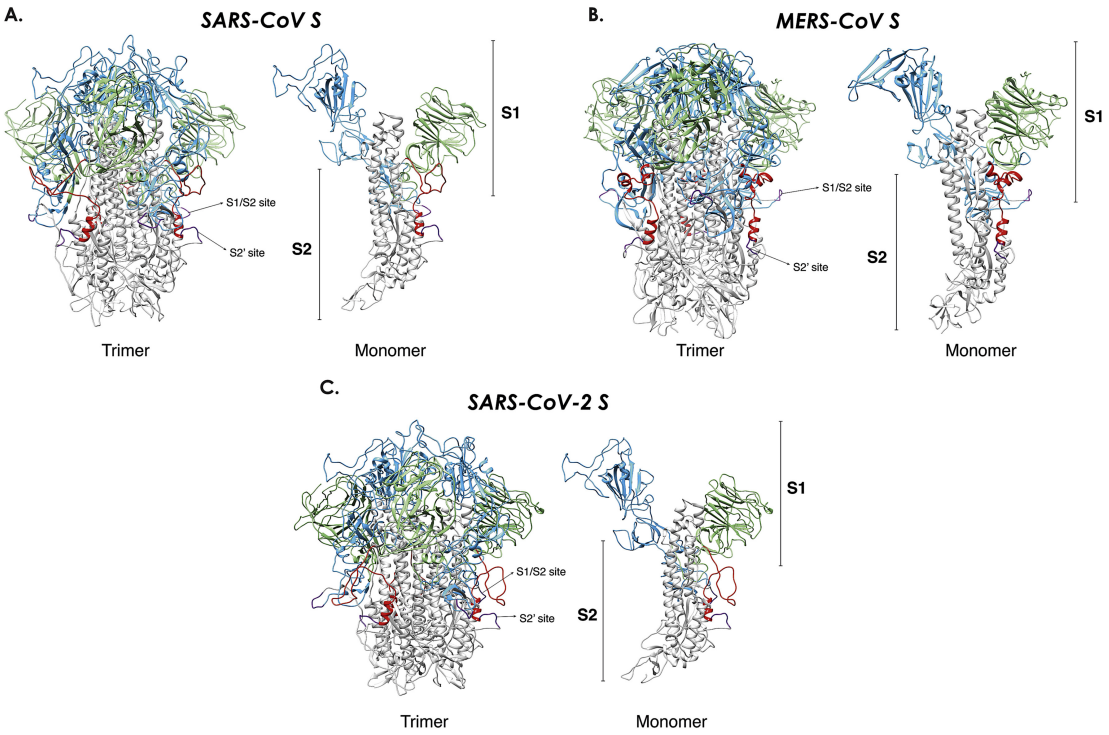


Figura 3.7. Modelo da proteína S presente na membrana viral dos coronavírus. Estruturalmente, a proteína S é uma proteína transmembrana com o terminal N voltado para o espaço extracelular e um segmento C-terminal curto voltado para o espaço intracelular. Aqui está demonstrado o segmento terminal N. O domínio extracelular é dividido em duas subunidades ou domínios, S1 e S2, que medeiam a ligação ao receptor e a fusão da membrana. Visualmente, a proteína S forma um halo bulboso característico em forma de coroa que circunda a partícula viral, que deu nome aos coronavírus. Fonte: adaptado [176]

manejo clínico da covid 19" da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os documentos estabeleceram critérios diagnósticos e parâmetros para classificação da gravidade da doença inicial, levando em conta os exames físico, laboratoriais e de imagem, e em correlação com a idade dos pacientes [55].

O diagnóstico da doença é baseado no quadro clínico, apoiado por tomografia de tórax e confirmado por exame de biologia molecular que detecta parcial ou totalmente o genoma viral [103]. Assim, a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) em amostras de *swab* nasofaríngeo permanece como padrão de referência para o diagnóstico definitivo de infecção por covid 19 [63]. Resultados falso-negativos podem ocorrer devido a material celular insuficiente ou técnicas inadequadas de detecção e extração, mesmo diante de achados radiológicos positivos [11]. Sorologias IgM e IgG ajudam na triagem dos pacientes com doença ativa ou imunidade adquirida, respectivamente. As alterações laboratoriais iniciais são inespecíficas notando-se leucograma normal ou leucopenia (diferencial de neutrófilos normal, aumento no número de monólitos e linfopenia) com aumento

da proteína-C reativa (PCR) [216].

Lei et al. (2020) [101] descreveram uma possível forma de categorizar os pacientes: caso definido para covid 19; caso muito provável para covid 19; caso provável para covid 19; caso pouco provável de covid 19 e caso muito pouco provável de covid 19. Pacientes com história de exposição a pessoa infectada, mas sem nenhum outro fator (RT-PCT inicial negativo, TC não mostrando progressão típica para covid), deveriam ser considerados muito provavelmente não infectados.

O aspecto clínico da infecção por coronavírus é muito amplo [85]. Em sua fase aguda, pode se manifestar em diferentes graus de gravidade: doença leve; moderada (pneumonia); grave (pneumonia grave); e crítica (presença de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou sepse ou choque séptico) [197]. A tabela 3.1 apresenta os critérios de classificação das manifestações clínicas, de acordo com a Diretriz NICE sobre covid 19 [63].

Tabela 3.1. Critério clínicos de gravidade para pneumonia por coronavírus 2019/ Diretriz NICE.

Tipos	**Achados**
Leve	Febre menor que 38º (que melhora sem tratamento), com ou sem tosse ou dispneia. Não há sinais de pneumonia nos exames de imagem.
Moderado	Febre, sintomas respiratórios, achados de imagem indicando pneumonia.
Grave	Quaisquer dos seguintes: A - angústia respiratória, FR maior que 30ipm B - SpO2 menor que 93% em repouso C - PaO2/FiO2 menor que 300mmHg D - Infiltrado pulmonar uma rápida progressão (ocupando menos que 50% do parênquima) nos achados de TC dentro das 24 a 48hs
Crítica	Quaisquer dos sintomas: A - Falência respiratória, necessidade de ventilação mecânica B - Choque séptico e/ou C - Falência de órgão "Extra pulmonar", necessidade de cuidados em unidade de terapia intensiva.

Abreviaturas: FR: frequência respiratória; SpO_2: saturação de oxigênio; PaO_2: pressão parcial de oxigênio; FiO_2: fração de oxigênio inspirado. Fonte: adaptado da Diretriz NICE sobre covid 19 [63].

No entanto, existem outras formas de classificar a doença aguda, geralmente centradas na gravidade dos sintomas respiratórios, presença de síndrome respiratória aguda grave, complicações infecciosas e/ou trombóticas secundárias, como sepse e choque séptico. Exemplos de escalas de classificação são *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when covid 19 disease is suspected*, da OMS [135]; e o manual Diagnóstico e Tratamento de covid 19 publicado pela Comissão Nacional de Saúde da China [46].

A maioria das pessoas acometidas é assintomáticas, ou apresenta sintomas leves [37].

Os sintomas iniciais, quando presentes, surgem em média 5 a 6 dias após a infecção (período médio de incubação de 5 a 6 dias, intervalo de 1 a 14 dias). O período crítico na evolução da doença é entre o 7º e 11º dia [110].

A apresentação típica combina: febre (98%), tosse (76%), mialgia e astenia (18%), além de leucopenia (25%) e linfopenia (63%) [110]. Os sintomas menos comuns são expectoração, hemoptise e diarreia [110]. Chama atenção, como diferencial com outras infecções respiratórias virais, a baixa frequência de sintomas respiratória altos, o tempo prolongado de febre e mialgia, assim como a alta frequência de anosmia (perda do olfato) e/ou ageusia (perda do sentido do paladar) [85]. Febre é persistente, ao contrário do descenso observado nos casos de influenza, mas pode não estar presente em alguns casos [110].

Pneumonia atípica é a apresentação clínica mais comum na covid 19 grave [139]. Nestes casos o comprometimento pulmonar é intenso e progressivo. O agravamento da dispneia ocorre por dificuldade de trocas gasosas nos alvéolos, o que é evidenciado por baixa saturação de oxigênio no sangue periférico [201]. Pode evoluir rapidamente para a forma crítica com risco de morte. Síndrome da angústia respiratória aguda, choque séptico, acidose metabólica de difícil controle e coagulação disseminada podem ser observadas na forma crítica [139].

Um percentual dos pacientes desenvolve trombos no interior de pequenos vasos em diversos órgãos. Essas alterações hemostáticas (coagulopatias) são causadas pelo dano ao endotélio vascular e pela intensa resposta inflamatória na covid 19 [145]. A descoberta da fase trombótica da doença ajudou a aprimorar as medidas terapêuticas e diminuir a mortalidade [110]. No entanto, complicações tardias como insuficiência renal reversível ou não, cardiopatia aguda e comprometimento do sistema nervoso central são complicações possíveis [143, 174].

Os primeiros relatórios chineses indicavam que 20% dos casos de covid 19 tinham um curso grave necessitando internação hospitalar, e que um quarto desses pacientes hospitalizados precisavam de terapia intensiva [202]. Tornava-se crucial o desenvolvimento de estratégias para identificar preditores de gravidade que estratificassem grupos de pessoas com maior risco para quadros graves [3]. O sistema de avaliação NEWS (*National Early Warning Score*) foi então adaptado para covid 19, auxiliando os profissionais de saúde no acompanhamento dos pacientes internados. O NEWS é uma eficiente estratégia na discriminação de pacientes com risco de parada cardiorrespiratória e morte, já validada na pré-admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), em especial para pacientes com sepse e choque séptico [70]. As diretrizes da *British Thoracic Society* também colaboraram para esse fim [37].

3.2.1 Síndrome Respiratória Aguda Grave - SARS

A Síndrome Respiratória Aguda Grave é uma reação inflamatória do parênquima pulmonar extensa que pode ser causada por diversos fatores. Dentre eles, estado de choque prolongado de qualquer natureza, ingestão ou inalação de substâncias tóxicas, toxicidade pelo oxigênio, aspiração de conteúdo gástrico, infecções bacterianas ou virais etc [150]. Também é chamada de lesão alveolar difusa ou pulmão de choque. O agente patológico promove lesão celular desencadeando um aumento da quantidade de citocinas inflamatórias no parênquima pulmonar e na corrente sanguínea (IL-6, IL-10 e TNF-α) com linfopenia (redução de células T CD4+ e CD8+) [7]. O resultado é disfunção da barreira alvéolo-capilar prejudicando grandemente as trocas gasosas. Expressão exacerbada do receptor ACE2 na parede dos pneumócitos pode contribuir para desencadear SARS. Logo, a ligação do *sars-cov 2* na ACE2 pode iniciá-la, semelhante às alterações patológicas da SARS e da MERS. Abrahamsohn escreve a fisiopatologia da lesão tecidual em seu atlas anatomopatológico [4]:

> "A lesão celular leva a aumento de permeabilidade dos dois tipos de células, permitindo a passagem de fluidos e proteínas para a superfície alveolar. Nas fases iniciais, proteínas plasmáticas extravasadas foram parcialmente os alvéolos, formando membranas hialinas. Posteriormente, esse material é removido por fagocitose. Os pneumócitos I lesados são removidos e substituídos por pneumócitos II, que são células cúbicas ou arredondadas, bem mais espessas que os pneumócitos I o que dificulta as trocas gasosas. Por fim, há reação inflamatória crônica e fibrose difusa do interstício pulmonar..." Abrahamsohn (2023) [4]

No estágio inicial da SARS observa-se edema pulmonar relacionado a exsudação proteica, espessamento intersticial e infiltrado de células gigantes multinucleadas e de macrófagos para a cavidade alveolar [1]. Algumas células do epitélio brônquico podem necrosar e descamar para a luz alveolar. Na Figura 3.8 o aspecto normal dos septos alveolares é comparado ao edema dos septos interalveolares devido ao infiltrado inflamatório e à atelectasia de alguns alvéolos na SARS não relacionada a covid 19. Note dano alveolar irregular, edema e início da formação de membranas hialinas [94].

Na SARS relacionada a covid 19, como demonstrado nas Figuras 3.9 e 3.10, inicialmente também ocorre edema pulmonar, esfoliação de células epiteliais alveolares, formação da membrana hialina, infiltrado de células inflamatórias intersticiais. Em estágio subagudo, há exsudação fibromixóide. Este material forma uma camada que recobre a superfície de troca gasosa dos pneumócitos e diminui a área funcional do pulmão [175]. A tempestade de citocinas inflamatórias desencadeia dano alveolar di-

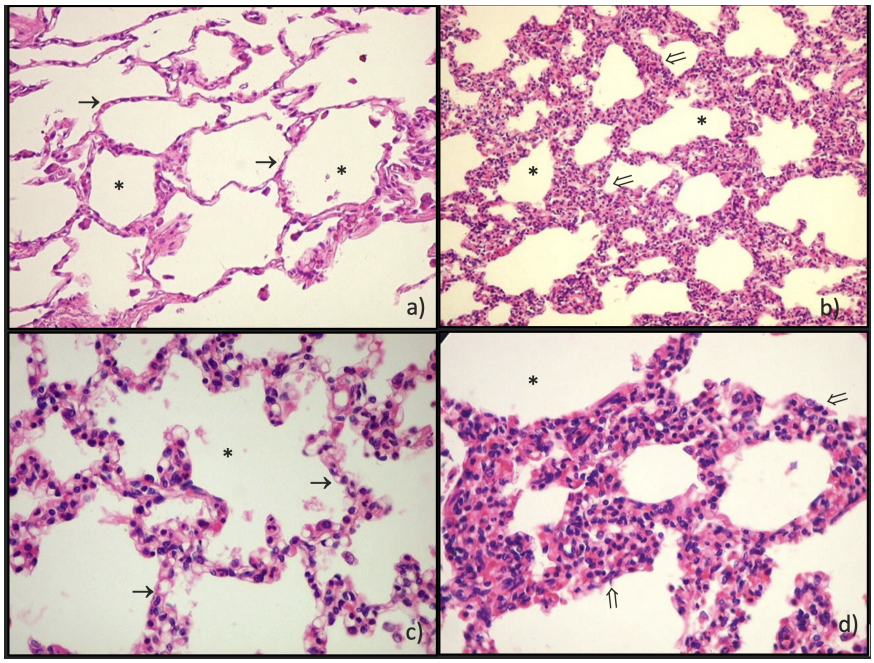


Figura 3.8. SARS aguda e subaguda não relacionada a covid 19. SARS aguda e subaguda não relacionada a covid 19. Paredes alveolares normais (a, c): septos finos, poucas células inflamatórias. Fase exsudativa aguda da SARS com membrana hialina (b, c): Septos interalveolares espessados, celularidade aumentada às custas de infiltrado inflamatório. d) SARS subaguda com lesão de brônquios: Descamação parcial do epitélio brônquico após necrose. Luz alveolar parcialmente preenchidas por material exsudativo (*) e células descamadas (**); septos alveolares (setas simples); membrana hialina (setas duplas). [H&E], aumento pequeno (a, c, d) e grande (b). Fonte: adaptado de [4]

fuso [1]. A lesão e a resposta imunológica robusta para reparo tecidual podem, por sua vez, desencadear uma série de reações sistêmicas [145]. Dentre elas: coagulação intravascular disseminada e falência de órgãos extra-pulmonares [1, 175]. Este é um quadro grave e que pode levar o paciente à morte [174].

A Figura 3.9 demonstra fração do tecido pulmonar de paciente com covid aguda (7º dia). Células modificadas pelo vírus podem ser encontradas no interior dos alvéolos [1]. A Figura 3.10 apresenta exame hitopatológico de tecido pulmonar com infiltrado inflamatório proeminente e depósitos intersticiais de fibras de colágeno, dano alveolar irregular associado a edema e formação de fibrose intersticial em paciente no 34º dia de covid 19.

O processo de resolução da doença ocorre com pneumonia em organização. Neste caso há proliferação e organização de tecido de fibrogranulação no parênquima pulmonar. Foi documentada em pacientes em recuperação de SARS de diversas etiologias, incluindo covid 19, citomegalovírus, influenza-A (H1N1), *sars-cov* e MERS [217]. Nas regiões pulmonares onde a agressão foi menos grave, o epitélio é regenerado completamente. De outra forma, a arquitetura pulmonar normal desaparece e em seu lugar deposita-se material conjuntivo frouxo com fibras colágenas e fibroblastos, onde será consolidado

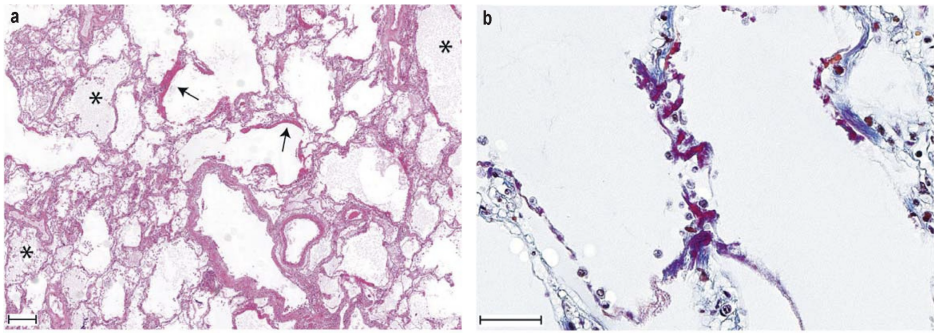


Figura 3.9. Dano alveolar irregular com edema e formação de membranas hialinas. Anatomopatológico de pulmão em paciente no 7º dia da fase aguda de covid 19, sem uso de ventilação mecânica invasiva, mostrando danos à membrana basal, proliferação de fibroblastos e deposição de matriz extracelular. a) Focos de edema (*) e formação de membrana hialina alveolar (setas); (coloração por hematoxilina e eosina [H&E], a barra corresponde a 200 μm). b) septos alveolares com microtrombos de fibrina (coloração com ácido fucsina laranja G [AFOG], barra corresponde a 50 μm). Fonte: Adaptado [94].

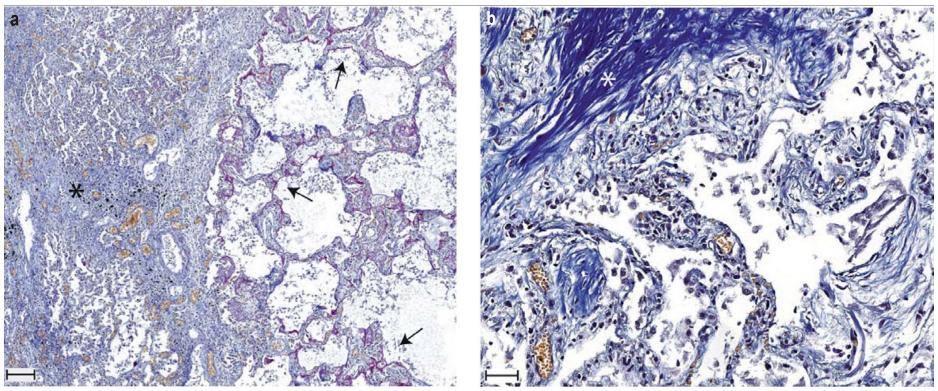


Figura 3.10. Infiltrados inflamatórios, depósitos intersticiais de fibras de colágeno e formação de fibrose intersticial pulmonar. Anatomopatológico de pulmão em paciente no 34º dia de covid 19, 15º dia de ventilação mecânica invasiva, mostrando infiltrados inflamatórios proeminentes e depósitos intersticiais de fibras de colágeno dano alveolar irregular associado a edema e formação de membranas hialinas e fibrose intersticial. a) Dano tecidual agudo com membrana hialina (setas) e transformação fibrótica adjacente (*); (coloração ácido fucsina laranja G [AFOG], a barra corresponde a 200 μm). b) septos alveolares espessados (interstício intralobular) com perda da conectividade tecidual; fibrose focal com abundância de fibras de colágeno e pobreza celular (coloração com ácido fucsina laranja G [AFOG], barra corresponde a 50 μm). Fonte: Adaptado de [94].

fibrose e deformação irreversível dos brônquios [77, 4]. A Figura 3.11 demonstra exame histopatológico de fragmento de pulmão com fibrose focal pós-SARS por agente etiológico desconhecido. Os achados histopatológicos de dano alveolar difuso causado pela covid 19 são indistinguíveis daqueles provocados por outras causas [178].

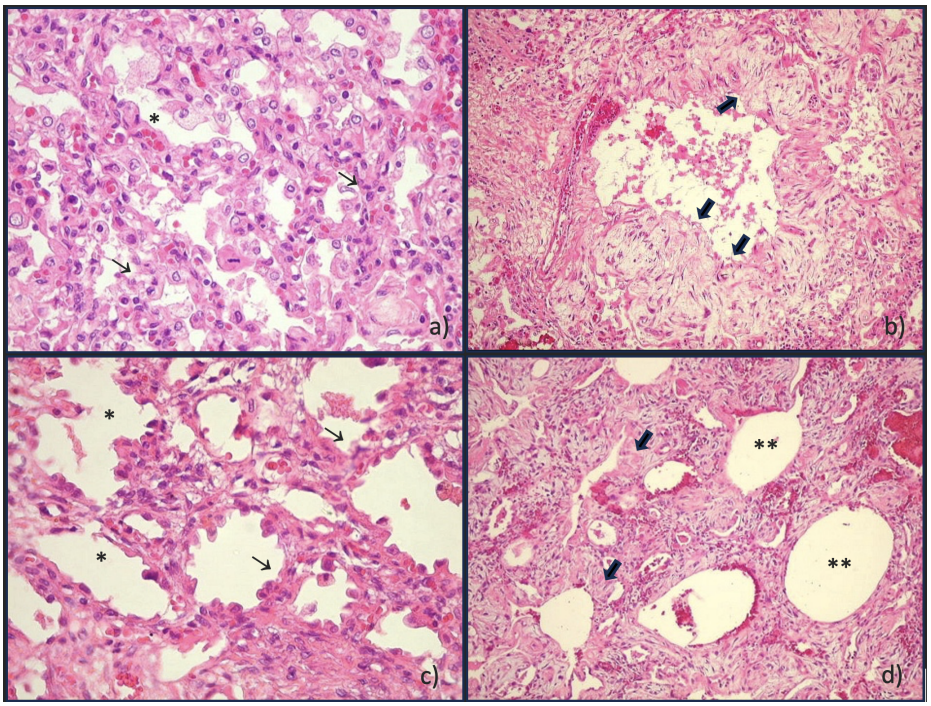


Figura 3.11. Formação da fibrose pulmonar. Amostras histológicas de tecido pulmonar num quadro de SARS em evolução para fibrose (etiologia desconhecida). Nesta fase, as membranas hialinas já desapareceram. Note espessamento por edema e desorganização dos septos alveolares, deformidade na luz dos alvéolos (*) com pobreza de pneumócitos. As pequenas cavidades correspondem a bronquíolos dilatados (**). Entre eles há tecido fibroso no local onde anteriormente havia alvéolos funcionantes. Este aspecto corresponde ao faveolamento descrito na tomografia - ver Figura 3.22. (setas simples: septos alveolares; setas preenchidas: tecido conjuntivo frouxo e fibroblastos substituindo o tecido normal da parede dos bronquíolos lesados). [H&E], aumento pequeno (b, c), médio (a) e grande (d). Fonte: adaptado de [4].

3.2.2 Alguns aspectos clínicos que potencializam o quadro agudo

Hipoxemia é a queda na saturação de oxigênio no sangue arterial (PaO_2 <95 mmHg). Pacientes gravemente hipoxêmicos (PaO_2 <80 mmHg) podem apresentar-se de maneira bastante diferente entre si: respiração normal (hipoxemia "silenciosa") ou notavelmente dispneica. Gattinoni et al. (2020) [66] destacam fatores que interferem no modo de apresentação e gravidade da doença aguda, aos quais acrescenta-se o estado vacinal do paciente. São eles: a gravidade da infecção; o tempo decorrido entre o início da doença e a observação no hospital; a resposta do hospedeiro e sua reserva fisiológica; a capacidade de resposta ventilatória do paciente à hipoxemia; além das comorbidades do indivíduo.

Trabalhos indicam que certos grupos populacionais podem ser mais susceptíveis às formas graves [143], como idosos, pessoas com doenças crônicas pré-existentes [145] e quando o paciente apresenta um fenótipo hiperinflamatório de síndrome de doença respiratória aguda (SARS) [7]. Também foi descrito que os homens têm mais expressão

da ACE2 que mulheres; asiáticos em comparação com brancos e africanos; assim como pessoas obesas ou com sobrepeso em comparação com as de IMC menor que 25 [175]. A diferença na expressão da ACE2 é um dos fatores que pode ajudar a explicar as diferentes apresentações da doença [154].

Lesões em múltiplos órgãos e extenso envolvimento pulmonar com comprometimento funcional também foram encontrados em estudos anatomopatológicos relacionados a outras infecções por coronavírus [76, 205, 178]. Semelhanças entre a covid 19, *mers* e a *sars* vírus levantaram a hipótese de progressão para fibrose pulmonar no longo prazo [154]. Hipótese esta reforçada após pesquisadores relatarem que a ligação *sars-cov 2* ao receptor habilitado ACE2 é de 10 a 20 vezes mais forte que o do *sars-cov* [175].

3.3 Covid longa

Após a melhora do quadro agudo da covid 19, independentemente da gravidade, alguns pacientes relatam persistência de alguns sintomas. Plata et al. (2022) relataram fadiga (36,9%), dispneia (22,8%), cefaleia (21,5%) e queda de cabelo (21,5%) [145]. Nabahati et al. (2021) descreveram também miastenia, dificuldade de concentração, visão turva, problemas de sono e ansiedade, sintomas gastrointestinais, alterações de peso e dermatite [128]. E Tanni et al. (2021) acrescentaram tosse, dor torácica, depressão, distúrbios cognitivos, palpitações, mialgia e artralgia [177].

Diz-se covid longa quando sinais ou sintomas persistam ou se desenvolvam após quatro semanas da infecção [29, 177]. A covid longa contempla duas fases: de 4 a 12 semanas e após 12 semanas. As fases da covid estão enumeradas abaixo. Na síndrome pós-covid, grupos de sintomas, muitas vezes sobrepostos, podem ser intermitentes e mudar ao longo do tempo. Eles podem afetar qualquer sistema do corpo [36].

Fases da covid 19 [63]:

- Covid 19 aguda: sinais e sintomas da covid por até 4 semanas.
- Covid longa
  - *Covid 19 sintomática contínua* (em curso): pessoas que apresentam sintomas novos ou persistentes 4 a 12 semanas após o início da covid 19 aguda.
  - *Síndrome pós-covid 19*: Sinais e sintomas que se desenvolvem durante ou após uma infecção consistente com covid 19, não desaparecem por mais de 12 semanas e não são explicados por outro diagnóstico.

Dispneia crônica é um dos sintomas mais frequentemente relatados na síndrome pós-

covid e pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes [154]. Distúrbios do sistema nervoso central e periférico associados à covid 19 aguda são geralmente transitórios. No entanto, sequelas neurológicas podem persistir por meses, tais como dores de cabeça, tontura, perda de paladar e olfato [27] .

Dentre as complicações cardiovasculares são citadas miocardite, infarto agudo do miocárdio e exacerbação de insuficiência cardíaca. Elas ocorrem pela ação do vírus nas células cardíacas, que, como no pulmão, também apresentam receptores para a enzima conversora de angiotensina II. Mas também ocorrem devido à significativa produção de citocinas pelos linfócitos auxiliares tipos 1 e 2. As consequências das manifestações cardíacas são potencializadas pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SARS) e pela ventilação mecânica para suporte terapêutico com repercussões hemodinâmicas [211].

Mesmo a doença leve pelo *sars-cov 2* pode ter repercussões multissistêmicas, mas o risco de sintomas persistentes é maior quando relacionado à duração e gravidade de um estado hiperinflamatório [154]. O dano celular e uma resposta autoimune desregulada, levando à excessiva produção de citocinas inflamatórias, podem contribuir para persistência dos sintomas [145].

3.4 Alterações pulmonares residuais

Uma vez que os sintomas respiratórios residuais se mostram os mais frequentes na covid 19 sintomática contínua e na síndrome pós-covid [27], alguns pesquisadores questionaram se esses pacientes poderiam estar evoluindo para uma condição chamada fibrose pulmonar [3].

Fibrose pulmonar é uma doença intersticial restritiva crônica, por vezes incapacitante, causada por intensa ativação e acúmulo de fibroblastos e deposição de matriz extracelular composta em grande parte por colágeno [167]. Interfere de forma significativa na qualidade de vida dos pacientes, pois reduz a capacidade de oxigenação sanguínea [87, 178]. Com a evolução do quadro, o paciente pode necessitar de oxigenoterapia contínua ou transplante pulmonar. A associação entre fibrose e a insuficiência pulmonar em decorrência da fase aguda do pulmão de choque já está bem estabelecida [167]. Ela ocorre devido a danos diretos causados pela doença e em consequência de métodos terapêuticos como ventilação mecânica invasiva [212, 205].

Abdel-Hamid et al. (2021) [3] e Vijayakumar et al. (2022) [186] concordam que sintomas respiratórios residuais da covid 19 poderiam ser atribuídos à fibrose pulmonar. Mas eles questionam se a fibrose seria decorrente da agressão tecidual no pulmão de choque ou se seria induzida por aspectos diretamente relacionados ao vírus. Neste contexto, Tarraso et al. (2022) salientam que a erradicação do vírus do parênquima pulmonar pode

não impedir o desenvolvimento de doença pulmonar intersticial fibrótica, progressiva e irreversível. Isso por não estar claro se essas alterações ocorrem a partir das cicatrizes do processo agudo ou se progridem ao longo do tempo [178].

Aos estudar outros indivíduos da família *Coronaviridae*, pesquisadores demonstraram que uma proteína do nucleocapsídeo (N) do coronavírus associado à SARS potencializa a formação de fibrose tecidual induzida por fator de crescimento transformador-β (TGF-β) [212]. Essa proteína N modula a sinalização de TGF-β para bloquear a apoptose de células hospedeiras infectadas pelo *sars-cov* e, ao mesmo tempo, promover a produção de colágeno e plasminogênio, levando a mais formação de fibrose nos pulmões. No entanto, a associação entre covid 19 e fibrose pulmonar por esta via não está bem estabelecida, destacam Huang et al. (2023) [87]. Isso porque, até o momento de sua pesquisa, nenhuma proteína semelhante havia sido identificada em estudos com *sars-cov 2*.

Por outro lado, Zubairi et al. (2021) [217] apontaram que *sars-cov 2* induziu fibrose em pacientes que não necessitaram de ventilação mecânica invasiva e nem foram internados em UTI. Este fato é digno de nota, pois os pesquisadores destacaram que os outros coronavírus induziram fibrose pulmonar apenas em pacientes que fizeram uso de ventilação mecânica invasiva devido a doença mais crítica e duradoura.

Como destaca Abdel-Hamid:

> "Vários mecanismos de lesão pulmonar na covid 19 foram descritos, estando envolvidos mecanismos virais e imunomediados. A lesão pulmonar causada pela covid 19 é seguida por inflamação aguda e uma tentativa de reparação do tecido pulmonar. Isto resulta na restauração da arquitetura pulmonar normal ou pode evoluir para fibrose pulmonar com distorção arquitetônica e disfunção pulmonar irreversível." Abdel-Hamid et al. (2021) [3]

Desta forma, os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da fibrose pulmonar por covid 19 parecem ser muitos [7]. Contudo, apenas parte dos pacientes desenvolvem fibrose, e isso torna o cenário ainda mais complexo [208, 97].

3.5 Prognósticos e Complicações

Assim, embora o mecanismo fisiopatológico ainda não esteja totalmente elucidado, a infecção pelo *sars-cov 2* pode resultar desde restauração da arquitetura pulmonar normal até evolução para fibrose com distorção arquitetônica e disfunção pulmonar irreversível [3]. Uma intervenção terapêutica precoce teria potencial em diminuir o risco de progressão para fibrose e também na resolução quase completa das lesões pulmonares por covid 19 não relacionadas a este desfecho [3].

Foram apontadas semelhanças entre fibrose por covid 19 e um tipo particularmente grave de doença fibrosante, a fibrose pulmonar idiopática (DPI). Dentre as semelhanças: biomarcadores circulantes, genética compartilhada e o aspecto das alterações na função pulmonar e radiológicas [172]. A confirmação de uma associação forte, acarretará em consequências práticas para os sistemas de saúde. Um exemplo é se haveria lugar para medicamentos antifibróticos (já referendados no tratamento da DPI [15]) na prevenção e tratamento dos sintomas da síndrome da covid longa. Consolidar as informações relativas ao tema tem sido de bastante interesse na pesquisa clínica atual [128, 205].

O tempo em que as lesões pulmonares decorrentes da covid 19 leva para serem parcial ou totalmente resolvidas também está sendo objeto de estudos [213] e, para os autores desta revisão sistemática, é de especial interesse. Esclarecer como ocorre a dinâmica da resolução das anormalidades pulmonares relacionadas à covid 19 contribui para diferenciar um processo inflamatório de resolução lenta de um prognóstico sombrio de fibrose pulmonar. Inicialmente, o acompanhamento pós-alta hospitalar em quadros de covid 19 aguda ocorria por até cerca de 3 meses, a depender do país. O governo da China estabeleceu acompanhamento em 2 e 4 semanas após a alta, com ou sem vigilância por imagem [39]. Já a *British Thoracic Society* [166] recomendou que se acompanhasse os pacientes com covid grave por 3 meses, através de exames radiológicos. Mas, de acordo com Cocconcelli et al. (2022) [37], sequelas pulmonares de longo prazo na covid ainda demandam esclarecimentos, pois pesquisas demonstram alterações semelhantes a fibróticas em tomografias de tórax realizadas após 6 ou mais meses.

Outra frente de estudo envolve fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de fibrose pulmonar. Alguns indicam associação de risco positiva para idade avançada, IMC elevado, em estado crítico na fase aguda e comorbidades prévias [64, 145, 106]. Outros autores destacam que um padrão de fibrose, com aspecto tomográfico de pneumonia intersticial usual (PIU), pode ocorrer mesmo em casos assintomáticos de covid 19 ou naqueles pacientes com doença leve, independentemente da idade ou comorbidades [10].

O fato de o pulmão ser o órgão mais envolvido na covid 19 levou à pesquisa sobre o aspecto nos exames de imagem e sobre a função pulmonar dos pacientes após a recuperação. A gravidade da covid 19 na fase aguda tem sido consistentemente associada a anormalidades radiológicas e comprometimento da função pulmonar para trocas gasosas no acompanhamento de longo prazo [13, 113]. Desta forma, muitos estudos têm buscado caracterizar se as deficiências pulmonares estruturais relacionadas à fibrose, evidenciadas especificamente por tomografia de tórax, ocorrem associadas à redução na taxa de difusão pulmonar daqueles que sobreviveram à covid grave [76, 172]. Ainda assim, a maioria dos estudos têm limitações com baixas taxas de participação e falta de aquisição simultânea de resultados radiológicos e funcionais [113]. Além disso, pouco se sabe sobre complicações pulmonares em pacientes mais jovens ou com doença leve [5].

3.6 Métodos de avaliação pulmonar

Embora a causa dos sintomas na síndrome pós-covid ainda não esteja totalmente esclarecida, vários estudos relatam que indivíduos neste quadro podem apresentar anormalidades radiológicas e função respiratória comprometida, além dos sintomas persistentes [76, 128, 145]. As evidências atuais sugerem que há um grande número de sequelas pulmonares após a pneumonia por covid 19 (espessamento intersticial, opacidades em vidro fosco, padrão de pavimentação em mosaico e bronquiectasias, entre outros). Da mesma forma, parece que os testes de função pulmonar (espirometria, DLco, Teste de caminhada de 6 minutos), além de tomografias computadorizadas de alta resolução (TCAR), são úteis para a avaliação dessas doenças pulmonares pós-covid 19 e sequelas [36].

A avaliação clínica do sistema respiratório pelos profissionais de saúde se dá de várias maneiras, iniciando-se com anamnese e exame físico. De acordo com a diretriz para manejo da covid NICE - *National Institute for Health and Care Excellence* - alguns exames orientam diagnóstico e tratamento da síndrome pós-covid 19, dentre eles espirometria, radiografia de tórax, ultrassonografia, escala de dispneia e TC de tórax [62].

Questionários e escalas validadas podem auxiliar na aferição dos sintomas relatados pelos pacientes. Métodos de avaliação como a medição da dispneia com atividades da vida diária usando classificações clínicas de dispneia, como o *Medical Research Council* (MRC) modificado, o *Baseline Dyspnea Index* (BDI) e o *Oxygen Cost Diagram* (OCD) auxiliam na aferição basal. Para a medição da dispneia durante o exercício usa-se a escala de Borg. Ao passo que, para avaliar a influência da dispneia na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes sabidamente portadores de alguma doença pulmonar crônica, usa-se questionários específicos como o *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) e o *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRQ) [75].

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é uma outra ferramenta para avaliação do paciente com queixas respiratórias crônicas. Ele mede a distância que um paciente consegue caminhar rapidamente em uma superfície plana e dura por um período de 6 minutos. Tarraso et al. (2022) destacam que o teste é capaz de avaliar as respostas globais e integradas de todos os sistemas envolvidos durante o exercício (pulmonar e cardiovascular) e unidades neuromusculares [178].

3.6.1 Testes de função pulmonar

Os testes de função pulmonar são muito importantes para a avaliação do sistema respiratório e são de ampla utilização na prática clínica. Usados para diagnóstico, análise de gravidade e prognóstico de obstrução das vias aéreas; além de detectar doenças pulmonares precoces e monitorar o declínio da função pulmonar, dentre outras funções [148].

A espirometria é um dos principais testes de função pulmonar. Os principais parâmetros medidos neste exame são o volume máximo de ar que um indivíduo pode inspirar e expirar com esforço máximo e o fluxo aéreo em função do tempo [72].

Diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS) e da *European Respiratory Society* (ERS) norteiam os parâmetros de normalidade para medidas de volume pulmonar e espirométricos. Em 2012 a Força-Tarefa Global para avaliação pulmonar [148] publicou um estudo robusto onde estabeleceu valores referência e seus limites inferiores de normalidade para índices espirométricos, que são aplicáveis globalmente pois foram adaptados em função da idade, altura, sexo e etnia dos pacientes.

O exame é composto por quatro fases: inspiração máxima, uma "explosão" de expiração forçada, seguida de expiração completa contínua por um máximo de 15 segundos e por fim inspiração no fluxo máximo de volta ao volume pulmonar máximo [72]. Um teste de responsividade ao broncodilatador complementa a avaliação, pois determina o grau de melhora do fluxo de ar em resposta à administração do broncodilatador, conforme medido por alterações no volume expiratório no primeiro segundo (VEF 1) e na capacidade vital forçada (CVF) [160]. A Tabela 3.2 descreve as variáveis principais e derivadas medidas num exame de espirometria em adultos. Graham et al. [72] destacam o papel confiável do índice obtido pela razão relação VEF1 /CVF para doenças obstrutivas.

O segundo teste de avaliação da função pulmonar é o DLco: capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono. Ele é um forte indicador da eficiência da troca gasosa no pulmão, mas é sensível a variações metodológicas e características físicas dos pacientes. O DLco depende tanto da área de superfície total quanto da espessura da membrana alvéolo-capilar e da quantidade de hemoglobina no sangue capilar pulmonar. Como o monóxido de carbono compete com o oxigênio para se ligar à hemoglobina, o DLco também depende da concentração de oxigênio capilar pulmonar [170]. O coeficiente de transferência do pulmão para dados de monóxido de carbono (KCO) é uma medida derivada do DLco.

Global Lung Function Initiative (GLI) disponibiliza em seu site uma calculadora baseada em equações de referência para espirometria, fator de transferência para monóxido de carbono e volumes pulmonares (http://gli-calculator.ersnet.org/index.html). A calculadora pode ser usada para interpretar valores de função pulmonar de um de teste individual ou de estudos científicos (API RESTful).

A DLco inferior a 80% do valor previsto indica comprometimento da difusão pulmonar [154]. De acordo com a Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (2019) [45], a DLco é um teste muito sensível no diagnóstico de doenças intersticiais pulmonares. Em distúrbios ventilatórios restritivos, a medida da capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono auxilia no diagnóstico diferencial entre causas pulmonares (o

Tabela 3.2. Variáveis principais e derivadas aferidas num exame de espirometria em adultos.

Variável	Conceito
CVF*	Capacidade vital forçada. Volume fornecido durante uma expiração forçada e completa.
VEF1*	Volume expiratório no primeiro segundo de uma manobra de CVF. VEF t é o volume máximo expirado pelo Tempo t segundos a partir do Tempo 0 de uma manobra expiratória forçada.
VEF1/CVF*	Importante para diferenciação entre distúrbios obstrutivos e restritivos. O valor normal deve estar acima do limite de inferioridade ou 0,7.
PFE	Pico de fluxo expiratório. Maior fluxo alcançado a partir de uma manobra expiratória forçada (CVF).
FET	Tempo expiratório forçado. Tempo em segundos medido do Tempo 0 até o fim do platô expiratório.
FIVC	Volume corrente inspiratório forçado. Volume inspiratório imediatamente após a expiração forçada.
VEF0,75	Volume expiratório forçado nos primeiros 0,75 segundos.
FEF25-75	Fluxo expiratório forçado na faixa intermediária entre 25 e 75% da CVF.
VEF6	Volume expiratório forçado em seis segundos. Às vezes é usado como substituto da CVF por mais reprodutível que a CVF e menos exigente fisicamente para o paciente.
VEF1/VEF6	Útil no diagnóstico de obstrução do fluxo de ar em adultos.
FEF50/FIF50	Razão entre fluxo expiratório forçado e inspiratório forçados a 50% VC. Indicador de obstrução das vias aéreas superiores.
CPT	Capacidade pulmonar total. É a quantidade de ar nos pulmões após uma inspiração máxima.
CI	Capacidade inspiratória. É uma estimativa indireta do grau de hiperinsuflação pulmonar em repouso em intervenções farmacológicas e exercícios físicos.
CVL	Capacidade vital lenta. Quantidade máxima de ar exalado em uma expiração relaxada desde a inspiração total até o volume residual.
VC	Volume corrente. Volume entre a capacidade pulmonar total (TLC) e o volume residual (RV).

* medidas essenciais no exame. Fonte: Adaptado de [148]

valor é reduzido) e causas extrapulmonares (dentro dos limites de referência ou minimamente reduzido). A DLco tem grande indicação na avaliação de risco cirúrgico nas ressecções pulmonares por neoplasias pulmonares. Ela é um preditor de complicações e de mortalidade no pós-operatório [45].

Muitos estudos científicos foram desenvolvidos a fim de mensurar a função pulmonar em indivíduos com síndrome pós-covid [76, 128, 145]. Russo et al. (2022) [154], por exemplo, utilizou capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLco) e considerou

como achado mais significativo a redução do valor de DLco <80% do previsto. Pesquisas indicam que uma função pulmonar anormal com capacidade de difusão prejudicada de monóxido de carbono (DLco) foi observada em uma porcentagem significativa de pacientes vários meses após a alta hospitalar [200, 88], principalmente naqueles que apresentaram um curso grave da doença aguda [154]. Tarraso et al. (2022) [178] e Wu et al. (2021) [200] descreveram que diminuição da DLco pode ocorrer em cerca de um terço dos pacientes mesmo um ano após a alta hospitalar por pneumonia por covid 19, período em que a recuperação funcional pulmonar já seria esperada.

3.6.2 Análise do pulmão por imagens

Han et al. (2021) [78] consideram que tanto as deficiências pulmonares estruturais como funcionais podem ocorrer simultaneamente em pacientes que sobrevivem à pneumonia grave por covid 19. Exames de imagem são úteis em rastrear a progressão ou regressão da covid 19 durante o tratamento, podendo indicar, por exemplo, a necessidade de mudança/adequação das medidas de suporte e medicamentosas [33].

A ultrassonografia pulmonar é uma modalidade de imagem que vem ganhando espaço na avaliação pulmonar, em especial em exames de emergência. Mas sua atuação vinha sendo expandida, antes mesmos do advento da covid, como técnica promissora para o rastreio e avaliação da carga de fibrose em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) [193]. Durante a pandemia, contribuiu sobretudo em ambientes de tratamento intensivo, por ser segura, rápida e econômica. Ultrassonografia é capaz de identificar alterações na periferia dos pulmões, regiões mais acometidas pelo vírus [58]. Foi utilizada tanto para diagnóstico como para avaliar o prognóstico dos pacientes na fase aguda da pneumonia por covid 19 [154]. No entanto, é um método operador dependente, logo pode ser menos acurado que o exame por tomografia. Russo et al. (2022) destacam que, apesar de existir um maior número de pesquisas sobre o papel da ultrassonografia pulmonar na fase aguda da infecção por covid 19, a detecção de sequelas pulmonares de longo prazo também seria possível [154].

A radiografia convencional é um exame amplamente disponível, rápido e de baixo custo, útil no acompanhamento de pacientes internados. Permite o monitoramento da extensão do envolvimento pulmonar com menor exposição à radiação X que exames sequenciais de tomografia, porém de forma menos acurada [32].

3.6.2.1 Alterações tomográficas no acometimento pulmonar na Covid: achados agudos e crônicos

Tomografia computadorizada (TC) é um exame de imagem desenvolvido na década de 1970 a partir da radiografia convencional. Utiliza radiação ionizante para demonstrar o aspecto anatômico dos órgãos e tecidos, com base na densidade das estruturas. A evolução tecnológica do método permitiu aprimoramento na definição da imagem em relação aos artefatos de tal modo que em alguns casos é possível comparar o aspecto tomográfico aos achados histológicos apreciados em microscopia. É o caso da tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) [195]. Em relação ao estudo do tecido de sustentação pulmonar (interstício) e às patologias que o acometem, a tomografia supera a acurácia da radiografia de tórax [34] e da ultrassonografia pulmonar [154]. Mas esses métodos são úteis no manejo clínico dos pacientes, complementando a abordagem terapêutica.

No início da pandemia houve um debate sobre o papel da TC de tórax na triagem e no diagnóstico dos casos de covid 19. Isso ocorreu em parte porque os insumos diagnósticos RT-PCR para *swab* nasal não eram suficientes para suprir a demanda de casos suspeitos. Além disso, eram necessários alguns dias para que o resultado do RT-PCR estivesse disponível. Já a realização e leitura preliminar de uma tomografia demanda apenas alguns minutos, nas localidades onde existem aparelhos tomográficos [163].

Mas estudos mostraram que a TC de tórax não é capaz de substituir adequadamente o teste RT-PCR no diagnóstico da covid 19, mesmo quando este for negativo, atrasado ou inexistente [32]. Isso ocorre por algumas razões. Uma tomografia normal não exclui a contaminação em pacientes assintomáticos, por apresentar um valor preditivo negativo sem significância estatística [151], o que denomina-se dissociação clínico-radiológica [32].

Além disso, existem achados tomográficos que se sobrepõem em diferentes doenças pulmonares (infecciosas ou não) [43]. São exemplos de doenças não infecciosas que podem se assemelhar aos achados de covid 19: edema pulmonar, pneumonia em organização, toxicidade de medicamentos, pneumonite actínia, doença criptogênica, infartos pulmonares, hemorragia alveolar e doenças pulmonares intersticiais (por exemplo pneumonia intersticial inespecífica ou pneumonia intersticial descamativa) [151, 108]. Outra razão é a alta sensibilidade diagnóstica da tomografia de tórax em relação à RT-PCR (97%), e sua baixa especificidade (25%), como pontuado por Chate et al. (2020) [32].

Assim, o diagnóstico de covid 19 deve combinar história clínica e epidemiológica, manifestações de imagem, e teste RT-PCR [213]. A TC mostrou-se útil para (1) triar os casos com alta probabilidade para coronavírus, ajudando na diferenciação das formas clínicas da covid 19 e identificando pacientes com necessidade de internação hospitalar [110]; (2) classificar a gravidade da doença pela extensão tomográfica das lesões; (3) distinguir a infecção por covid 19 de outras condições que apresentam achados semelhantes na radi-

ografia e na TC, excluindo diagnósticos alternativos [201]; e (4) indicar agravamento do quadro [32, 17, 101, 78]. Dá-se destaque para o artigo publicado pela Sociedade Fleischner em abril de 2020 [153], no qual os autores sugerem algoritmos para o fluxo diagnóstico e uso de exames de imagem para os pacientes como covid 19 aguda.

Ao longo dos primeiros meses de pandemia, relatos de caso e séries de casos foram publicados demonstrando as alterações tomográficas observadas nas primeiras semanas de doença [108, 206]. Isto contribuiu para orientar profissionais da saúde do mundo todo. A divulgação rápida dos conhecimentos, possibilitada pela internet e pela estruturação do pensamento científico, ajudou a desenhar a história epidemiológica da covid 19. Os achados tomográficos mais frequentes na pneumonia aguda pelo *sars-cov 2* foram então mapeados [163]. A Sociedade de Radiologia Torácica, o Colégio Americano de Radiologia e a Sociedade Norte-americana de Radiologia endossaram os resultados apresentados e publicaram uma classificação para os achados de covid 19 na TC de tórax (ver Tabela 3.3) [165].

Tabela 3.3. Classificação para os achados de covid 19 na TC de tórax. (Fonte: adaptado de [165]):

TC típica:	Opacidades em vidro fosco multifocais com morfologia arredondada, periférica, posterior e com distribuição difusa ou nas zonas inferiores dos pulmões; com ou sem: consolidações, linhas intralobulares visíveis ("pavimentação em mosaico"), sinal do halo e sinal do halo reverso/invertido.
Indeterminada:	Aspectos de imagem não específicos que não correspondem às características típicas, tais como opacidades em vidro fosco difusas ou com distribuição central, unilaterais ou não arredondadas.
TC atípica:	Consolidação lobar ou segmentar isolada sem opacidades em vidro fosco, pequenos nódulos discretos com distribuição centrolobular em árvore-em-brotamento, cavitação, derrame pleural isolado, ou nódulos linfáticos mediastinais aumentados.

Tomografias iniciais podem não apresentar alterações ou revelar apenas focos periféricos de atenuação pulmonar em vidro fosco, como demonstrado nas Figuras 3.12 e 3.13a [108, 151], estando o paciente sintomático ou não. O vidro fosco na tomografia desta fase pode representar infiltrados inflamatórios, edema ou hemorragia [78].

O conjunto de sinais na tomografia do tórax que se apresentam como típico para pneumonia viral (dentre elas por coronavírus) inclui: predomínio de alterações alveolares, com opacidade em vidro fosco (Figura 3.13), consolidações focais com ou sem ectasia vascular (Figura 3.14a) e opacidade mistas alvéolo-intersticiais (Figura 3.14b), geralmente

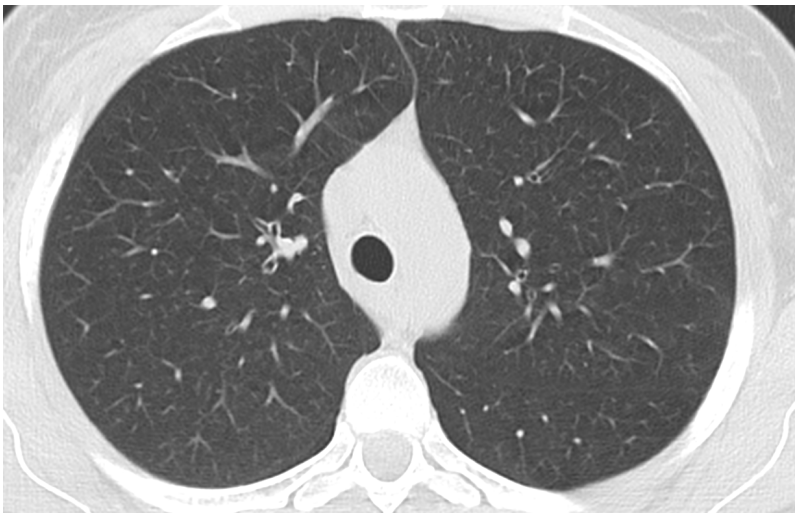


Figura 3.12. Tomografia de tórax demonstrando parênquima pulmonar normal. Fonte: [195].

com acometimento bilateral e multifocal, mais evidentes nos campos pulmonares médios, inferiores e posteriores. Os achados relatados de pneumonia por covid 19 não são únicos ou surpreendentes; em vez disso, eles representam manifestações de imagem comuns, mas não específicas, de lesão pulmonar aguda com organização subsequente e estão associados a inúmeras condições inflamatórias, infecciosas e não infecciosas [101, 216].

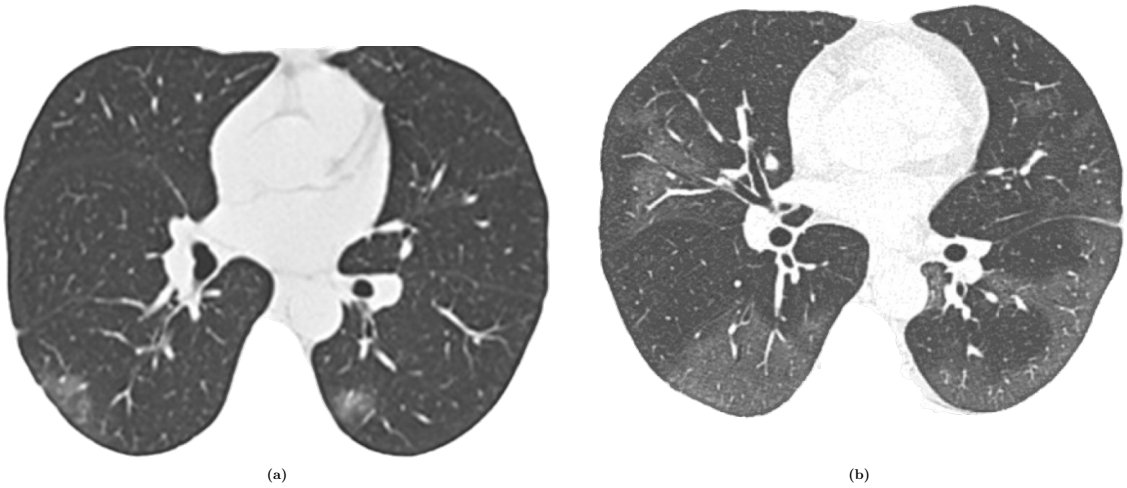


Figura 3.13. Covid 19 fase aguda: Atenuação em vidro fosco multifocal. TC de tórax em corte axial e janela para pulmão demonstrando opacidades com atenuação em vidro fosco em dois pacientes. a) Alterações focais e periféricas. Fonte: adaptado de [203] b) Alterações confluentes acometendo as bases pulmonares devido a covid 19 moderado. Fonte: adaptado de [206].

No entanto, os achados podem variar, a depender do estágio e da gravidade da doença, bem como da presença de lesões prévias no parênquima pulmonar, como enfisema ou tuberculose. Nestes casos, achados indeterminados (Figura 3.15) ou atípicos na tomografia

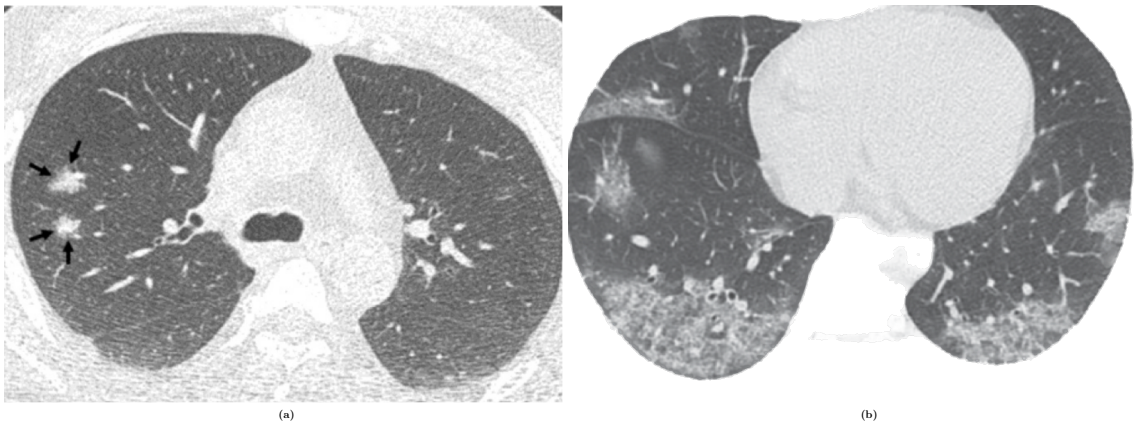


Figura 3.14. Covid 19 fase aguda. TC de tórax em corte axial e janela para pulmão de dois pacientes: a) Consolidações focais e periféricas. Fonte: adaptado de [203] b) Opacidades mistas alvéolo-intersticial predominando nas regiões posteriores dos pulmões. Fonte: adaptado de [11].

de tórax podem ser vistos (Figura 3.16a) [211, 92].

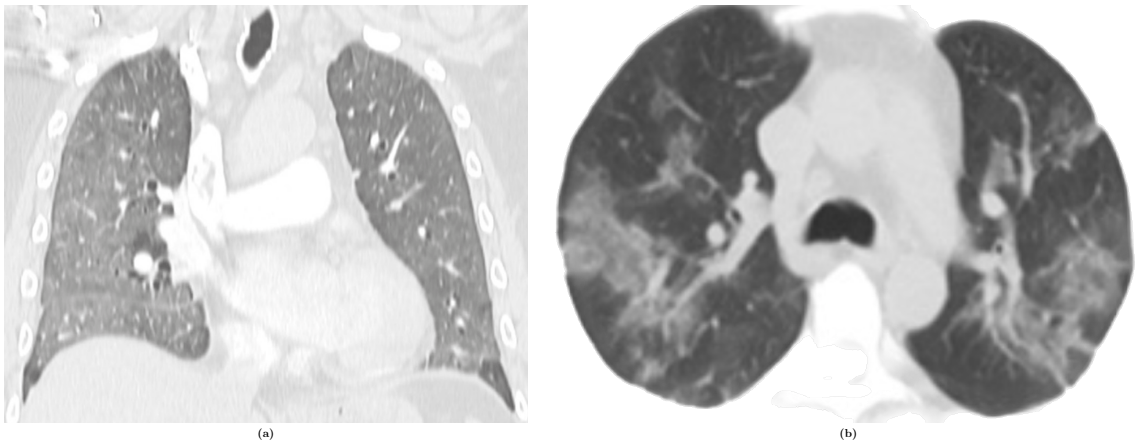


Figura 3.15. TC de tórax demonstrando achados indeterminados para covid 19 em dois pacientes: a) Opacidades com atenuação em vidro fosco com distribuição atípica (extensas, difusas e bilaterais) em paciente sem covid 19, com teste positivo para rinovírus. Fonte: adaptado de [17]. b) Atenuação em vidro fosco irregular com morfologia não arredondada e sem distribuição específica, em um caso de pneumonia por covid 19. Fonte: adaptado de [165].

Na fase aguda da covid 19, a extensão do acometimento tomográfico está diretamente relacionada à gravidade da doença, assim como a velocidade de progressão das lesões [58]. Escores de gravidade e extensão na TC foram sugeridos para agilizar a classificação e o atendimento dos doentes [153, 92]. De uma forma geral, esses sistemas de classificação apontam para a necessidade de se estimar a quantidade de parênquima pulmonar tomado pela doença, com parâmetros reprodutíveis, levando em consideração técnica ágil e factível e se a tecnologia necessária está acessível aos serviços de saúde de diferentes complexidades. Os mais complexos utilizam programas de inteligência artificial (IA) para

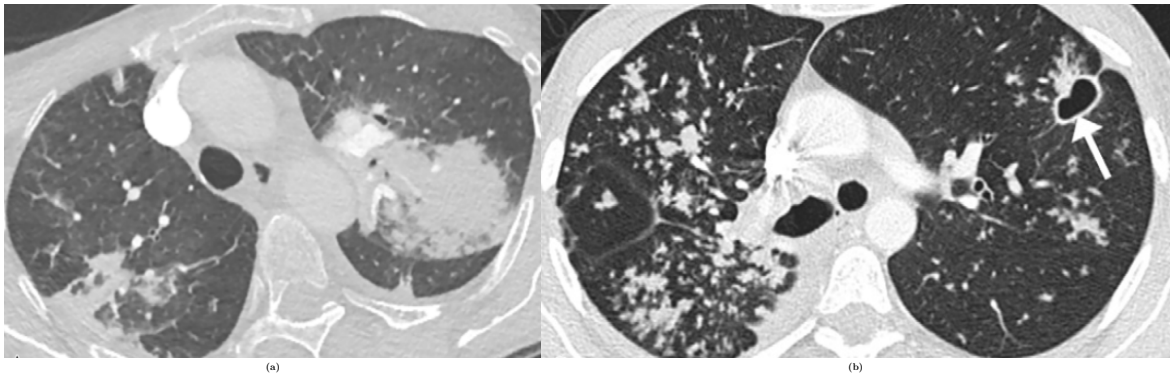


Figura 3.16. TC de tórax demonstrando achados atípicos para covid 19 em dois pacientes (Fonte: adaptado de [165]): a) Áreas de consolidação pulmonar sem vidro fosco significativo em paciente com pneumonia por *sars-cov 2* associada a processo infeccioso bacteriano secundário. b) Pequenos nódulos de espaço aéreo configurando árvore-em-brotamento associados a escavação pulmonar (seta) em paciente com tuberculose, covid negativo.

aferir o volume pulmonar acometido pela doença [99]. Outros propõem avaliação subjetiva das imagens, com base na impressão médica da extensão de acometimento em cada lobo pulmonar, e cuja somatória indicaria a classificação geral do exame [203]. Yang et al. (2020) [203] sugeriram o Escore de Gravidade da TC de Tórax (CT-SS) onde a somatória de pontos compreende o Intervalo teórico de CT-SS de 0 a 40. São atribuídos pontos a 20 regiões pulmonares de acordo com o grau de opacificação do parênquima (0 para parênquima normal; 1 se $< 50\%$ de parênquima alterado ou 2 se $\geq$ a 50% em cada região).

Outro exemplo de método semiquantitativo alternativo para quantificar a extensão das anormalidades pulmonares (lesões totais, atenuação em vidro fosco, consolidação, reticulação e alterações fibróticas) foi utilizado por Han et al. (2021) [76]. Neste método é atribuída pontuação relativa à área envolvida em cada um dos cinco lobos pulmonares: 0, não envolvimento; 1 se $< 5\%$; 2 se 5%-25%; 3 se 26%-49%; 4 se 50%-75%; e 5 se $>75\%$. O escore total de gravidade da TC é calculado pela soma dos escores lobares individuais e varia de 0 a 25.

3.6.2.2 Evolução tomográfica na fase aguda

A apresentação tomográfica clássica da doença foi descrita, apesar da variedade de apresentações, do impacto vacinal, de fatores intrínsecos ao indivíduo, dentre outros aspectos [3, 201, 139, 32, 101, 92].

- Nos primeiros 4 dias após o início dos sintomas predomina o padrão de opacidades em vidro fosco, que inicialmente pode ser nodular, subcentimétrico e solitário, ao

longo/adjacente ao feixe broncovascular e subpleural.

- Entre o 5º e o 8º dias, há um aumento da extensão do acometimento pulmonar, com o aparecimento de pavimentação em mosaico e consolidação segmentar na periferia da área acometida. As lesões se distribuem principalmente nas zonas médias e externas dos pulmões.

- Entre o 9º e o 13º dia, quando costuma ocorrer o pico dos achados tomográficos, nota-se redução do vidro fosco e predomínio de consolidações ou de consolidação e vidro fosco associados. Nesta fase, as alterações de imagem observadas estariam relacionadas à morte de grande número células epiteliais e descamação celular alveolar, exsudato inflamatório no interior dos alvéolos e necrose do tecido pulmonar.

- O padrão reticular (espessamento do interstício) pode ser visualizado.

- Após o 14º dia a partir do início dos sintomas, começa a ocorrer a reabsorção das consolidações, o padrão de pavimentação em mosaico tende a regredir, porém podem persistir opacidades em vidro fosco.

- Quando as condições do paciente melhoram, pequenas estrias fibróticas podem aparecer. A resolução dos achados costuma ser relativamente lenta [58], estendendo-se por aproximadamente 30 dias, sendo descritas alterações cicatriciais no parênquima pulmonar.

- Quando as condições do paciente pioram, os pulmões mostram lesões difusas, afetando seriamente a função pulmonar. Análises histopatológicas demonstraram dano alveolar difuso com exsudato fibromixóide (ver Figuras 3.9 e 3.10), caracterizado por edema pulmonar com formação de membrana hialina associada à descamação de pneumócitos, indicando fase precoce da síndrome do desconforto respiratório agudo [202].

Assim, por volta do 10º dia de infecção, é descrito aumento em número e em extensão dos achados pulmonares. Observam-se consolidações focais (3.17a) ou mais extensas (3.17b) e áreas de pavimentação em mosaico que traduz acometimento alveolar e intersticial (3.18a). Já na fase de resolução, entre 2 a 4 semanas, as alterações refletem processo fisiopatológico da doença em organização, sendo frequentes opacidades reticulares (3.18b) e do padrão de pavimentação em mosaico (3.18a). Logo percebe-se uma transição interpenetrante dos achados tomográficos desde vidro fosco, pavimentação em mosaico, consolidação, opacidades lineares e retráteis (inferindo dano intersticial) [11].

Já na fase de resolução, entre 2 a 4 semanas, as alterações refletem processo fisiopatológico da doença em organização, sendo frequentes opacidades reticulares e do padrão

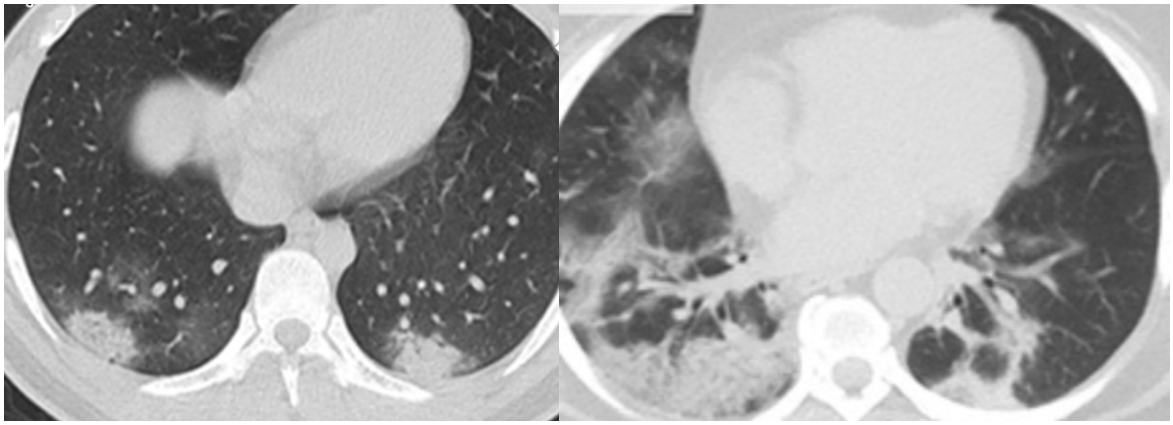


Figura 3.17. TC de tórax demonstrando áreas de consolidação do parênquima pulmonar em dois pacientes com covid 19 na fase aguda a) Fonte: adaptado de [203]; b) Fonte: adaptado de [165].

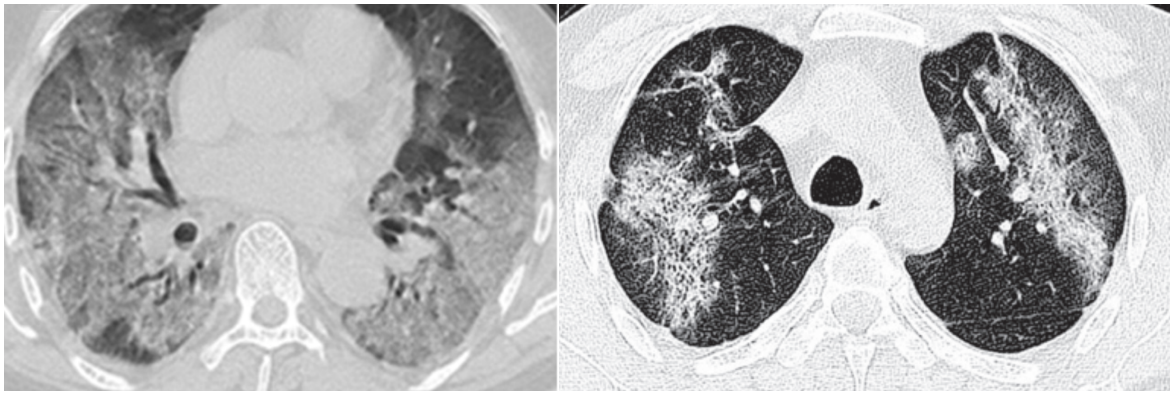


Figura 3.18. Covid 19 na fase aguda a) TC de tórax demonstrando extensa área de atenuação em vidro fosco bilateral sobreposta por espessamento reticular intersticial, configurando pavimentação em mosaico parênquima pulmonar em paciente com pneumonia por *sars-cov 2*. Fonte: adaptado de [203]. b) Outro paciente, cinco dias do diagnóstico: tomografia mostrando opacidades reticulares bilaterais e consolidações. Fonte: adaptado de [1].

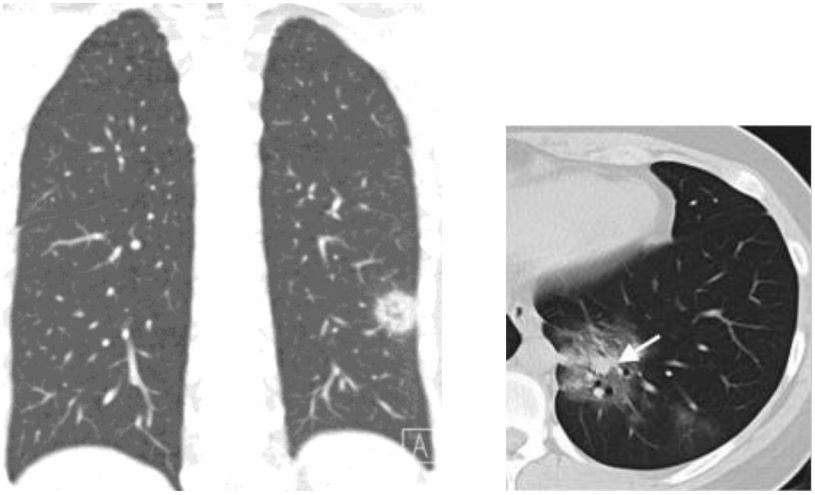
de pavimentação em mosaico. Logo percebe-se uma transição interpenetrante dos achados tomográficos desde vidro fosco, pavimentação em mosaico, consolidação, opacidades lineares e retráteis (inferindo dano intersticial) [11].

Bandas parenquimatosas, estrias fibróticas e linhas subpleurais são indicadoras inespecíficas de atelectasia, edema, fibrose ou inflamação, caracterizando-se por opacidades curvilíneas subpleurais, com distribuição paralela à superfície, e também podem estar presentes nas fases de resolução ou mesmo no pós-covid [153] (3.20b). Por vezes essas lesões são descritas como "formação de fibrose residual", mas com gradual reabsorção [201, 139].

Achados radiológicos descritos na covid 19 que merecem destaque são o sinal do halo invertido e a ectasia vascular. O sinal do halo invertido (ver Figura 3.19a) é a presença

de área pulmonar com atenuação em vidro fosco circundada por consolidação. Não é específico de infecção viral, mas na covid 19 tem sido associado a apresentações tardias, sugerindo a correlação fisiopatológica com o mecanismo de injúria pulmonar descrito como pneumonia em organização [58, 32].

Já a ectasia vascular intralesional (ver Figura 3.19b) pode estar relacionada à resposta inflamatória aguda [213]. Este achado tomográfico é relevante pois também pode ser visualizado em outros contextos diagnósticos como lesões malignas[1]. Além disso, foi investigado como achado preditivo de lesões trombóticas na evolução da fase trombótica da doença [110]. Num contexto de inflamação pulmonar grave por *sars-cov 2*, pode ser observado o "sinal de dilatação vascular" devido à ativação de anastomoses arteriovenosas aumentam o fluxo sanguíneo venoso resultando em dilatação vascular no compartimento venoso [105].



(a) **(b)**

Figura 3.19. Covid 19 na fase aguda a) TC de tórax em corte coronal demonstrando imagem nodular no pulmão esquerdo com atenuação em vidro fosco central e halo de consolidação, configurando sinal do halo invertido. Fonte: adaptado de [206]. b) Outro paciente, secção de tomografia de tórax no plano axial sem contraste endovenoso demonstrando ectasia vascular no interior de opacidade em vidro fosco (seta). Fonte: adaptado de [105].

Pesquisas caracterizaram sequelas radiológicas na fase de recuperação após pneumonia por covid 19 [120, 16, 2]. Demonstraram que as alterações pulmonares progridem ao longo das diversas fases da doença tendendo à lenta resolução nas primeiras 4 semanas [112, 108, 3]. As impressões tomográficas acompanham esta evolução, podendo inclusive evidenciar melhora do quadro, progressão desfavorável (com piora das consolidações

[1]Diferentemente da covid 19, as alterações vasculares visualizadas nas lesões oncológicas costumam apresentar distorção e irregularidade nos vasos ectasiados além de convergência vascular, que pode ser causada por progressão crônica ou infiltração tumoral [213].

ou complicações como infartos pulmonares) ou ainda alterações residuais por vezes irreversíveis como fibrose (ver Figura 3.22). Vários estudos acompanharam a evolução tomográfica de casos confirmados de covid, em especial dos pacientes que desenvolveram a forma grave [192, 23, 213]. TC de tórax permaneceu como exame de referência para acompanhar a evolução das lesões [29, 27].

Han et al. (2020) [77] e (2021) [78] ponderam que apesar de ser grande a presença de alterações tomográficas no momento da alta hospitalar, muitas delas são resolvidas sem sequelas adversas dentro de 3 semanas. Em virtude da experiência adquirida com SARS e MERS, alguns autores recomendaram a realização de acompanhamento tomográfico nos indivíduos em recuperação de covid 19. Esta prática auxiliaria no delineamento dos grupos de pacientes com maior probabilidade de desenvolver fibrose pulmonar [205, 116, 145].

Fibrose pulmonar foi descrita em avaliação tomográfica de 3 meses pós-covid 19 [128]. Mas, é necessário pontuar que a definição de quais alterações tomográfica traduzem fibrose pulmonar não é uniforme entre as publicações. Por exemplo, Tarraso et al. (2022) [178] considera fibrose a presença de bronquiectasias de tração, faixas parenquimatosas e/ou padrão reticular. Para outros autores, os desfechos relacionados à fibrose foram faveolamento e bronquiectasias de tração [16]. Já Lazar et al.(2022) [99] quantificou vidro fosco, bandas lineares, reticulação, faveolamento e bronquiectasia.

Pan et al. (2020) [139] e Zhao et al. (2020) [211] também pesquisaram a frequência de alterações fibróticas em exames de imagem de pacientes com pneumonia por coronavírus. Segundo estes autores, a remodelação fibrótica do parênquima pulmonar, dano alveolar difuso fibrosante e faveolamento também foram confirmados após testes invasivos, como criobiópsias e autópsias em coortes menores.

O acompanhamento da população por um período mais longo permite a resolução de alterações pulmonares não fibróticas reduzindo o percentual de resultados falso positivos para fibrose pulmonar [37]. Vários estudos utilizaram a TC para avaliar a presença de anomalias pulmonares de longo prazo (ver Figura 3.20). Os resultados dos estudos foram heterogêneos, mas sinalizaram a persistência de alterações tomográficas residuais em pelo menos uma parte da população aos 6 meses após a alta hospitalar [111, 76] ou mesmo após 12 meses [37].

Han et al. (2021) [76] observou que a lesão residual mais frequente nas tomografias de 6 meses foi a opacidade em vidro fosco, ainda que em menor volume que nas fases iniciais. A pesquisa de Stewart et al. (2023) [172] demonstrou associação entre a infecção viral e o desenvolvimento de anormalidades parenquimatosas consistentes com fibrose pulmonar. Outros estudos [172, 178, 128] também demonstraram achados sugestivos de fibrose pulmonar um ano após a fase aguda em parte da população por eles acompanhada

(Figura 3.21).

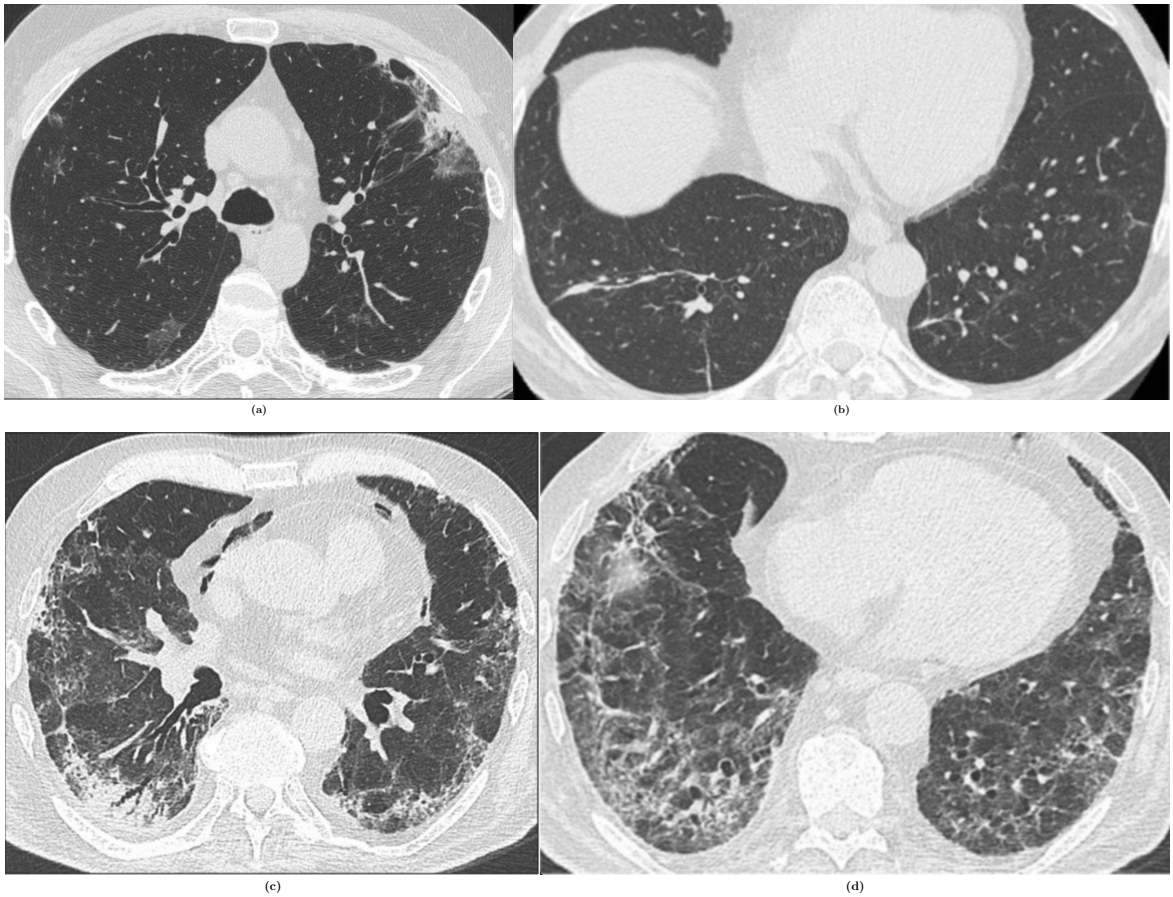


Figura 3.20. Imagens axiais de TCAR de pacientes 3 meses após covid 19 aguda mostrando a) opacidades em vidro fosco bilaterais associadas a distorção na arquitetura pulmonar e consolidações subpleurais no pulmão esquerdo; b) apenas bandas parenquimatosas lineares; c) envolvimento pulmonar extenso, incluindo reticulações difusas, consolidações que predominam nas regiões subpleurais, bronquiectasia de tração posterior direita e pneumomediastino; d) perda de volume do lobo inferior esquerdo, reticulações e bronquiectasias bilaterais. Fonte: adaptado de [16].

De forma complementar, Russo et al. (2022) [154] sugeriram que as anormalidades ultrassonográficas associadas à covid 19 podem levar vários meses para serem resolvidas. Seus resultados mostraram que alterações radiológicas residuais após 6 meses foram significativamente associadas à gravidade da doença aguda.

3.6.3 Inteligência Artificial

A análise comparativa do volume de pulmão acometido foi um parâmetro utilizado para acompanhar a evolução (progressão e regressão) da doença aguda desde o início da pandemia [21]. Essa técnica foi denominada de análise tomográfica dinâmica [185]. Consiste em realizar tomografias de tórax seriadas ao longo do período de internação

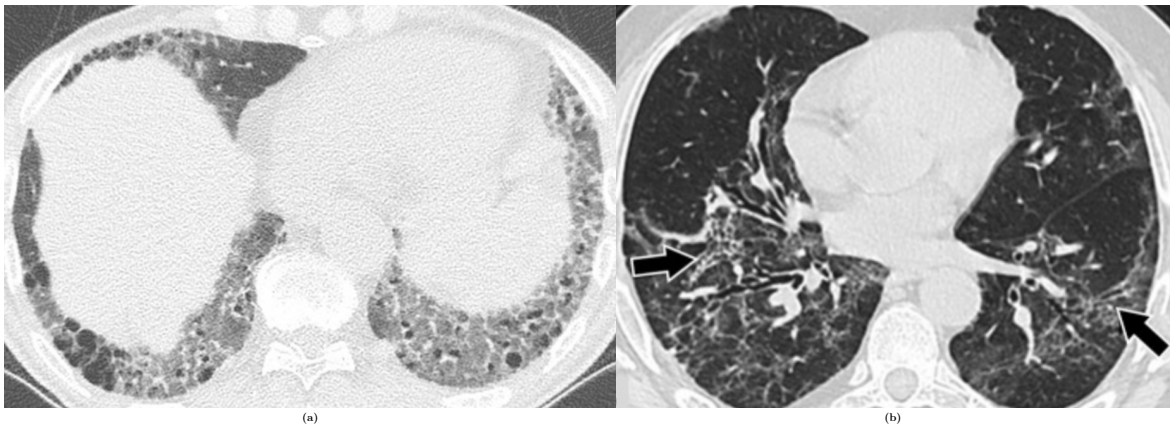


Figura 3.21. Evolução tomográfica da covid 19. a) TC demonstrando espessamento intersticial bilateral, em um paciente 2 meses após o evento agudo, com padrão típico de pneumonia intersticial não específica (PINE), seguindo os critérios da Sociedade Fleischner. Fonte: adaptado de [120]. b) Imagem obtida no acompanhamento de 1 ano mostra resolução incompleta de áreas de atenuação em vidro fosco, presença de reticulação e múltiplas áreas de bronquiectasia e/ou bronquiolectasia de tração (setas) com características de "saca-rolhas" sugestivas de distorção fibrótica. O aspecto é de padrão de pneumonia em organização fibrosante sobreposta e/ou pneumonia intersticial inespecífica. Fonte: adaptado de [21].

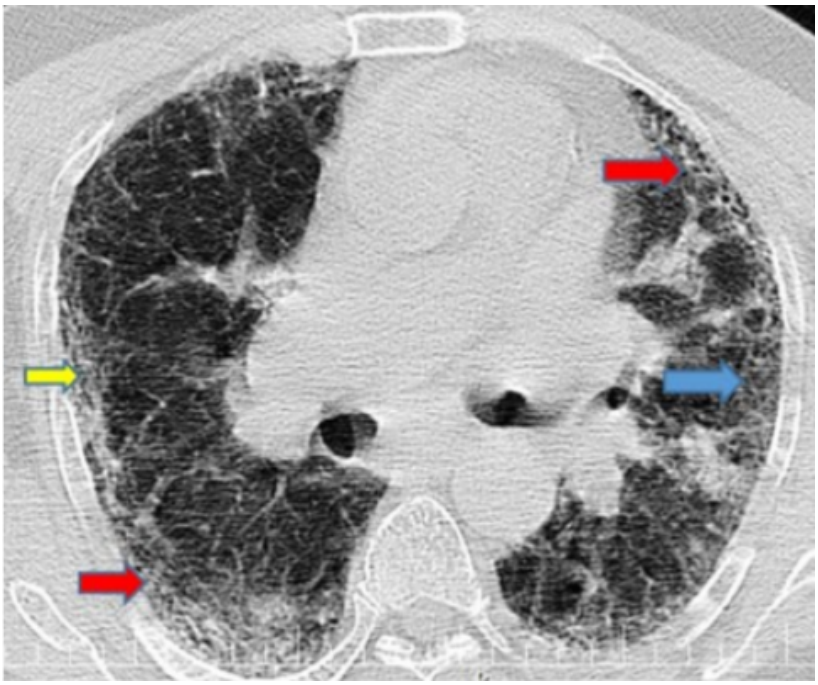


Figura 3.22. Evolução tomográfica da covid 19. Imagem tomográfica obtida no acompanhamento de 6 meses pós covid aguda em paciente idoso (70 anos) mostrando bandas parenquimatosas (seta amarela), espessamento septal interlobular (seta azul) e faveolamento (seta vermelha). Fonte: adaptado de [128].

hospitalar e quantificar com uma mesma técnica a proporção de parênquima pulmonar doente em relação ao parênquima livre de doença naquele paciente.

Diferentes formas de quantificação foram testadas, tais como análise médica puramente subjetiva, método semiquantitativo atribuindo pontuação a segmentos pulmonares e calculando a somatória (por exemplo o através do sugeriram o Escore de Gravidade da TC de Tórax (CT-SS) [203]), ou mesmo utilizando *softwares* para análise quantitativa. Também foi utilizada reconstrução volumétrica tridimensional renderizada, medindo a densidade em cada lobo e construindo gráfico linha de tempo/densidade para cada lobo.

Algoritmos baseados em inteligência artificial de aprendizagem profunda (IA) foram programados para identificar diferentes densidades no parênquima pulmonar com parâmetros previamente estabelecidos. A tecnologia tem como princípio estabelecer uma faixa de densidade que será considerada normal e/ou uma ou mais faixas de densidades considerada normal [99]. Após a aquisição da imagem tomográfica, o exame é submetido ao *software* que calcula porcentagem do volume pulmonar para cada categoria de lesão de acordo com a mesma escala de intervalo de densidade. O método promove uma otimização automatizando a avaliação. Mas pode haver superestimação das lesões se estruturas pulmonares densas normais forem incluídas no cálculo (como pequenos vasos) [215], sendo necessário ajustes por fator de correção no sistema informatizado. Além disso, análise dos dados gerados e por vezes alguns ajustes finos devem ser realizados por pessoal treinado para construção da informação a ser aplicada na condução do caso clínico concreto [215].

Exemplos de estudos que utilizaram IA: Frondure et al. (2021) [64] e Karampitsakos et al. (2023) [93]. Castiglioni et al. (2021) [90] propuseram um modelo de aprendizagem profunda para diagnosticar covid 19 com alta sensibilidade e especificidade usando achados de radiografia. Carvalho et al. (2022) [29] utilizaram o modelo DL (DenseNet) para classificar imagens de TC como positivas ou negativas para covid 19. Desenvolvido por Wang et al. (2020) [156].

A Figura 3.23 demonstra a aplicação de alguns sistemas de inteligência artificial para quantificar o volume da doença pulmonar e auxiliar na classificação da gravidade da covid 19.

3.7 Definição do problema científico

Como discutido nas seções anteriores, as alterações tomográficas da fase aguda da covid 19 estão bem documentadas e caminham para um consenso. Mas, o conhecimento científico acerca do aspecto tomográfico predominante nos pacientes com síndrome pós-covid ainda está sendo construído [58]. Além disso, a função pulmonar residual de pacientes com sintomas meses após a fase aguda não foi definitivamente mapeada [178].

Outra questão a ser identificada é a possível associação entre a presença de lesões

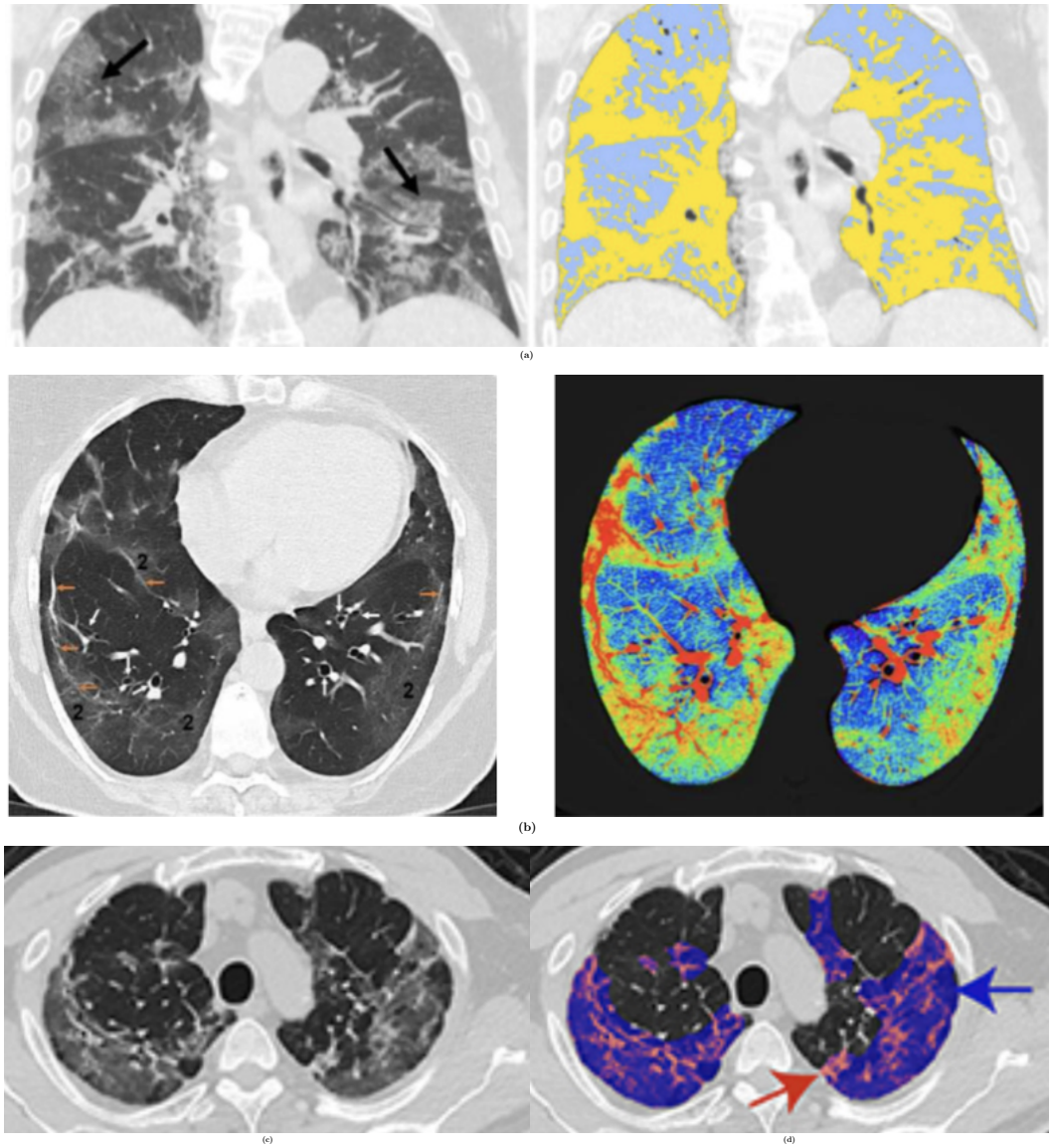


Figura 3.23. IA aplicada na quantificação de lesões pulmonares. a) TC mostra opacidades bilaterais em vidro fosco tendendo à consolidação (seta preta). À esquerda, a mesma tomografia após Análise Quantitativa de Tórax destaca em azul claro pulmão bem aerado e em amarelo lesão pulmonar de pneumonia por covid 19, usando *software* dedicado (Thoracic VCAR, versão 13.1; GE Medical Systems). Fonte: adaptado de [28]. b) Fibrose bilateral com padrão linear (setas laranja), vidro fosco (2) e bronquiectasia (setas brancas). À esquerda, lesões codificadas em cores (verde: vidro fosco e fibrose reticular fina; laranja: fibrose linear, azul: densidades pulmonares normais), utilizando SyngoPulmo3D. Fonte: adaptado de [99]. c) À direita, TC original e à esquerda, o contorno da lesão baseado em IA. A área azul delineada representa lesões em vidro fosco, e a área vermelha representa lesões de componente sólido (consolidação). As imagens foram avaliadas quantitativamente usando o Sistema de Avaliação Quantitativa de TC para covid 19 (YT-CT-Lung, YITU Healthcare Technology Co., Ltd., China) sob a supervisão de dois radiologistas. Fonte: adaptado de [214].

pulmonares residuais e sintomas clínicos. A pesquisa de Russo et al. (2022) [154] não encontrou associação significativa entre a presença de sintomas respiratórios e alterações nas provas de função pulmonar e nem associação com a presença de alterações indicativas de fibrose na tomografia de tórax. Mas os autores concluíram que é preciso mais pesquisas para definir a relevância clínica das alterações radiológicas. Tarraso et al. (2022) [178] pontuam que sequelas pulmonares na síndrome pós-covid, tais como difusão pulmonar reduzida e alterações radiológicas do tipo fibrótica na TC de tórax, não foram definitivamente associadas a marcadores de gravidade descritos em casos de SDRA, como a necessidade de ventilação mecânica. Por outro lado, Wu et al. (2021) [200] analisaram alterações funcionais ao longo de 1 ano em sobreviventes de pneumonia grave por covid 19. Eles relatam que um terço de seus pacientes ainda apresentavam redução na capacidade de difusão dos pulmões para monóxido de carbono (DLco) ao fim do segmento.

Somando-se a isso, estudos que identificam as características demográficas do grupo de risco contribuem para o desenhar da história natural da doença. Eles também ajudam no planejamento de programas sociais e no manejo individualizado de pacientes para a prática clínica concreta. A identificação de grupos com maior associação a desfechos adversos permite análise pontual de respostas profiláticas e terapêuticas. Todos esses aspectos constituem a base para a saúde baseada em evidências e para a medicina de precisão e apontam para o futuro das ciências da saúde [164]. Esses fatores sinalizam a necessidade de dados robustos que sintetizem o conhecimento científico já disponível sobre o tema.

Durante a fase de revisão de literatura deste trabalho, foram, pois, identificadas 10 revisões sistemáticas com algum ponto de convergência em relação a lesões pulmonares residuais na síndrome pós-covid 19 [6, 100, 199, 136, 194, 30, 113, 22, 155, 56]. Uma das revisões incluiu pesquisas não só sobre *sars-cov 2* mas também pneumonia por *sars-cov*, *mers-cov* ou pneumonia por influenza [56]. Seis revisões sistemáticas avaliaram trabalhos cujo período pós-covid incluiu a fase aguda (até 4 semanas) e/ou a fase sintomática contínua (até 12 semanas) [155, 113, 30, 136, 199, 6]. Três revisões incluíram pacientes não hospitalizados e com covid 19 leve [136, 6, 194]. E três trabalhos não utilizaram tomografia de tórax para estudo pulmonar [199, 136, 113, 30].

Desta forma, apenas as revisões sistemáticas publicadas por Lee et al. (2022) [100] e Bocchino et al. (2023) [22] avaliaram pacientes com síndrome pós-covid 19 num período superior a 3 meses do diagnóstico. Além disso, esses trabalhos incluíram exame por imagem do tórax através de tomografia, apenas em pacientes previamente hospitalizados por covid. Lee et al. (2022) [100] também relatou como desfecho a análise da função pulmonar por DLco. No entanto, mesmo a revisão de Bocchino et al.(2023) [22], a mais recente, incluiu estudos primários publicados somente até janeiro de 2023.

4 Materiais e Métodos

A fim de embasar a contextualização e a fundamentação teórica desta revisão, realizou-se inicialmente busca ampla na literatura sobre o tema. Mais de 400 mil publicações relacionadas ao coronavírus desde o final de 2019 foram apresentadas. As áreas de interesse são diversas, tais como estrutura genômica, outros coronavírus, vacinas, ensaios terapêuticos, gestão em saúde e também avaliação do comprometimento pulmonar.

Ao restringir o tema às pesquisas que estudaram o acometimento pulmonar na pneumonia por *sars-cov 2*, observou-se que algumas delas relataram lesões indicativas de fibrose pulmonar na tomografia logo após a infecção aguda [188, 104]. Fibrose de um tecido é um processo crônico, grave, de difícil tratamento e irreversível quando já instalado [15]. As lesões identificadas naqueles exames estariam relacionadas a fibrose tecidual propriamente dita ou a processo inflamatório em resolução lenta? Inflamação tecidual é um processo que pode ser total ou parcialmente resolvida [2], a depender do tempo de acompanhamento. Diferenciar esses dois quadros é fundamental para o manejo clínico dos doentes.

Então, restringiu-se o tema aos estudos primários que acompanharam participantes a partir de 3 meses após o diagnóstico de covid 19. Esse marco temporal foi utilizado pois está alinhado ao início do período classificado com "Síndrome pós-covid 19" (quando persistem ou surgem sintomas após 12 semanas da infecção não explicáveis por outro diagnóstico [63]). Um recorte de idade foi realizado: apenas participantes maiores de 18 anos foram incluídos. Quanto à gravidade da fase aguda da covid 19, foram incluídos participantes que necessitaram internação hospitalar devido a quadro moderado, grave ou crítico de covid 19 aguda. Casos leves não foram considerados.

Na prática médica, a avaliação pulmonar pode ser realizada de várias formas: anamnese, exame físico, radiografia, espirometria, etc. O método tomografia computadorizada do tórax foi escolhido para descrever o aspecto anatômico do parênquima pulmonar. A medida da capacidade de difusão de monóxido de carbono pelos pulmões (DLco) foi definida como método para quantificar a preservação ou declínio na função pulmonar.

Numa pesquisa preliminar, muitas publicações de estudos primários se enquadram no tema delimitado. Optou-se pelo delineamento de pesquisa "estudos primários ob-

servacionais do tipo coorte ou caso-controle", pois este delineamento é apropriado para correlacionar a exposição a uma variável e a ocorrência de um desfecho específico. No entanto, por não prever randomização da amostra, está sujeito a vieses e inconsistência. Logo, o nível dos estudos observacionais na escala GRADE [61], escala que avalia a qualidade da evidência e força para recomendações em saúde, é baixo ou mediano.

Para elevar a qualidade da evidência, estudos com tema e delineamento similares podem ser agrupados e revisados sistematicamente. A análise descritiva dos dados agrupados de forma ordenada e reprodutível (revisão sistemática), bem como o cálculo estatístico de metanálise, aumenta a probabilidade de que os resultados obtidos não sejam devidos ao acaso mas que se aproximam da ocorrência real do evento. Assim, revisão sistemática e metanálise são tentativas de se calcular descrição e medida de efeito que sejam representativas do conjunto de dados. Realizamos, pois, consulta a bases de dados na área da saúde e plataformas de registro de protocolos de revisão sistemática, como PROSPERO e ClinicalTrial. Das revisões sistemáticas que retornaram das buscas, duas analisaram alterações tomográficas na síndrome pós-covid 19 [100, 22] e uma estimou a combinação entre função pulmonar e tomografia [100].

Diante do exposto, esta revisão sistemática de estudos observacionais foi conduzida para ampliar o espectro amostral, o número de bases de dados e a janela temporal dos marcos observatórios sobre alterações pulmonares na síndrome pós-covid 19 já avaliadas em revisões anteriores. Desenhar o panorama da evolução temporal na resolução das lesões (3, 6 e 12 meses) contribui com o entendimento da história natural da doença. Tendo em vista o grande número de novas publicações sobre covid 19, esta revisão sistemática também se justifica por atualizar as informações disponíveis, consolidando-as para novas pesquisas na área.

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos observacionais (RSEO) com foco em fator de risco, incluindo coortes e estudos caso-controle. Foram seguidas as recomendações da "Diretriz Metodológica para elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativo sobre fator de risco e prognóstico" da Rebrats [152]. Revisões sistemáticas são ferramentas de medicina baseada em evidências associando métodos epidemiológicos à pesquisa clínica, visando aplicação efetiva no exercício da prática médica [25].

Revisões sistemáticas de estudos observacionais comparativos são estudos secundários capazes de sumarizar as evidências científicas disponibilizadas pelos resultados de estudos primários do tipo caso-controle, coorte de prognóstico e coorte de fatores de risco [127].

Pesquisas primárias com delineamento observacional são necessariamente suscetíveis a diversos vieses por não serem randomizadas, pelo desconhecimento dos fatores de confusão ou pela falta de ajuste estatístico [84]. Portanto, essas limitações metodológicas se estendem às RSEO, uma vez que o conjunto de dados amostrais dessas revisões são justamente os estudos primários observacionais [31, 152]. GRADE é uma ferramenta que avalia a qualidade das evidências e a força para recomendações em saúde. Os vieses e a inconsistência (heterogeneidade estatística) determinam a classificação inicial mediana para casos-controle e coortes no Sistema GRADE [61]. Enquanto as revisões sistemáticas têm potencial de alcançar maior força de recomendação.

Por outro lado, estudos com delineamento observacional não são capazes de responder à hipótese de *relação causal*, como por exemplo responder se covid 19 causa doença pulmonar intersticial com fibrose [159]. Essa limitação é devida aos vários fatores de confusão no cenário de estudo, e no caso do anterior, fatores de confusão que poderiam desencadear fibrose no pós-covid (por exemplo: tipo de tratamento, doença prévia favoreça a formação de fibrose pulmonar, droga fibrosante usada no tratamento do quadro agudo, etc). Assim, estudos com delineamento de pesquisa observacional são empregados para investigar a hipótese de *associação ou relação* entre duas condições. Neste contexto, este trabalho testou a hipótese de associação, força e sentido da associação, entre o fator de risco pneumonia moderada a crítica por covid 19 e o desfecho alterações pulmonares residuais (tomográficas e por DLco).

4.2 Seleção dos artigos primários

O acrônimo PECO foi utilizado para auxiliar na formulação da questão das pesquisas estruturadas e na definição dos vocábulos controlados para construção da *string* de busca. Onde (P) refere-se à população de interesse; (E) refere-se à exposição (fator de risco ou fator prognóstico); (C) ao comparador (controle ou não exposição); e (O) ao desfecho ou situação de interesse. Desta forma destacam-se:

P - População: adultos
E - Exposição: história pregressa de pneumonia por covid 19 moderada, grave ou crítica, com necessidade de internação hospitalar, há pelo menos 3 meses do diagnóstico inicial.
C - Comparador: Tomografia computadorizada de tórax normal ou DLco $> 80\%$ do esperado
O - *Outcome*: Presença de alterações pulmonares residuais (tomográficas ou por redução na DLco esperada)

Os critérios de elegibilidade seguiram as características da delimitação da população,

da exposição e do comparador, assim como o delineamento do estudo primário. Foram incluídos estudos observacionais tipo coorte ou estudos caso-controle.

O foco desta revisão sistemática está no estudo da probabilidade de associação entre o fator de risco (covid 19) e o desenvolvimento de doença ou situação de interesse (alterações tomográficas sugestivas de fibrose ou alterações da função pulmonar; *outcomes* primário e secundário respectivamente). Estudos observacionais comparativos longitudinais do tipo Coorte e do tipo Caso-controle são os delineamentos adequados para avaliação de fatores de risco [152]; desta forma, apenas esses foram apreciados nesta revisão. O tipo de estudo foi selecionado a partir da observação das características do desenho empregado, realizada durante a fase de leitura completa dos textos, e não na fase de leitura de título e resumo (triagem). Este cuidado tem como base as orientações do grupo de métodos de estudos não randomizados da Colaboração Cochrane [84].

4.3 Estruturação das perguntas de pesquisa, hipóteses e testes estatísticos

4.3.1 Pergunta de pesquisa 1

Qual a prevalência de lesão pulmonar residual, caracterizada por TC de tórax não normal ou por redução na DLco (< 80% do esperado), em adultos previamente acometidos por pneumonia por covid 19 moderada a crítica?

Prevalência é um conceito de estatística e da epidemiologia que se refere à proporção ou ao número de casos de uma condição existentes em uma população num determinado momento.

A prevalência de lesão residual no parênquima pulmonar, na amostra de estudos primários desta revisão sistemática, foi definida como a relação entre o número de tomografias que apresentou alguma alteração persistente e o número total de tomografias disponíveis no período de referência. Este cálculo foi realizado para cada marco temporal (3, 6 e 12 meses).

Também foi calculada a prevalência de lesões indicativas de fibrose pulmonar, de acordo com as definições da Sociedade Fleischner [79]. Esta prevalência foi definida por: relação entre o número de tomografias com lesões indicativas de fibrose pulmonar (cistos de faveolamento e bronquiectasias e bronquiolectasias de tração) e o número total de tomografias disponíveis no período de referência. Este cálculo foi realizado para cada marco temporal (3, 6 e 12 meses).

A prevalência de redução residual na função pulmonar, aferida por queda na capacidade de difusão pulmonar (DLco), foi definida como a relação entre o número de testes

DLco com resultado inferior a 80% do esperado e o número total de testes disponíveis no período de referência. Este cálculo foi realizado para cada marco temporal (3, 6 e 12 meses).

4.3.2 Pergunta de pesquisa 2

Existe relação entre a gravidade da fase aguda da covid 19 e a persistência de lesões pulmonares?

Quadro leve de covid 19 aguda ou que não tenha demandado internação hospitalar são critérios de exclusão dessa pesquisa. Assim, a variável *Gravidade da fase aguda* foi categorizada em *Moderada* e *Grave*. Por *Moderada* entende-se participantes que foram internados em unidade hospitalar por apresentar febre, sintomas respiratórios e achados de imagem indicando pneumonia relacionados ao *sars-cov 2*. A categoria *Grave* incluiu participantes graves e críticos, por exemplo sinais de síndrome da angústia respiratória aguda, infiltrado pulmonar de rápida progressão, ou mais graves (ver Tabela 5.5).

Apesar da classificação da gravidade da covid 19 não ser uniforme entre os serviços de saúde, optou-se por utilizar a indicação publicada pelos autores nas pesquisas primárias para classificar o estudo quanto a esta variável.

A persistência de lesões pulmonares foi representada por quatro parâmetros, a saber: (1) prevalência média de lesão residual no parênquima pulmonar à tomografia de tórax (TC); (2) prevalência média de lesão residual indicativa de fibrose no parênquima pulmonar à TC; (3) prevalência média de redução na capacidade funcional pulmonar em testes gerais de função pulmonar (TFP); e (4) prevalência média de redução na capacidade de difusão pulmonar em DLco.

Para respondermos a esta pergunta de pesquisa, foi realizado teste estatístico de correlação de variáveis (teste de correlação de Spearman), uma vez que gravidade é uma variável categórica. Este cálculo foi realizado para cada marco temporal (3, 6 e 12 meses).

4.3.3 Pergunta de pesquisa 3

Existe relação entre a prevalência de lesão tomográfica persistente e a prevalência de redução na capacidade de difusão pulmonar?

Realizou-se teste estatístico de correlação de variáveis qualitativas entre (1) prevalência média de lesão residual no parênquima pulmonar à tomografia de tórax (TC); e (2) prevalência média de lesão residual indicativa de fibrose no parênquima pulmonar à TC; e (3) prevalência média de redução na capacidade de difusão pulmonar em DLco. Esta verificação se deu para os marcos temporais de 3, 6 ou 12 meses. Foram utilizados

correlação de Pearson ou de Spearman, nos casos em que as premissas do primeiro teste não foram atendidas.

4.4 Registro do protocolo de pesquisa

A publicação do protocolo desta revisão sistemática foi solicitada ao Centro de Revisões e Disseminação da Universidade de York no dia 26/07/24. O protocolo de estudo foi publicado no PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) no dia 29/07/24 com o número de registro CRD42024572100. O texto publicado pode ser consultado através do site https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/.

4.5 Bases de dados pesquisadas e estratégia de busca

O conjunto dos estudos primários que compuseram o conjunto amostral desta revisão sistemática foi selecionado seguindo as fases descritas a seguir. Foram incluídos estudos observacionais cuja população de interesse foi restrita a adultos com ou sem doença pulmonar pregressa; elegeram como exposição (fator de risco) a pneumonia por *sars-cov 2*; e observaram como desfecho achados tomográficos de doença intersticial no parênquima pulmonar persistente após a resolução da infecção aguda. As palavras-chave "adulto", "Sars-Cov-2", "covid 19", "covid longo", "tomografia", "fibrose pulmonar", "doença pulmonar intersticial crônica" nortearam a estratégia de busca por estudos primários nas bases de dados. A Tabela 4.1 relaciona os domínios do acrônimo PECO às palavras-chave pesquisáveis (Decs, Mesh e Emtree).

Tabela 4.1. Domínios PECO e descritores para estratégia de busca

Domínio	Termo	Descritor Decs	Vocábulo controlado	
			Mech	Emtree
População	Adulto	Adult	adult	adult/exp aged/exp
Exposição	Sars-Cov-2 covid 19 Covid Longo	Sars-Cov-2 covid 19, Post-Acute COVID-19 Syndrome	Sars-Cov-2 covid 19, Post-Acute COVID-19 Syndrome	covid 19 pneumonia/exp, long COVID/exp
Comparador	Tomografia normal	Tomography	Tomography, X-Ray Computed	x-ray computed tomography/exp
Desfecho	Tomografia Fibrose pulmonar Doença pulmonar intersticial crônica	Tomography, Pulmonary Fibrosis, Lung Diseases, Interstitial	Tomography, X-Ray Computed, Pulmonary Fibrosis, Lung Diseases, Interstitial	x-ray computed tomography/exp, fibrosing alveolitis/exp, lung fibrosis/exp, chronic lung disease/exp interstitial syndrome/exp, interstitial lung disease/exp

A estratégia de busca também foi composta pelos termos sinônimos e pelos *Entry Terms* relativos aos vocábulos controlados, resultando na "estratégia geral de busca". Uma vez que cada base de dados possui suas particularidades de pesquisa avançada, a *string* de busca sofreu ajustes finos para adequação.

Para sensibilizar a busca por estudos primários, 14 bases de dados foram pesquisadas. A fim de realizar uma busca abrangente e reprodutível por potenciais estudos elegíveis, mais sensível que específica, que incluísse além de grandes bases de dados, fontes de dados não publicados e literatura cinzenta também foram incluídas. Esta medida tem por objetivo reduzir o risco de viés de publicação da revisão sistemática. Foram pesquisadas Embase, BVS (Lilacs), Medline/Pubmed, Scopus (Elsevier), Web of Science, Cochrane e a base Cochrane para estudos sobre covid. A ProQuest Dissertations foi acessada em busca de estudos não publicados. Registros de protocolos foram pesquisados em ISRCTN, ClinicalTrials.gov, ReBEC e EU Clinical Trial Register. Trabalhos não indexados em periódicos formais da literatura científica, literatura cinzenta, foram incluídos na busca através dos dados da University of London e do Google Acadêmico. No Apêndice A consta a *string* de busca aplicada em cada uma das bases de dados, com as devidas particularidades.

Um total de 565 artigos foram recuperados a partir da estratégia de busca, sendo 119 duplicados. Desta forma 446 publicações foram submetidas à triagem, com leitura do título e resumo por dois revisores independentes (AL e TA[1]); 84 foram eleitas para uma avaliação dos textos na íntegra. Foram acrescidos para leitura detalhada dezenove estudos que fizeram parte de revisões sistemáticas publicadas previamente e mais nove textos identificados em referência direta na bibliografia consultada. Como resultado, 58 trabalhos não preencheram os critérios de elegibilidade da revisão e 44 estudos (56 publicações) foram incluídos na revisão sistemática. A Figura 5.2 apresenta o fluxograma de trabalho de seleção de dados (Fluxograma PRISMA).

Avaliação de elegibilidade ocorreu em formato digital com o apoio do *software* Rayyan R, com rótulos padronizados no próprio *software*. Para nortear a seleção quanto aos critérios de elegibilidade, os pesquisadores observaram as orientações descritas abaixo. No Apêndice C foram listados os artigos que passaram pela triagem inicial, mas foram excluídos após leitura total do texto. Também foram discriminadas as razões para exclusão.

- Delineamento do estudo: `Incluir` estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos randomizados ou não randomizados: Coorte ou Caso-controle. `Excluir` demais desenhos

[1] AL: André Luís Sousa Araújo, analista de tecnologia da informação vinculado ao Ministério Público da União. TA: Tatiane Peroba Araújo, médica radiologista, mestre em Engenharia Biomédica.

de pesquisa.

- População alvo: `Incluir` estudo cuja população alvo for maior que 18 anos. `Excluir` caso contrário (menor que 18 anos).
- Exposição: `Incluir` estudos cujos participantes tenham sido previamente afetados por pneumonia por covid 19 confirmada por exemplo com um teste de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) positivo para *sars-cov 2* por meio de esfregaços nasofaríngeos. `Excluir` aqueles estudos sem relato do critério diagnóstico para covid 19.
- Comparador: `Incluir` estudo que considera reavaliação tomográfica do tórax 3 meses ou mais após o quadro agudo. `Excluir` o estudo em caso de ausência de dados de acompanhamento após fase aguda da doença ou ausência de tomografia de tórax de acompanhamento.
- Seleção (Incluir? Sim/Não): Categorizar como `não` se pelo menos um critério tenha sido respondido negativamente. Categorizar como `sim` se todos os critérios tiverem sido respondidos positivamente.

Foi utilizado o *software* de gerenciamento de referências Zotero como ferramenta para triagem dos artigos e para organização das referências. O *software* Rayyan R também foi utilizado para organizar as referências e como apoio no cegamento dos pesquisadores para seleção dos artigos primários. Filtrados os 44 estudos que compõem o conjunto amostral da revisão sistemática, iniciou-se a classificação e análise dos textos.

4.6 Extração e análise dos dados

Os dados foram extraídos e tabulados em planilhas do *software* Excel e, posteriormente, inseridos no pacote estatístico de análise de dados SPSS (do inglês *Statistical Package for Social Sciences*).

As características dos achados tomográficos foram nomeadas e classificadas de acordo com o glossário de termos para imagens tomográficas da *Fleischner Society*, publicado em 2008 [80] e revisado em 2020 [82].

4.6.1 Definição operacional das variáveis

Diversas informações foram coletadas a partir da leitura dos estudos. Essas variáveis refletem dados demográficos, qualitativos, desfechos quantitativos e suas unidades de medição. O Apêndice D enumera todas as variáveis pesquisadas. Os dados foram categorizados por área de interesse em sete grupos, a saber:

1. Características dos estudos primários.

2. Dados demográficos da população incluída nos estudos primários.
3. Avaliação da qualidade de vida referida pelos participantes.
4. Avaliação da função pulmonar.
5. Anormalidades pulmonares descritas na tomografia de tórax.
6. Utilização de inteligência artificial no processo avaliativo da tomografia.

Cervo et al. conceituam variáveis como "...aspectos, propriedades ou fatores reais ou potencialmente mensuráveis pelos valores que assumem e são discerníveis em um objeto de estudo. Variável é, portanto, um valor que pode ser dado a uma quantidade, qualidade, característica, magnitude, traço etc." [31, p.78]. Desta forma, e em congruência com o proposto nos objetivos e hipóteses desta revisão, as seguintes características extraídas dos estudos primários foram nomeadas variáveis dependente, independente e interveniente [130]:

- Variável independente: história pregressa de covid 19 moderada, grave ou crítica (fator, causa ou antecedente que determina a ocorrência do outro fenômeno, efeito ou consequência seja considerado variável independente).
- Variável dependente* 1: Achados tomográficos residuais agrupados (* fator, propriedade, efeito ou resultado decorrente da ação da variável independente).
- Variável dependente* 2: Achados tomográficos indicativos de fibrose pulmonar (* fator, propriedade, efeito ou resultado decorrente da ação da variável independente).
- Variável dependente* 3: DLco reduzido, menor que 80% do valor esperado como normal (* fator, propriedade, efeito ou resultado decorrente da ação da variável independente).
- Variáveis intervenientes: Características específicas de grupos populacionais dos estudos primários que demonstraram relevância estatística (modifica a variável dependente sem que tenha havido modificação na variável independente).

4.6.2 Análise estatística

As variáveis categóricas foram relatadas como contagens e porcentagens, enquanto as variáveis contínuas foram resumidas como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil, IQR), conforme apropriado.

Os testes estatísticos utilizados para análise dos dados foram descritos a seguir, juntamente com suas respectivas hipóteses nula e alternativa. Considera-se hipótese nula (H_0) de um teste estatístico aquela proposição que o teste pretende confirmar. É a hipótese escolhida caso o valor de significância (p) do teste resulte em um número maior ou igual a 0,05, para um nível de confiança de 95%. Neste caso, o grau de certeza com que se aceita a premissa afirmada pela hipótese nula é de 95%. Ao passo que a hipótese alternativa (H_1) de um teste estatístico é a

proposição oposta à hipótese nula. Não pode ser efetivamente provada. É a hipótese escolhida quando o valor de significância (p) do teste resulte em um número menor que 0,05 e, neste caso, admite-se que o teste falhou em rejeitar a hipótese nula. Segue abaixo breve descrição dos testes estatísticos utilizados e suas hipóteses [130, 24].

- Teste de normalidade Shapiro-Wilk: utilizado para análise do padrão de distribuição dos parâmetros numéricos, uma vez que a amostra de dados é pequena (44 estudos). A amostra é considerada normal caso a significância (p) dos resultados dos testes seja $> 0,05$.
  - H_0: dados se aproximam significativamente de uma distribuição normal.
  - H_1: dados se afastam significativamente de uma distribuição normal.
- Teste de Levene para homogeneidade das variâncias: testa se as ocorrências de uma determinada variável se desviam em relação à média de forma semelhante entre as populações, ou seja, se a variância da amostra é homogênea ou não para uma dada característica. É calculada para dois ou mais grupos. A variância é considerada homogênea se o $p > 0{,}05$.
  - H_0: As variâncias dos grupos são semelhantes, são homogêneas.
  - H_1: Pelo menos uma das variâncias é diferente, não são homogênea.
- Teste de correlação de Spearman[2]: técnica não paramétrica que mede a força (grau de correlação) e a direção da relação entre variáveis qualitativas ordinais, variáveis quantitativas com distribuição diferente do padrão normal e/ou variáveis quantitativas com distribuição normal cuja amostra de subgrupo contenha 5 ou menos ocorrências. O coeficiente de correlação de Spearman, ρ_s, varia entre (-1) e (+1). A equação ρ_s=(+1) indica uma associação de classificação perfeita; ρ_s=0 indica que não há associação; e a equação ρ_s=(-1) indica uma associação negativa perfeita entre os intervalos.
  - H_0: As variáveis não são correlacionadas ($\rho_s = 0$).
  - H_1: As variáveis são correlacionadas ($\rho_s \neq 0$).
- Coeficiente de correlação de Pearson: teste paramétrico para avaliar correlação linear de variáveis quantitativas com distribuição normal. É representado por ρ e assume apenas valores entre -1 e 1. A equação ($\rho = 0$) indica que as variáveis não dependem linearmente uma da outra (mas isso não afasta a possibilidade de que exista dependência não linear). A equação ($\rho = 1$) indica correlação perfeita positiva entre as duas variáveis. Ao passo que a equação ($\rho = -1$) indica correlação negativa perfeita; se uma variável aumenta, a outra sempre diminui.

[2]O teste de correlação de Spearman não estabelece relação de causalidade entre as variáveis, como a regressão logística o faz. O teste de Spearman é uma alternativa não paramétrica ao teste paramétrico de Pearson, caso os dados do estudo não contemplem as premissas deste último.

- Teste t de Student para amostras pareadas: foi utilizado para avaliar a significância estatística da diferença entre as médias de dois grupos pareados com dados quantitativos e distribuição normal.
  - H_0: a diferenças entre as variáveis (médias) é igual a zero (não há diferença estatisticamente significativa entre as médias).
  - H_1: a diferenças entre as variáveis não é igual a zero, ou seja, as medidas são estatisticamente diferentes.
- Teste de Wilcoxon para amostras pareadas: teste não-paramétrico utilizado para comparar duas amostras relacionadas, sem distribuição normal (alternativa ao teste paramétrico t-Student); testar se as medianas das amostras são iguais, nos casos em que a suposição de normalidade não é satisfeita; ou quando não for possível checar essa suposição.
  - H_0: a mediana das diferenças entre os grupos é igual a zero (não há evidências suficientes para concluir que a diferença é estatisticamente significativa).
  - H_1: a mediana das diferenças entre os grupos não é igual a zero, ou seja, é estatisticamente significativa.
- Regressão linear de Egger: Teste estatístico utilizado para revelar assimetrias indicativas de viés de publicações. Esse viés pode ser avaliado visualmente por meio de gráficos de funil, e o teste de Egger complementa quantitativamente essa análise.
  - H_0: Não existe assimetria significativa, logo a literatura não é enviesada.
  - H_1: Há evidência de possível viés de publicação, com $p < 0{,}05$, rejeitando-se a hipótese nula.
- Gráfico de Funil: Usado para verificar se há viés de publicação no conjunto de dados. O *funnel plot* é um gráfico de dispersão onde cada ponto corresponde a um estudo que compõe o conjunto amostral de uma revisão. Para cada estudo, correlaciona-se (1) tamanho da medida de efeito, eixo X (escolhida previamente para mensurar o desfecho pesquisado), e (2) uma medida de precisão desse efeito ou tamanho do estudo, eixo Y. Espera-se que estudos menores e menos precisos tenham maior variabilidade de tamanho de efeito, formando a base do funil. Estudos maiores terão efeitos mais consistentes e mais próximos da estimativa global de efeito calculada na metanálise, e estarão dispostos no ápice do funil. O gráfico deve ser lido em conjunto com o estudo de heterogeneidade (I^2) da metanálise.
- Coeficiente de heterogeneidade - Higgins (I^2): Análise quantitativa da heterogeneidade da amostra (quão diferentes entre si são os estudos primários incluídos na revisão sistemática). Nesta revisão sistemática foi considerada baixa heterogeneidade se o I^2 resultante estiver em torno de 25%; se em torno de 50%, moderada; e quando I^2 em torno de 75%, considerou-se que a amostra apresentava alta heterogeneidade.

A análise da qualidade metodológica dos artigos primários foi realizada pela *Escala de Newcastle-Ottawa* para estudos observacionais. O viés de publicação dos estudos primários foi avaliado visualmente por meio de gráficos de funil e quantitativamente pelo teste de Egger. A estimativa combinada das prevalências dos desfechos foi avaliada por metanálise e apresentada por gráfico de floresta. Para todas as metanálises, a heterogeneidade entre os estudos foi investigada estatisticamente usando o índice I^2. A análise dos dados foi feita pelo Software SPSS (versões 20 e 30) e pelo Software Excel.

5 Apresentação dos resultados

Um total de 565 artigos foram recuperados a partir da estratégia de busca, sendo 119 duplicados. Desta forma, 446 publicações foram submetidas à triagem, com leitura do título e resumo por dois revisores independentes (AL e TA); 84 foram lidas na íntegra. Além disso, 19 estudos e outras 9 citações foram incluídas manualmente por comporem revisões sistemáticas anteriores.

Como resultado, 44 estudos (56 publicações) foram selecionados para esta revisão sistemática. Os estudos incluídos foram listados no Apêndice B, juntamente com a referência dos textos publicados para apresentação de seus resultados. Oito estudos apresentaram seus resultados em mais de uma publicação. Nestes casos, todos os textos foram lidos e os dados extraídos e analisados de forma complementar, de acordo com as variáveis de interesse.

Por sua vez, as publicações excluídas na fase de seleção após leitura completa estão listadas no Apêndice C, juntamente com os critérios de exclusão. A Figura 5.2 apresenta o fluxo de trabalho de seleção de dados, seguindo as orientações do modelo Prisma 2020.

Esta pesquisa incluiu trabalhos publicados de janeiro de 2020 a janeiro de 2024. Textos mais recentes foram incluídos desde que fossem publicações complementares a estudos previamente triados. Os últimos resultados dos estudos primários foram publicados predominantemente em 2022 (18 textos) e 2021 (16 textos). Ver gráfico da Figura 5.1.

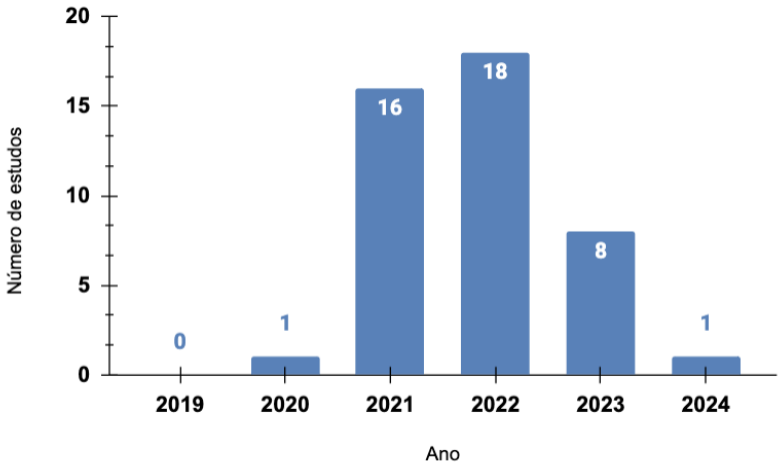


Figura 5.1. Distribuição dos estudos primários em relação ao ano em que foram publicados os resultados mais recentes. Fonte: Próprio autor.

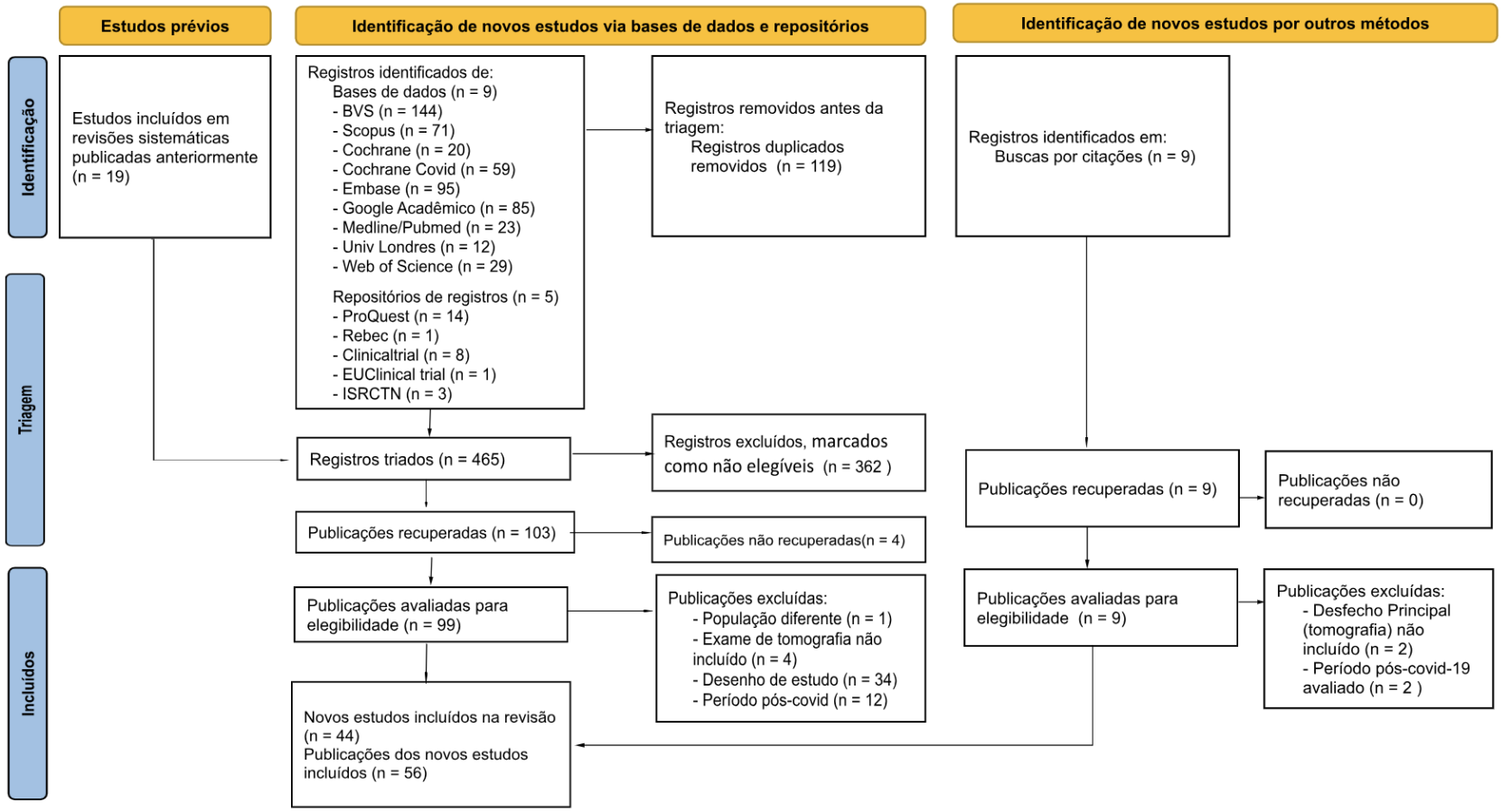


Figura 5.2. Fluxograma de identificação dos estudos nas bases de dados. Fonte: Adaptado de [74, 137]

5.1 Análise descritiva da amostra

Nesta seção, serão apresentados os dados extraídos das pesquisas primárias, seguindo os critérios estabelecidos anteriormente e no Apêndice D. Cada subseção está organizada para apresentar um resumo das informações calculadas, os testes estatísticos utilizados e gráficos demonstrativos.

5.1.1 Características gerais dos estudos primários

A amostra (n= 44) incluiu 13 estudos retrospectivos e 31 estudos prospectivos. Seis trabalhos foram desenhados como caso-controle e 38 como coortes. Quatorze estudos foram desenvolvidos em cenário multicêntrico e 30 em uma única unidade de saúde. As revistas científicas mais frequentes foram *Radiology*, que publicou 7 artigos [21, 28, 115, 186, 76, 78, 138], e *Frontiers in Medicine*, que publicou 6 textos [37, 19, 69, 87, 93, 214]. As características gerais dos estudos primários estão descritas na Tabela 5.1.

As pessoas incluídas nos estudos primários receberam atendimento médico em dezoito países, conforme demonstrado no Gráfico 5.3. No entanto, não estava disponível a nacionalidade dos participantes, logo assumiu-se que a população estudada pelos estudos observacionais é de nacionalidade correspondente ao local da pesquisa. A China (12 estudos) e a Itália (9 estudos) foram os países onde foi realizado o maior número de pesquisas.

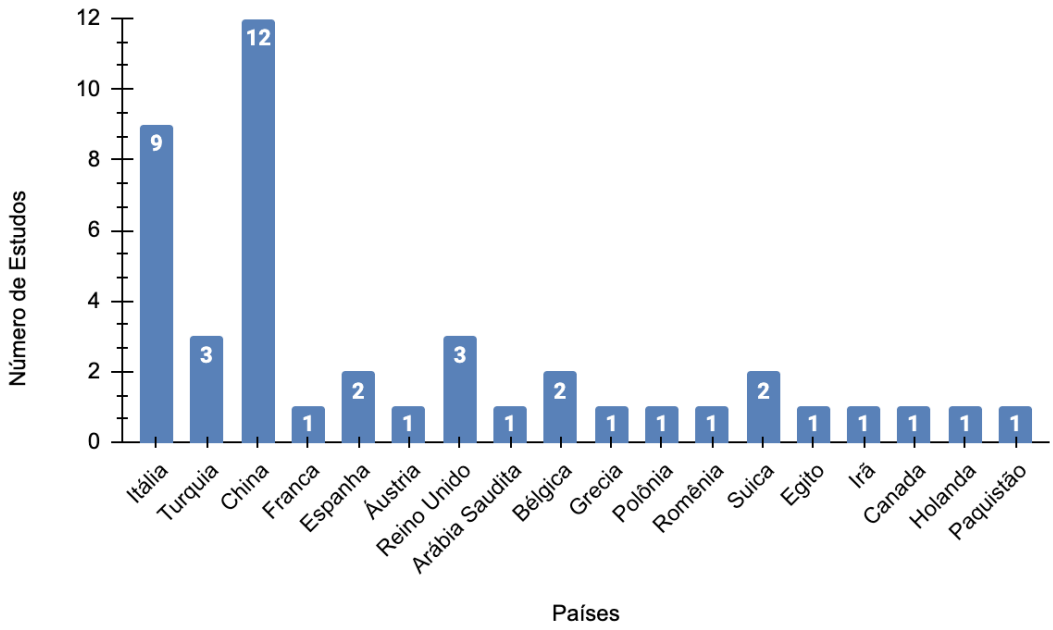


Figura 5.3. Distribuição dos estudos primários em relação ao país onde a pesquisa foi desenvolvida. Fonte: Próprio autor.

Tabela 5.1. Características gerais dos estudos primários

Estudo	Ano	Cn	D	LT	Aguda	País	Revista	IA	TcBD
Baratella et al	2021	U	CC	R	Grave	Itália	JCM	Não	Não
Bardakci et al	2021	U	C	P	Grave	Turquia	JCV	Não	Não
Bernardinello e Coconcelli et al	2023	U	C	P	Grave	Itália	Front. Med	Não	Não
Besutti et al	2022	M	C	R	Grave	Itália	Tomography	Não	Não
Bocchino et al	2022	U	C	P	Mod.	Itália	Radiology	Não	Não
Caruso et al	2021	U	C	P	Mod.	Itália	Radiology	Sim	Não
Chen et al	2021	U	C	P	Grave	China	Respiration	Não	Não
Eberst et al	2022	U	C	P	Grave	França	AIC	Não	Não
CIBERESUCICOVID	2022	M	C	P	Grave	Espanha	Front. Med	Não	Não
Estudo COVID-BioB	2022	U	C	P	Grave	Itália	AAS	Sim	Não
COVID-FIBROTIC	2023	M	C	P	Grave	Espanha	AJR RCMB	Não	Não
Estudo CovILD	2022	M	C	P	M/G	Áustria	Radiology	Sim	Sim
PHENOTYPE	2022	U	C	P	M/G	Reino Unido	Radiology	Não	Não
UKILD pós-covid 19	2023	M	C	P	Grave	Reino Unido	AJR RCMB	Não	Não
Farghaly et al	2022	U	CC	R	Grave	Arábia Saudita	Medicine	Não	Não
Faverio et al	2022	M	C	P	Mod.	Itália	RR	Não	Não
Froidure et al	2021	U	C	P	Grave	Bélgica	RM	Sim	Não
Han et al	2021	M	CC	P	Grave	China	Radiology	Não	Não
Huang et al	2023	U	CC	R	Mod.	China	Front. Med	Sim	Não
Karampitsakos et al	2023	M	C	R	Mod.	Grécia	Front. Med	Sim	Não
Kumar et al	2023	U	C	R	M/G	Reino Unido	C. Medicine	Não	Não
Kurysdenis et al	2022	U	C	R	M/G	Polônia	PAIM	Não	Não
Lazar et al	2022	U	CC	P	Grave	Romênia	Diagnostics	Sim	Não
Li et al	2021	U	C	P	Grave	China	RR	Não	Não
Liao et al	2021	U	C	P	Grave	China	IDT	Sim	Não
Lixue Huang et al	2021	U	C	P	Grave	China	The Lancet	Não	Não
Lorent et al	2022	M	C	P	M/G	Bélgica	EUS	Não	Não
Marando et al	2022	U	C	P	Grave	Suíça	PCT	Não	Sim
Mostafa et al	2023	U	C	P	M/G	Egito	EJCDT	Não	Não
Nabahati et al	2021	U	C	P	Mod.	Irã	EJRNM	Não	Não
Pan et al	2022	M	C	P	Grave	Canadá	Radiology	Não	Não
Poerio et al	2022	U	C	R	M/G	Itália	SNCCM	Não	Não
Polat et al	2022	U	CC	R	M/G	Turquia	RC	Não	Não
Russo et al	2022	U	C	P	Grave	Itália	IEM	Não	Não
Swiss COVID lung study	2023	M	C	P	Grave	Suíça	Respiration	Não	Não
Van Raaij et al	2022	U	C	P	M/G	Holanda	RMR	Não	Não
Vural et al	2021	U	C	R	Grave	Turquia	TT	Não	Sim
Wu et al	2021	U	C	P	Grave	China	The Lancet	Não	Não
Yumin Li et al	2021	M	C	P	M/G	China	E. Radiology	Não	Não
Zhang et al	2021	U	C	R	Grave	China	E. Radiology	Não	Não
Zhao et al	2020	M	C	R	Mod.	China	C. Medicine	Não	Não
Zhou et al	2021	M	C	P	Grave	China	Front. Med	Sim	Não
Zou et al	2021	U	C	P	Grave	China	PLOS ONE	Sim	Não
Zubairi et al	2021	U	C	R	Grave	Paquistão	ARM	Não	Não

(Cn: Cenário; D: Desenho do estudo; CC: Caso-controle; C: Coorte; LT: Linha do tempo; R: Retrospectivo; P: Prospectivo; Aguda: Gravidade da fase aguda da covid 19; IA: se o estudo utilizou inteligência artificial na análise tomográfica; TcBD: Tomografia com baixa dose de radiação; M/G.:Moderados e Graves; JCM: Journal of Clinical Medicine; JCV: Journal of Medical Virology; Front. Med: Frontiers in Medicine; AIC: Annals of Intensive Care; AAS: Acta Anaesthesiologica Scandinavica; AJR RCMB: American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology; RR: Respiratory Research; RM: Respiratory Medicine; PAIM: Polish Archives of Internal Medicine; IDT: Infectious Diseases and Therapy; The Lancet: The Lancet Respiratory Medicine; EUS: European Respiratory Society; EJCDT: The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis; EJRNM: Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine; SNCCM: SN Comprehensive Clinical Medicine; RC: Respiratory Care; IEM: Internal and Emergency Medicine; RMR: Respiratory Medicine and Research; ARM: Advances in Respiratory Medicine; PCRM: Primary Care Respiratory Medicine; TT: Tuberkuloz ve toraks).

Os objetivos principais e secundários das pesquisas primárias foram agrupados em 5 categorias, conforme especificado na Tabela 5.2. As investigações transcorreram sobre: (1)fatores de risco para persistência de lesões pulmonares, inclusive indicativas de fibrose; (2)presença de lesões tomográficas residuais; (3)evolução temporal das lesões tomográficas; (4)contribuição da inteligência artificial; (5)testes de função pulmonar e qualidade de vida. É possível observar que, além do interesse no aspecto tomográfico das lesões pulmonares na síndrome pós-covid 19, quase metade das pesquisas (47,7%) se dedicou a investigar possíveis fatores de risco para a persistência de lesões pulmonares na covid 19. Além disso, cerca de dois terços dos trabalhos (68,2%) aplicaram algum teste para medir a função pulmonar e/ou avaliar a qualidade vida dos participantes no covid longo.

Tabela 5.2. Distribuição dos objetivos dos estudos por categorias (n=44).

Objetivos	**nºEstudos**
Avaliar alterações pulmonares residuais na Tc de tórax pós-covid 19 (sequelas)	44 (100%)
Avaliar por tomografia a evolução temporal das alterações pulmonares	27 (61,4%)
Explorar os fatores de risco (preditores) para alterações pulmonares persistentes	21 (47,7%)
Relacionar achados dos Testes de Função Pulmonar, Questionário sobre Qualidade de Vida e/ou Teste de caminhada de 6 minutos	30 (68,2%)
Apresentar método de otimização na avaliação de lesões tomográficas pós pneumonia por covid 19	10 (22,7%)

10 pesquisas utilizaram algum software de inteligência artificial (IA) para auxiliar na identificação e quantificação das lesões tomográficas. A Tabela 5.3 enumera os programas de IA utilizados e os correlaciona aos países onde os estudos foram realizados. Os softwares foram desenhados para identificar o que é uma imagem de parênquima pulmonar normal ou para fazer a leitura de doenças no parênquima. O software YT-CT-Lung da empresa chinesa YITU Healthcare Technology, por exemplo, implementa um sistema de avaliação quantitativa de TC para covid 19. Este programa foi utilizado em dois estudos publicados em 2021 [214, 109] para quantificar a área de lesão do parênquima pulmonar. Já o estudo italiano de Caruso et al. [28], publicado também em 2021, relatou o uso do Thoracic VCAR para quantificar o volume pulmonar bem aerado. Os demais programas foram descritos como capazes de quantificar tanto lesão quanto o volume pulmonar normal, sugerindo avanço tecnológico.

Tabela 5.3. Presença de Inteligência Artificial nos estudos primários.

Software	Estudo (País, ano)
Sistema de Avaliação Quantitativa de TC para covid 19 (YT-CT-Lung, YITU Healthcare Technology Co., Ltd., China)	Zhou et al. (China, 21) Liao et al. (China, 21) Zou et al. (China, 21)
Imbio Lung Texture Analysis	Karampitsakos et al. (Grécia, 23)
SyngoPulmo3D	Estudo CovILD (Áustria, 22) Froidure et al. (Bélgica, 21) Lazar et al. (Romênia, 22)
Thoracic VCAR	Caruso et al. (Itália, 21)
Intellispace	Estudo Covid-BioB (Itália, 22)
Deep-LungParenchyma-Enhancing (DLPE)	Huang et al. (China, 23)

Quanto aos critérios de inclusão e exclusão relatados nos estudos primários, algumas particularidades foram relevantes. Informações sobre os critérios relacionados à gravidade da fase aguda da covid 19 e à história pregressa de doença pulmonar crônica dos participantes foram coletadas. Apesar de que outros aspectos da população tenham sido utilizados na análise estratificada dos dados (por exemplo, hábito tabágico), essas categorias não foram constantes entre os estudos. Além disso, os dados originais das pesquisas não estavam disponíveis, o que prejudicou o cálculo da metanálise por categorias. Quarenta e três por cento dos trabalhos foram desenvolvidos acompanhando participantes sem evidência de doença pulmonar prévia. Uma pesquisa acompanhou apenas participantes com doença pulmonar crônica anterior ao coronavírus [28]. Nos estudos que incluíam todos os grupos de gravidade da doença aguda, apenas o subgrupo de doentes que necessitou internação por quadros ao menos moderados foi considerado em nos cálculos [209, 96, 95].

Tabela 5.4. Critérios de inclusão estabelecidos pelos 44 estudos primários: Relação entre doença pulmonar prévia e gravidade do quadro agudo de covid 19.

História Pregressa	Moderado	Grave	Moderado e Grave	Total
Apenas participantes **Sem** doença pulmonar	3	13	3	19 (43%)
Apenas participantes **Com** doença pulmonar	1	0	0	1 (2%)
História prévia de doença pulmonar não especificada	3	14	7	24 (55%)
Total	7 (16%)	27 (61%)	10 (23%)	44

Diferentes protocolos foram utilizados para classificar os participantes quanto à gravidade do quadro agudo, e não houve consenso entre os estudos. A Tabela 5.5 aponta os instrumen-

tos utilizados pelos pesquisadores em relação ao país de origem do estudo. Os protocolos de classificação de gravidade na fase aguda mais utilizados foram as Diretrizes da Organização Mundial da Saúde e a Escala de Progressão Clínica da covid 19 da OMS [197], referidos em 10 trabalhos (22,2%). Quinze estudos (34%) não descreveram qual protocolo seguiram. O Gráfico 5.4 demonstra a distribuição dos protocolos[1].

Tabela 5.5. Protocolos de classificação dos participantes quanto a gravidade do quadro agudo de covid 19 utilizados pelos estudos primários (n= 44 estudos).

Protocolo	Estudos	Países
Recomendações da Associação Polonesa de Epidemiologistas e Infectologistas	1	Polônia
Diretrizes da Organização Mundial da Saúde/ Escala de Progressão Clínica da OMS	10	Itália (2), Espanha (2), China (3), Irã, Arábia Saudita, Paquistão
Diretrizes de tratamento da covid 19 dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH)	2	Bélgica, Romênia
Diretriz para manejo da covid 19, governo da Turquia	1	Turquia
Diretrizes Chinesas	5	China (5)
Definição de Berlim para SDRA	3	Itália, China, Turquia
Não descrito / Outros	23	

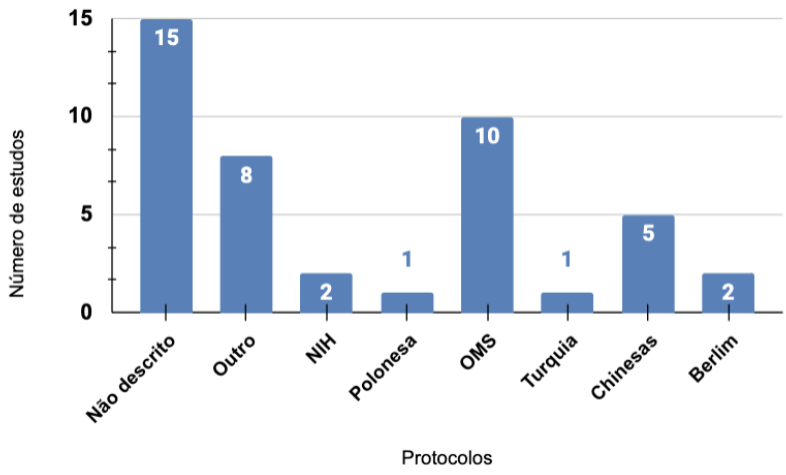


Figura 5.4. Distribuição dos Protocolos de Classificação de Gravidade da covid 19 aguda utilizado pelos estudos primários

Em relação à gravidade da fase aguda da covid 19, todos os estudos observaram participantes com quadro ao menos moderado, onde a gravidade demandou internação hospitalar. Alguns

[1](Legenda: Diretrizes de tratamento da covid 19 dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH); Recomendações da Associação Polonesa de Epidemiologistas e Infectologistas; Diretrizes da Organização Mundial da Saúde/ Escala de Progressão Clínica 19 da OMS; Diretriz para manejo da covid 19 do governo da Turquia; Diretrizes Chinesas, Definição de Berlim para SDRA)

estudos primários incluíram também participantes com quadro agudo brando. Nesses, não foi considerada a parcela de participantes com covid 19 leve.

O Gráfico 5.5 demonstra a proporção de participantes acompanhados pelos estudos primários que apresentaram quadro grave/crítico ou quadro moderadamente grave durante a fase aguda. Cerca de 70% dos participantes pesquisados apresentaram ou a forma grave ou a crítica da doença aguda.

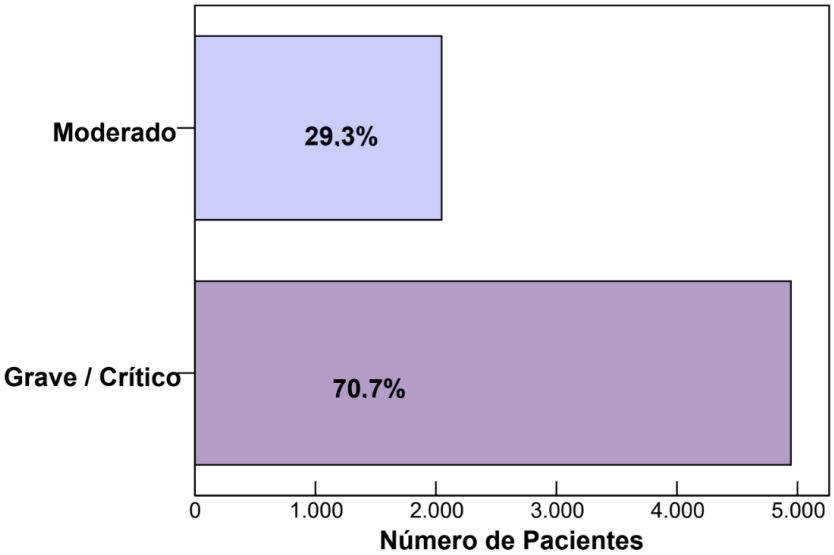


Figura 5.5. Distribuição do número de participantes acompanhados nos estudos primários por gravidade da fase aguda da covid 19 aguda. Fonte: Próprio autor.

5.1.2 Dados demográficos da população incluída nos estudos primários

Nessa seção serão apresentadas as características gerais dos participantes acompanhados pelos pesquisadores dos 44 estudos primários. A Tabela 5.6 destaca as principais características demográficas dos participantes. Uma vez que os dados coletados pelos estudos primários não estavam disponíveis na íntegra, não foi possível relacionar diretamente características específicas de cada paciente. Assim, a unidade de análise se restringiu às medidas resumo apresentadas pelos estudos primários. Este aspecto é uma limitação à análise cruzada dos dados de subcategorias, como, por exemplo, estimar o índice de massa muscular (IMC) dos homens em comparação ao IMC das mulheres, ou mesmo estimar a prevalência de lesões tomográficas residuais apenas na população com doença pulmonar prévia.

5.1.2.1 Gênero

Um total de 6994 participantes foram acompanhados pelos 43 estudos da amostra, numa proporção geral de 4137 homens (59,3%) para 2835 mulheres (40,6%), como demonstrado nas Figura 5.6 e na Tabela 5.6. Não foram encontradas informações sobre o gênero dos participantes

Tabela 5.6. Características da população acompanhada pelos estudos da amostra

Estudo	IMC	TFP	HP	Idade	Total (H/M)	VMI
Baratella et al	Não	Sim	Sim	64; 12 *	44 (32/12)	0
Bardakci et al	Não	Sim	Sim	Não Relatou	65 (49/16)	0
Bernardinello e Coconcelli et al	Sim	Sim	Sim	63 [53-72]**	347 (217/130)	43
Besutti et al	Não	Não	Sim	65; 12*	405 (279/126)	6
Bocchino et al	Sim	Não	Sim	61; 11*	84 (56/28)	57
Caruso et al	Não	Não	Sim	65; 12*	118 (56/62)	73
Chen et al	Sim	Sim	Sim	52 [37-61]**	16 (13/3)	134
Eberst et al	Não	Sim	Sim	68 [60-73]**	85 (67/18)	4
CIBERESUCICOVID	Não	Sim	Sim	61 [50-67] **	105 (71/34)	0
Estudo COVID-BioB	Sim	Sim	Sim	61 [54-69]**	56 (50/6)	8
COVID-FIBROTIC	Sim	Sim	Sim	61; 12*	313 (184/129)	7
Estudo CovILD	Sim	Não	Sim	57 [51-70]**	91 (56/35)	0
PHENOTYPE	Sim	Sim	Sim	59; 13*	80 (53/27)	
UKILD pós-covid 19	Não	Sim	Sim	58 [52-67]**	209 (143/66)	
Farghaly et al	Não	Não	Sim	59; 13*	64 (46/18)	12
Faverio et al	Sim	Sim	Sim	61 [53-69]**	287 (213/74)	73
Froidure et al	Não	Sim	Sim	60 [53-68]**	134 (79/55)	0
Han et al	Não	Sim	Sim	54; 12*	114 (80/34)	63
Huang et al	Sim	Não	Sim	42; 18*	41 (13/28)	40
Karampitsakos et al	Não	Sim	Sim	61 [58-63]**	232 (160/72)	
Kumar et al	Sim	Sim	Sim	59 [50-70]**	526 (305/221)	0
Kurysdenis et al	Não	Não	Não	60; 13*	107 (52/55)	22
Lazar et al	Não	Não	Não	51 [43-56]**	161 (89/72)	0
Li et al	Sim	Sim	Sim	44; 15*	289 (141/148)	0
Liao et al	Sim	Sim	Sim	39 [34-49]**	190 (37/153)	0
Lixue Huang et al	Não	Sim	Sim	58 [49-67]**	94 (63/31)	
Lorent et al	Não	Sim	Sim	59 [52-68]**	299 (205/94)	2
Marando et al	Não	Sim	Sim	65 [53-72]**	38 (30/8)	
Mostafa et al	Não	Sim	Não	45; 12*	100 (58/42)	0
Nabahati et al	Não	Não	Sim	54; 14*	173 (57/116)	0
Pan et al	Não	Não	Sim	49; 13*	209 (93/116)	34
Poerio et al	Não	Sim	Não	71; 11*	22	0
Polat et al	Não	Não	Sim	59; 14*	446 (257/189)	90
Russo et al	Não	Sim	Sim	65 [56-73]**	74 (54/20)	
Swiss COVID***	Sim	Sim	Sim	62; 11*	228 (164/64)	26
Van Raaij et al	Sim	Sim	Sim	60,5 [54-69]**	66 (46/20)	17
Vural et al	Não	Não	Não	67; 15*	84 (51/33)	72
Wu et al	Sim	Sim	Sim	60 [52-66]**	83 (47/36)	0
Yumin Li et al	Não	Não	Sim	59 [51-66]**	141 (89/52)	1
Zhang et al	Não	Não	Sim	51 [32-61]**	310 (154/156)	27
Zhao et al	Sim	Sim	Sim	48; 15*	55 (32/23)	4
Zhou et al	Sim	Sim	Sim	63 [56-69]**	95 (47/48)	64
Zou et al	Não	Não	Não	55; 1*	284 (122/162)	28
Zubairi et al	Não	Sim	Sim	59; 12*	30 (27/3)	

IMC: Índice de massa corporal; TFP: Testes de função pulmonar; HP: história de doença pregressa à covid 19; VMI: ventilação mecânica invasiva; *(média; IC); **(mediana; IQQ); ***Swiss COVID lung study.

no estudo de Poerio et al. [146] (22 pessoas).

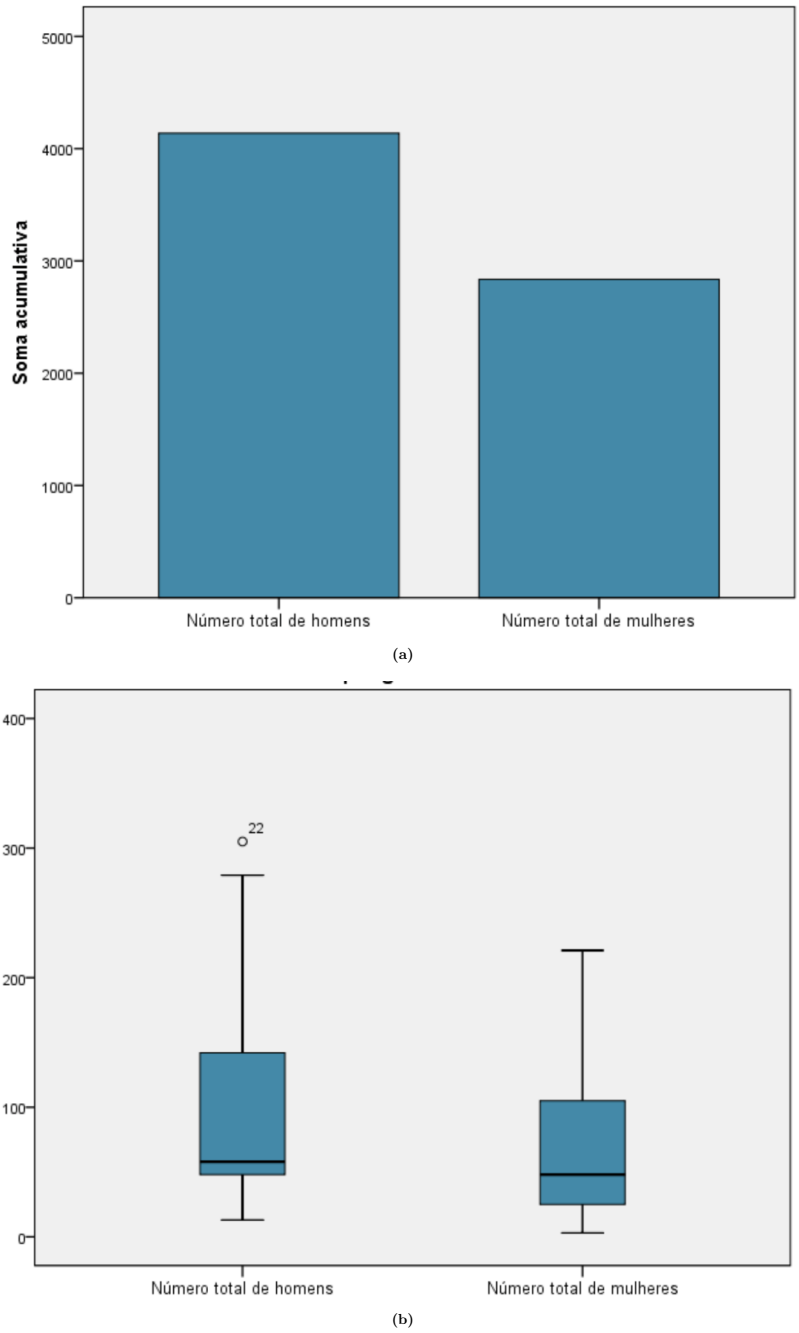
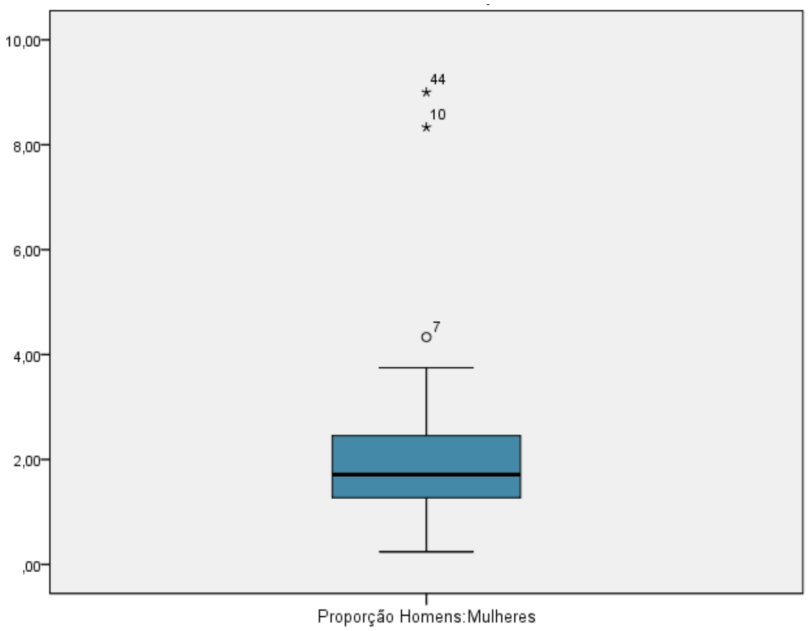


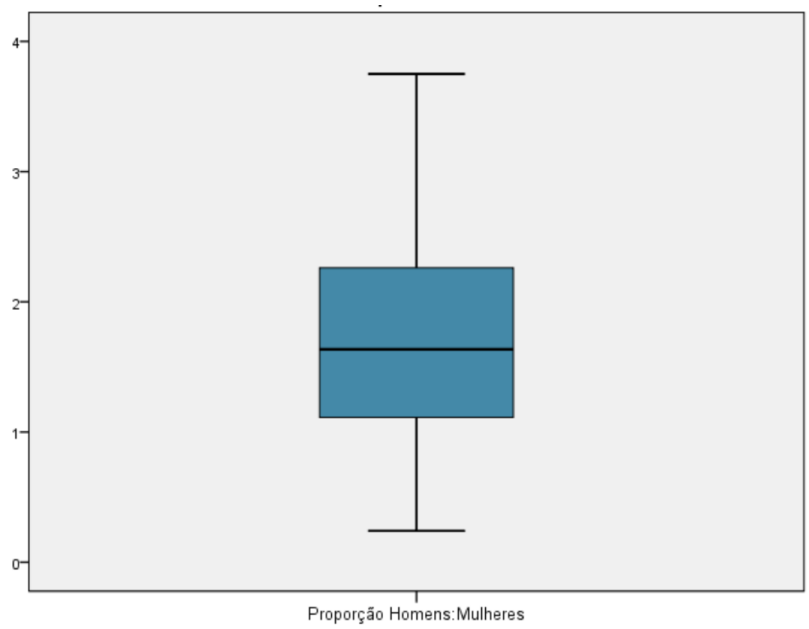
Figura 5.6. Participantes acompanhados por 43 estudos primários, categorizados por gênero (n= 6972). a) Contagem dos participantes em função do gênero. b) Gráfico de extremos e quartis (*boxpot*): distribuição da frequência absoluta dos participantes, agrupados por gênero masculino ou feminino. Fonte: Próprio autor.

O número de homens foi relacionado ao número de mulheres (excluído o estudo de Poerio et al.). A Figura 5.7 ilustra a distribuição dessas ocorrências. Notam-se três estudos discrepantes para essa variável (Estudo COVID-BioB, Faverio et al. e Chen et al.), cuja proporção foi 8,3; 2,9 e 4,3 homens para cada mulher, respectivamente. Esses valores distorcem a proporção média de

homens por mulher do grupo por apresentarem mais homens que mulheres. Esses três *outliers* foram retirados (gráfico 5.7b), e então, a amostra apresentou distribuição normal e homogênea dos dados.



(a)



(b)

Figura 5.7. Distribuição de densidade de frequência para a variável número de homens em relação o número de mulheres (n= 43 estudos, 6972 participantes) incluindo *outliers* (a) e excluindo-os (b). Fonte: Próprio autor.

Assim, a proporção do número de homens em relação ao número de mulheres se distribuiu em torno de uma média de 1,8 (IC 1,5 - 2 homem/mulher; dp 0,8; p = 0,451). Como demonstrado na Tabela 5.7, estatísticas foram calculadas com (n = 43 estudos) e sem os *outliers* (n = 40 estudos).

O teste estatístico t para média de uma amostra foi aplicado ao conjunto de dados referentes à variável número de homens em relação ao número de mulheres, sem *outliers*[2]. Assim, com base em na amostra desta revisão, é possível inferir com 95% de certeza que a síndrome pós-covid 19 acomete homens e mulheres, numa proporção de 1,5:1 a 2:1.

Tabela 5.7. Características da distribuição da proporção entre número de homens em relação ao número de mulheres.

	Média	IC	Mediana	dp	IQQ	Padrão	Sig.
Com *outliers*	2,1	1,6-2,7	1,7	1,7	1,3	normal	p = 0,715
Sem *outliers*	1,8	1,5-2,0	1,6	0,8	1,2	normal	p = 0,451

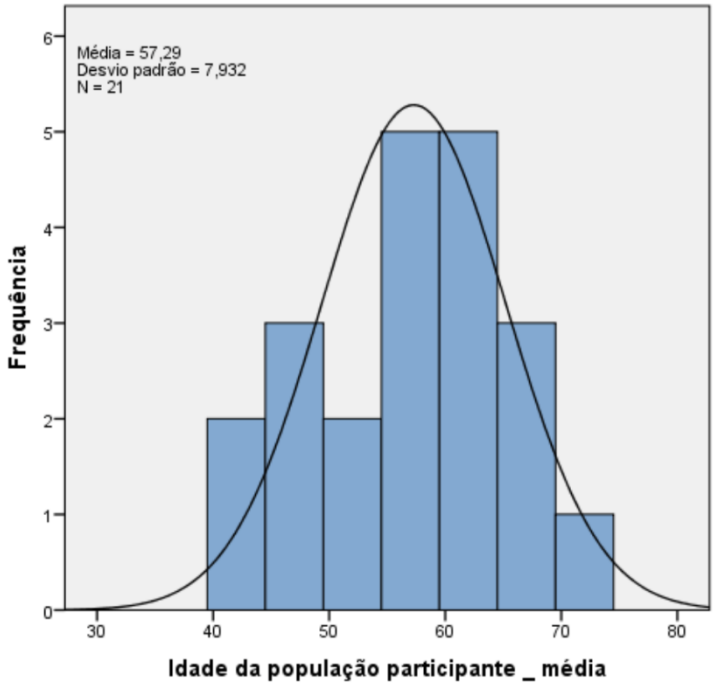
(Legenda: NN - não normal; IC - Intervalo de confiança para 95%; IQQ - Intervalo interquartil; dp: desvio padrão; Padrão: padrão de distribuição das ocorrências; Sig.: significância, valor de p para o teste de normalidade Shapiro-Wilk.)

5.1.2.2 Idade

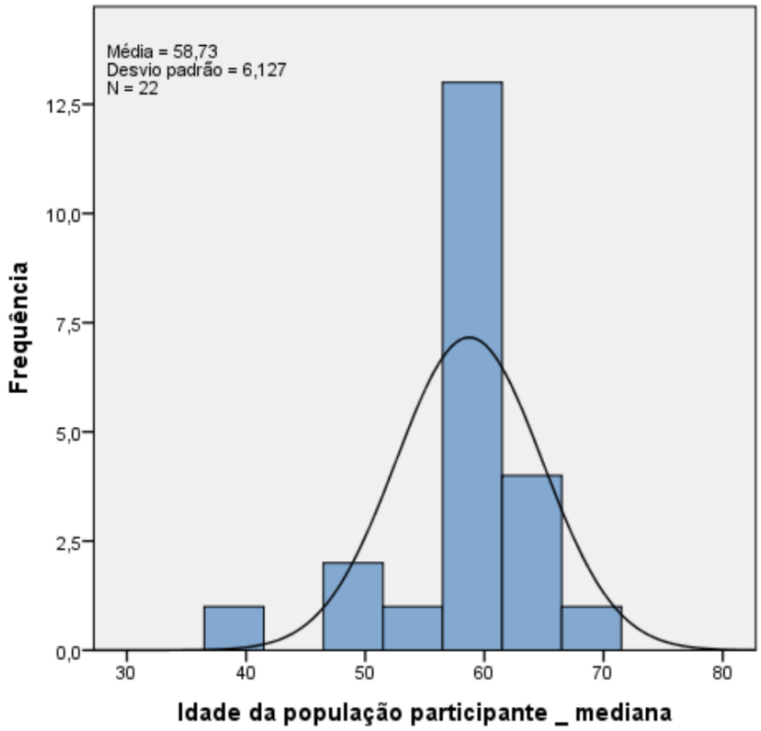
Todos os estudos avaliaram indivíduos maiores de 18 anos, no entanto, Bardakci et al. [18] não especificaram a faixa etária dos participantes (sabidamente 65 adultos). A medida de tendência central usada para descrever a distribuição das idades não foi a mesma em todos os estudos primários. 21 pesquisadores utilizaram média e intervalo de confiança (grupo 1); os outros 22 utilizaram mediana e intervalo interquartil (grupo 2). Este fato sugere que a população do primeiro grupo apresentava faixa etária mais homogênea que a do segundo.

A Figura 5.8 representa a distribuição de densidades de frequência das idades de participantes acompanhados pelos estudos primários incluídos na amostra desta revisão. Note que a 5.8a representa o grupo que foi apresentado pelas médias das idades, enquanto a 5.8b representa o grupo das medianas. O traçado dos histogramas corrobora a hipótese de maior simetria no grupo 1.

[2]Este teste foi escolhido porque a amostra é composta por um conjunto de 40 observações independentes com distribuição normal.



(a)



(b)

Figura 5.8. Distribuição das densidades de frequência das idades médias e medianas dos participantes dos estudos primários. Amostra 98,9% da população total, excluídos os participantes de Bardakci et al., categorizados por faixa etária. a) Dados do grupo 1, grupo que foi apresentado pelas médias das idades (n= 21 estudos primários, 3246 pessoas). b) Dados do grupo 2, grupo que foi apresentado pelas medianas das idades (n= 22 estudos primários, 3639 pessoas). Fonte: Próprio autor.

Para a amostra do Grupo 1 (21 estudos), a média das idades foi de 57 anos (IC 54 - 61 anos; dp 7,9). O conjunto de ocorrências das médias das idades se distribui num padrão normal, com significância p = 0,328. Para a amostra do Grupo 2 (22 estudos), a média das idades foi de 59 anos (IC 56 - 61 anos; dp 6,1) e a mediana de 60 anos (IQQ 4). O conjunto de ocorrências das medianas das idades se distribui num padrão diferente do normal (p = 0,003), logo a mediana é a medida de tendência central que melhor representa a distribuição das ocorrências. Interessante notar que a moda de ambos os grupos (59 anos para o grupo das médias e 61 anos para o grupo das medianas) é muito próxima entre si (ver Tabela 5.8).

Tabela 5.8. Características da distribuição das médias de idade (Grupo 1; n= 21 estudos) ou das medianas de idade (Grupo 2; n= 22 estudos) na amostra de participantes dos estudos primários[3].

I dade média (G1) ou Idade mediana (G2) na amostra de estudos primários								
	Média	IC	Mediana	dp	IQQ	Padrão	Sig.	Moda
G1 (médias)	57a	54-61	59	7,9	12	normal	p=0,328	59a
G2 (medianas)	59a	56-61	60	6,1	4	NN	p=0,003	61a

Legenda: NN - não normal; IC - Intervalo de confiança para 95%; IQQ - Intervalo interquartil; dp: desvio padrão; Padrão: padrão de distribuição das ocorrências; Sig.: significância, valor de p para o teste de normalidade Shapiro-Wilk: a: idade em anos.

O teste estatístico t para média de uma amostra foi aplicado em ambos os grupos separadamente[4]. Logo, os dados da amostra analisada permitem inferir com 95% de certeza que a média das idades dos participantes com síndrome pós-covid 19 encontra-se entre 54 anos e 61 anos. E que a mediana das idade encontra-se entre 56 e 61 anos, com o mesmo grau de certeza.

5.1.2.3 Índice de Massa Corporal (IMC)

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi aferido em 18 estudos, abrangendo 40,7% do total de participantes (2847 pessoas). Novamente houve discrepância quanto à medida de tendência central utilizada. Novamente denominou-se grupo 1 o subconjunto de estudos (sete estudos totalizando 1017 pessoas) que indicou a média do IMC de seus participantes; e grupo 2 (11 estudos, 1830 pessoas) o subgrupo que indicou a mediana do IMC.

O índice de massa corporal foi categorizado de acordo com os critérios da OMS para adultos [133] (baixo peso se $< 18{,}5$ kg/m^2; sobrepeso se IMC ≥ 25 kg/m^2; obesidade se ≥ 30 kg/m^2).

A Figura 5.9a representa através de um histograma a distribuição da média do IMC do grupo 1. Nota-se curva levemente assimétrica para direita[5], com maior parte dos dados abaixo da média. O gráfico 5.9b refere-se aos dados do grupo 2 e mostra que as medianas do índice

[4]Justificativa: Este teste foi escolhido porque são dois conjuntos de observações independentes com distribuição normal, com apenas 21 e 22 ocorrências.

[5]Assimetria positiva ocorre quando a cauda direita da distribuição é mais longa que a esquerda.

de massa corporal têm distribuição simétrica. Para ambos os grupos, tanto a média quanto a mediana e a moda encontram-se na categoria de sobrepeso.

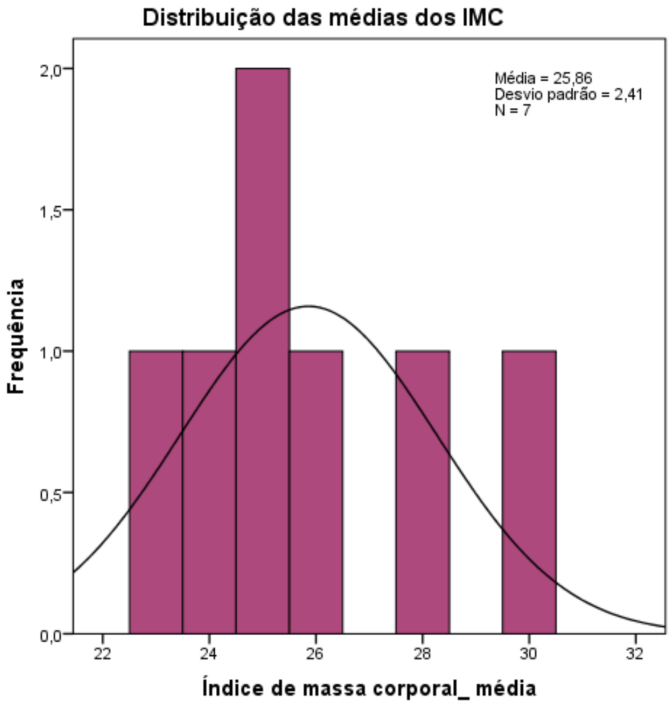
A média dos IMC médios no grupo 1, foi de 25,9 (IC 23,6-28; dp 2,4), numa curva de distribuição normal (p = 0,937). Já a média dos IMC medianos no grupo 2 foi de 26,7 (IC 25,4-28; dp 2,0), também com distribuição normal (p = 0,451). Os dados estatísticos estão descritos na Tabela 5.9.

A Figura 5.10 demonstra a frequência absoluta dos IMC médio (5.10a) e mediano (5.10b). Houve maior concentração de ocorrências na faixa de sobrepeso, tanto para média quanto para mediana. Em 49% (4 estudos) da amostra do grupo 1 a média de IMC recaiu na faixa de sobrepeso e em 24% dos estudos, na faixa de obesidade. No grupo 2, 60% (8) das medianas dos IMC dos estudos primários recaíram na faixa de sobrepeso; 18% (2) IMC normal e 9% (1) na faixa de obesidade.

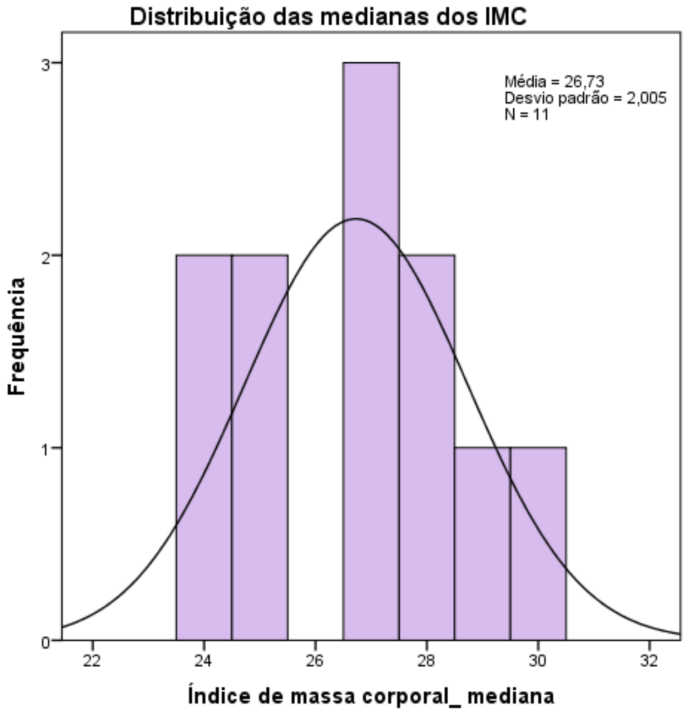
Tabela 5.9. Características da distribuição das médias de IMC (Grupo 1; n= 7 estudos) ou das medianas de idade (Grupo 2; n= 11 estudos) na amostra de participantes dos estudos primários desta revisão sistemática

	Média	IC	Mediana	dp	IQQ	Padrão	Sig.
G1 (médias)	25,9	23,6-28	25	2,4	12	normal	p=0,937
G2 (medianas)	26,7	25,4-28	27	3	4	normal	p=0,451

Legenda: NN - não normal; IC - intervalo de confiança para 95%; IQQ - Intervalo interquartil; dp: desvio padrão; Padrão: padrão de distribuição das ocorrências; Sig.: significância, valor de p para o teste de normalidade Shapiro-Wilk.

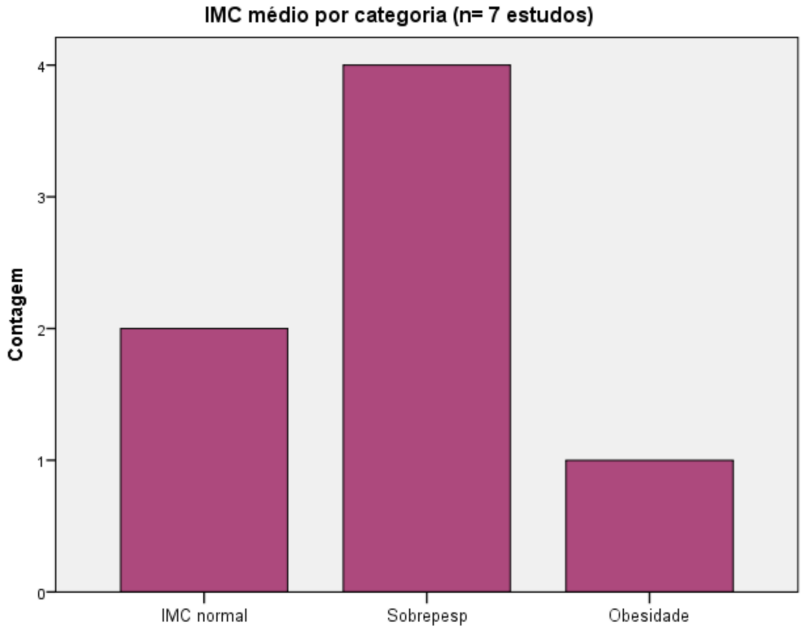


(a)

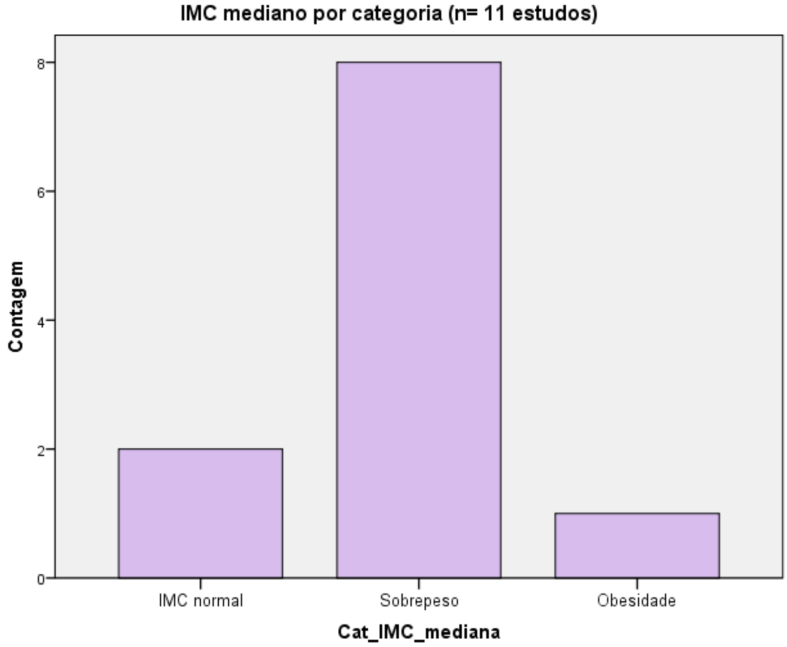


(b)

Figura 5.9. Distribuição das médias e medianas dos índices de massa corporal dos participantes dos estudos primários. Densidades de frequência dos índices de massa corporal de 18 estudos (40,7% dos participantes), categorizados por faixa de baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade. a) Dados do grupo 1, grupo que foi apresentado pelas médias dos IMC (n= 7 estudos primários, 1017 pessoas). b) Dados do grupo 2, grupo que apresentou as medianas dos IMC (n= 11 estudos primários, 1838 pessoas).



(a)



(b)

Figura 5.10. Índices de massa corporal dos participantes de 40,7% dos participantes incluídos na amostra desta revisão sistemática, categorizados pelos critérios da OMS para obesidade e sobrepeso (baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade). a) Contagem das ocorrências de média de IMC, agrupadas. Dados do grupo 1, grupo que foi apresentado pelas médias dos IMC (n= 7 estudos primários, 1017 pessoas). b) Contagem das ocorrências de medianas de IMC, agrupadas. Dados do grupo 2, grupo que apresentou as medianas das idades (n= 11 estudos primários, 1838 pessoas). Fonte: Próprio autor.

5.1.2.4 Tabagismo

Amostra total de 44 estudos, o hábito de fumar foi investigado em 32 deles, o que corresponderia a 4770 indivíduos. No entanto, houve perda de 10% das respostas, totalizando 4287 pessoas pesquisadas. Os indivíduos foram inicialmente categorizados em 3 grupos: Não fumantes, Tabagistas e Ex-tabagistas. Conforme ilustrado no gráfico da Figura 5.11a, a maior prevalência foi a categoria de não fumantes (70%).

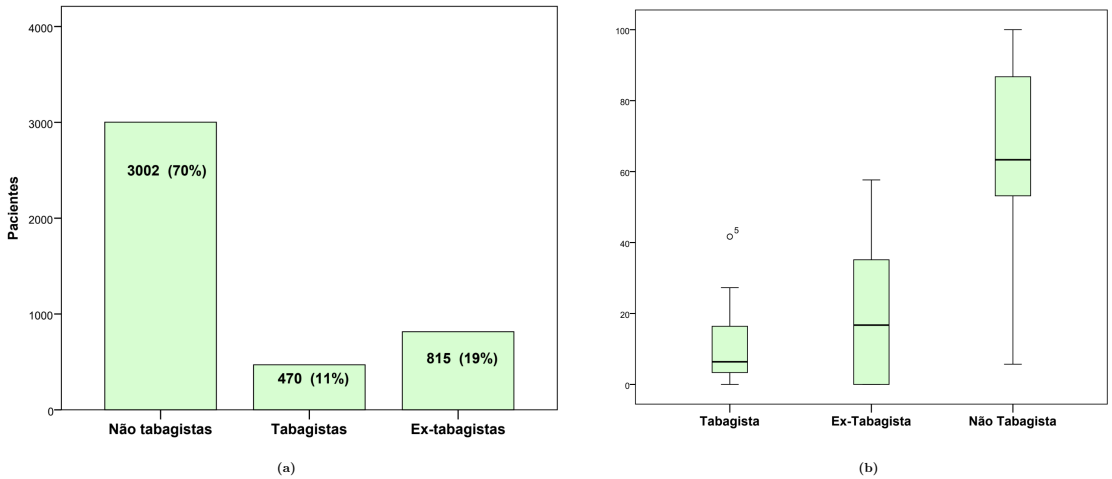


Figura 5.11. Contagem de participantes acompanhados nos estudos primários de acordo com hábitos tabágicos. a) Distribuição da contagem da frequência absoluta dos paciente dos 32 estudos primários que pesquisaram sobre hábito de fumar (n= 4287 pessoas). b) Gráfico de extremo e quartis (*boxplot*) demonstrando a distribuição das frequências relativas das ocorrências da amostra quanto ao hábito de fumar. Fonte: Próprio autor.

Tomando como unidade de análise os estudos primários, comparou-se a distribuição das frequências relativas para cada categoria, demonstrada no gráfico *boxspot* na Figura 5.11b. O estudo de Bocchino et al. [21] apresentou-se como *outlier* porque classificou seus participantes entre fumantes ou não fumantes apenas, incluindo na categoria tabagista tanto pessoas fumantes atuais quanto ex-fumantes. Em média, 67% dos participantes pesquisados não fumavam (IC 59-75, dp 35; p= 0,079); as estatísticas estão descritas na Tabela 5.10. O histograma 5.12 apresenta a distribuição da densidade de frequências para o subgrupo não fumantes. Não foram feitas novas análises sem o estudo de Bocchino et al. [21], pois seus dados não influenciaram na categoria de maior frequência relativa (Não tabagistas).

Tabela 5.10. Frequência relativa do hábito de fumar dos participantes acompanhados nos estudos primários

	Média	IC	Mediana	dp	IQQ	Padrão	Sig.
Não fumantes	67%	59-75	63	22	35	normal	p=0,079
Fumantes	10%	7-14	6	10	16	NN	p=0,002
Ex-fumantes	19%	12-26	17	19	36	NN	p=0,001

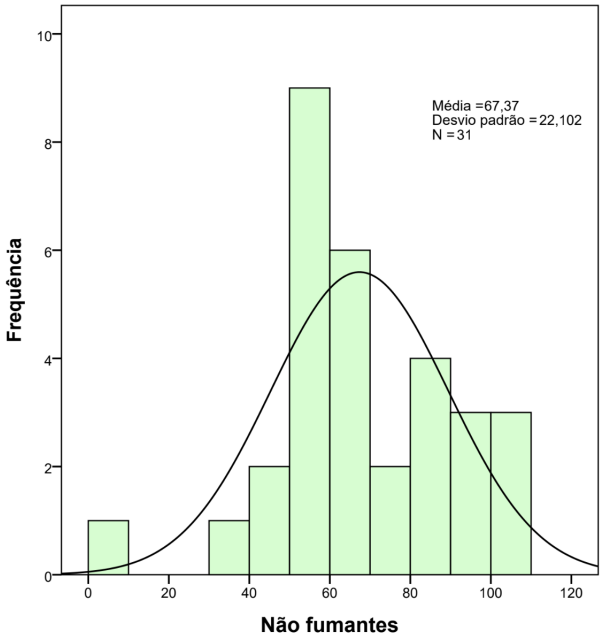


Figura 5.12. Participantes acompanhados nos estudos primários: hábitos tabágicos. Histograma demonstrando a distribuição da frequência relativa dos participantes não fumantes. Fonte: Próprio autor.

5.1.2.5 Comorbidades

Trinta e oito estudos primários (86,4%) investigaram a história de doenças crônicas pregressas à covid 19, totalizando 6236 participantes (ver Tabela 5.6). Um terço desses participantes não relatou doença prévia (24,3%), como pontuado na Tabela 5.11. O grupo de doentes crônicos foi constituído por 4722 participantes (75,7%), onde foram descritos 5853 diagnósticos. Poucos estudos relataram qual a relação entre o número de doenças por paciente, mas de forma global, a amostra resultou numa relação de 1,2 diagnóstico por paciente. O número de hipertensos foi superior ao de pessoas hígidas (27,2% versos 24,3% respectivamente). Doença pulmonar crônica foi relatada por 654 pessoas (10,5%).

O Gráfico 5.13 apresenta os grupos de doença mais observados[6].

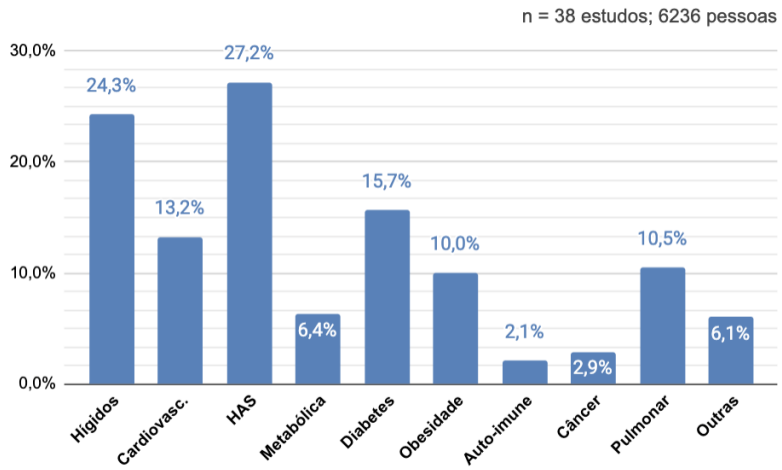


Figura 5.13. Frequência relativa das condições de saúde prévias ao quadro agudo de covid 19 em relação ao número total de participantes acompanhados em 38 estudos primários (n= 6236). Fonte: Próprio autor.

Na Tabela 5.11 foi demonstrada a frequência relativa de pessoas previamente doentes e daquelas previamente saudáveis, em relação ao número total de participantes acompanhados nos 38 estudos primários (FR). Também demonstrou a proporção de cada grupo de doenças no subgrupo de portadores de doença prévia (entre parênteses). Doenças metabólicas amplas, incluindo diabetes tipo II e obesidade, foram as de maior ocorrência (42,3%); seguidas das doenças do sistema circulatório (40,4%), incluindo doenças cardiovasculares e hipertensão arterial. A categoria menos relatada foi a de doenças autoimunes (2,1%).

[6]Doença prévia/pregressa: doença crônica já diagnosticada anteriormente à internação hospitalar por covid 19. Hígidos: Indivíduos sem comorbidade declarada no momento do diagnóstico de covid. Doença pulmonar crônica: fibrose, DPOC, pneumonites intersticiais, etc. Cardiovascular: Doenças cardiovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, etc (exceto hipertensos). HAS: Hipertensão arterial sistêmica. Auto-imunes; Oncológicas; Metabólicas: Doenças metabólicas (exceto diabetes e obesidade).

Tabela 5.11. Doenças crônicas anteriores ao covid 19 relatadas pelos participantes acompanhados nos estudos primários (n= 38 estudos).

Patologias	FA	FR
Hígidos	1514	24,3%
Doentes crônicos	4722	75,7%
- *Doença Cardiovascular (17,5%)*	824	17,5%
- *HAS (35,9%)*	1696	27,2%
- *Doença Metabólica (8,4%)*	396	6,4%
- *Diabetes (20,7%)*	976	15,7%
- *Obesidade (13,2%)*	622	10%
- *Doença auto-imune (2,7%)*	129	2,1%
- *Doença oncológica (3,8%)*	178	2,9%
- *Doença Pulmonar Crônica (13,9%)*	654	10,5%
- *Outras (8%)*	378	6,1%
Total doenças declaradas:	5853	
Total participantes:	6236	

Nota - FA: frequência absoluta; FR: frequência relativa total: frequência relativa das condições de saúde prévias frente ao número total de participantes acompanhados nos 38 estudos primários (n= 6236). O número entre parênteses refere-se à proporção de determinado grupo de doenças dentre os participantes com história de doença crônica prévia (n= 4722).

5.1.3 Desfecho qualidade de vida referida

Em 43% dos estudos (19), os pesquisadores aplicaram algum questionário ou ferramenta de medição para investigar a qualidade de vida dos participantes no pós-covid 19. Esse montante corresponde a 3914 questionários respondidos por 2657 pessoas (38% dos participantes). A Tabela 5.12 apresenta as ferramentas de investigação utilizadas para aferir essa variável e a frequência com que foram relatadas nos estudos primários[7].

Oito estudos aplicaram a avaliação aos 3 meses após o diagnóstico da fase aguda da covid 19. O achado mais comum descrito em seus relatórios foi compilado. Para esse período, falta de ar (dispneia) foi relatado em 5 trabalhos (62,5%) [185, 95, 186, 200, 64]. Cansaço crônico (fadiga) foi relatado em 2 estudos (25%) [69, 114] como o sintoma mais frequente. Um estudo [124] relatou que a maioria dos participantes acompanhados não apresentou queixas quanto à qualidade de vida 3 meses após a covid aguda (12,5%).

Cinco estudos pesquisaram sobre a qualidade de vida dos participantes aos 6 meses. Novamente a dispneia foi a queixa mais comum, relatada por 2 estudos (40%) [185, 158]. Ansie-

[7]Ferramenta utilizada por: 1 - Kumar et al. [96]; 2 - Estudo PHENOTYPE [187]; 3 - Farghaly et al. [57]; 4 - Van Raaij et al. [185]; 5 - Estudo COVID-BioB [211]; 6 - Van Raaij et al. [185] e Eberst et al. [52]; 7 - Van Raaij et al. [185], Estudo CIBERESUCICOVID [181] e Zhou et al. [214]; 8 - Estudo COVID-BioB [211], Bardakci et al. [18], Marando et al. [117], Eberst et al. [52], Lorent et al. [114]; 9 - Marando et al. [117], Liao et al. [109], Lixue Huang et al. [88], Huang et al. [87], Lorent et al. [114]; 10 - Lixue Huang et al. [88], Van Raaij et al. [185], Estudo PHENOTYPE [187], Wu et al. [200], Faverio et al. [59], Froidure et al. [64], Liao et al. [109], Mostafa et al. [124] e Estudo COVID-FIBROTIC [181].)

Tabela 5.12. Ferramentas de investigação utilizadas nos estudos primários para a aferir qualidade de vida dos participantes na síndrome pós-covid 19 (n= 19 estudos).

Ferramenta de aferição	NºRespostas (%)
Escala modificada de Borg para dispneia[1]	526 (13,2%)
Questionário de Leicester sobre tosse crônica[2]	80 (2,0%)
Escalas médias gerais de dispneia[3]	64 (1,6%)
PHQ-9 (Questionário sobre a saúde do Paciente número 9)[4]	66 (1,7%)
PCFS (Escala de Estado Funcional no pós-covid 19)[4]	66 (1,7%)
Formulário abreviado para triagem nutricional de idosos: Mini Avaliação Nutricional (MNA-SF) desenvolvida pela Nestlé® .[5]	56 (1,4%)
PCL-5 (Lista de verificação de Transtorno de Estresse Pós-Traumático - TEPT para o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM5)[6]	151 (3,8%)
GAD-7 (Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada)[6]	151 (3,8%)
CFQ-25 (Questionário de Falha Cognitiva)[7]	266 (6,7%)
Escala abreviada de qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36) da OMS[8]	543 (13,7%)
SGRQ - Questionário Respiratório de St George[9]	662 (16,6%)
Escala de dispneia modificada do Medical Research Council (mMRC) da American Thoracic Society[10]	1347 (33,9%)
Total	3978

Legenda: (%) proporção dos questionários respondidos

dade e depressão foram relatadas como sintomas mais prevalentes no estudo de Bardakci et al. (2021) [18] e fadiga no estudo de Lixue Huang et al. (2021) [88], cada um representando 20% de nossa amostra. A ausência de sintomas aos 6 meses pós-covid foi o achado de maior prevalência no estudo de Huang et al. (2023) [87], ocorrendo em 20% das escalas.

Aos 12 meses, um número maior de trabalhos questionou sobre qualidade de vida, totalizando 10 estudos. Dispneia ainda foi a queixa de maior ocorrência, apontada por 6 pesquisas (50%) [185, 87, 200, 186, 69, 60]. Fadiga também permaneceu como sintoma mais comum na pesquisa de Lixue Huang et al. (2021) [88], o que corresponde a 8,3% da nossa amostra. Desnutrição foi descrita por Zangrillo et al. (2022) [208]. A maior parte dos participantes do Estudo Covid-Fibrotic (2023) [126] e do estudo de Lorent et al. (2022) [114] não apresentaram queixas quanto à qualidade de vida um ano após o quadro de covid 19.

No Gráfico 5.14 e a Tabela 5.13 estão demonstrados os principais sintomas relatados pelos participantes acompanhados nos estudos primários de nossa amostra. É possível observar que a dispneia é o sintoma mais comumente referido em todos os períodos de medição.

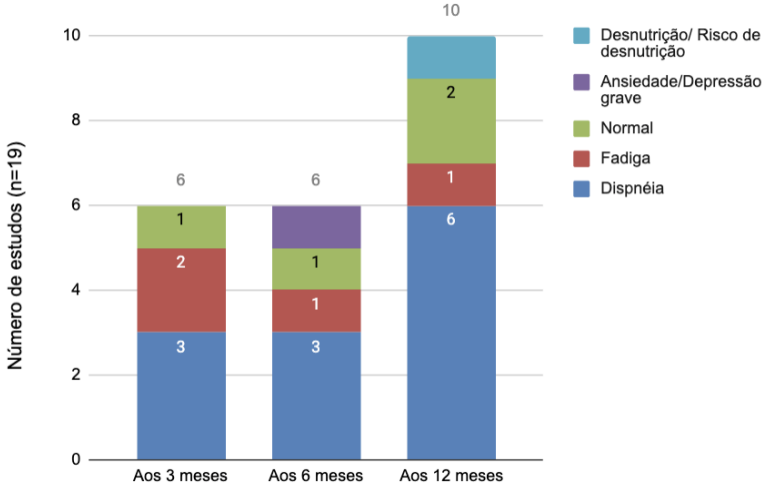


Figura 5.14. Avaliação da qualidade de vida na síndrome pós-covid 19: sintomas mais frequentemente relatados nos estudos primários. Fonte: Próprio autor.

Tabela 5.13. Alterações na qualidade de vida mais frequentemente relatadas nos resultados dos estudos primários (n= 19 estudos).

	Prevalência
Após 3 meses	
Dispneia	62,5%
Fadiga	25%
Sem queixas	12,5%
Após 6 meses	
Dispneia	40%
Fadiga	20%
Sem queixas	20%
Ansiedade/Depressão grave	20%
Após 12 meses	
Dispneia	50%
Fadiga	8,3%
Desnutrição	8,3%
Sem queixas	16,6%

5.1.4 Desfecho avaliação da função pulmonar

Como descrito no capítulo de fundamentação teórica, os principais testes de função pulmonar (TFP) no contexto da covid 19 são espirometria, capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono (DLco) e teste de caminhada de 6 minutos (T6C). O DLco é um forte indicador da eficiência da troca gasosa no pulmão. O T6C é um teste indireto da função pulmonar, pois é capaz de avaliar as respostas globais e integradas de todos os sistemas envolvidos durante o ciclo inspiração/expiração, incluindo sistemas pulmonar e cardiovascular [178].

Já a espirometria mede vários parâmetros da respiração e a correlação entre esses parâmetros indica padrões respiratórios encontrados em alguns grupos de doenças (padrão restritivo, padrão obstrutivo e padrão misto). Destaque se dá ao volume expiratório no primeiro segundo (VEF1) e à capacidade vital forçada (CVF) (ver Tabela 3.2). Um comprometimento ventilatório restritivo pode ser definido como uma relação VEF1/CVF (Índice de Tiffeneau) normal e uma CVF <

80% do previsto. No padrão obstrutivo ocorre Índice de Tiffeneau < 0,8 e concomitante redução de VEF1 (< 80% do previsto) [72].

A função pulmonar foi avaliada de diferentes formas por 66% (29) dos estudos primários da amostra total[8], em pelo menos um dos marcos temporais (3, 6 ou 12 meses). Isso incluiria 61% de todos os participantes acompanhados por esses estudos, conforme descrito nas Tabelas 5.6 e 5.14. No entanto, foi observada taxa de absenteísmo em alguns estudos, onde nem todos os participantes foram testados quanto à função pulmonar. Além disso, algumas pesquisas compararam um mesmo grupo de participantes em dois marcos temporais[9]. Desta forma, nesses estudos, um mesmo paciente testou a função pulmonar em mais de uma ocasião. A espirometria e a DLco foram os testes realizados com maior frequência (27 e 28 estudos, respectivamente) seguidos pelo Teste de caminhada de 6 minutos (13 estudos).

Tabela 5.14. Testes da função pulmonar utilizadas nos estudos primários

Ferramenta de aferição	Estudos (% n)	Total geral de participantes acompanhados pelo estudo (% n[1])
Espirometria	27 (61,4%)	3910 (56,5%)
Pletismografia	2 (4,5%)	600 (9,0%)
DLco	28 (63,6%)	4211 (60,2%)
Índice de Krogh (KCO)	4 (9,1%)	425 (6%)
Teste de caminhada	13 (29,5%)	2545 (36%)
Total agrupado	29 estudos	4276

(n= 44 estudos; n[1]= 6994 total geral de participantes)

Uma vez que o número de participantes não corresponde ao número de exames realizados, voltemo-nos agora para a quantificação dos exames. A Tabela E.4 no Apêndice E resume a prevalência agrupada das anormalidades pulmonares residuais nos testes de função pulmonar e separadamente nas DLco 3, 6 e 12 meses após covid 19.

Foram realizadas um total de 4907 aferições de testes de função pulmonar, distribuídas da seguinte forma: 37% no 3º mês, 35% no 6º mês e 28% um ano após a doença aguda. Apenas três estudos realizaram algum teste nos três períodos [52, 69, 200]. A Tabela 5.15 e o Gráfico 5.15a apresentam a distribuição das ocorrências dos principais testes e função do tempo.

A capacidade dos pulmões de transferir monóxido de carbono do ar inspirado para os glóbulos vermelhos nos capilares pulmonares - DLco é um desfecho importante para esta revisão sistemática. Este exame foi o teste mais frequentemente realizado pelos estudos primários em todos os marcos temporais. Seguiu-se a aferição da capacidade vital forçada (CVF) aos 3 e aos

[8]Li et al. [106]; Bardakci et al. [18]; Baratella et al. [16]; Estudo UKILD pos-covid 19 [172, 198, 44, 53]; Froidure et al. [64]; Estudo Covid-BioB [38, 208]; Van Raaij et al. [185]; Bernardinello e Coconcelli et al. [19, 37]; Chen et al. [34]; Han et al. [78, 76]; Russo et al. [154]; Mostaf et al. [124]; Zhao et al. [213]; Poerio et al. [146]; Zhou et al. [214]; Estudo Phenotype [186]; Marando et al. [117]; Eberst et al. [52]; Estudo CIBERESUCICOVID [69, 180, 65]; Liao et al. [109]; Lixue Huang et al. [88]; Wu et al. [200]; Karampitsakos et al. [93]; Kumar et al. [96, 95]; Lorent et al. [114]; Faverio et al. [60, 59]; Estudo Covid-Fibrotic [126, 158, 178]; Swiss COVID lung study [102]; Zubairi et al [217]

[9]Estudo CIBERESUCICOVID [69, 180, 65]; Van Raaij et al. [185]; Estudo Phenotype [186]; Karampitsakos et al. [93]; Kumar et al. [96, 95]; Lorent et al. [114]; Eberst et al. [52]

Tabela 5.15. Distribuição de frequências dos resultados dos principais testes de função pulmonar realizados pelos estudos primários.

n = 4907 participantes	3 meses		6 meses		12 meses	
	1822 (37,1%)		1727 (35,2%)		1358 (27,7%)	
T6C não realizado	1070	59%	583	34%	273	20%
T6C realizado	752	41%	1144	66%	1085	80%
- *T6C normal*	566		1013		876	
- *T6C alterado*	186		131		209	
DLCco não realizado	31	1%	60	3,5%	52	4%
DLCco realizado	1791	99%	1667	96,5%	1306	96%
- *Dlco normal*	1070		1075		799	
- *Dlco alterado*	721		592		507	
CVF não realizado	458	25%	732	42%	301	22%
CVF realizado	1364	75%	995	58%	1057	78%
- *CVF normal*	1120		870		936	
- *CVF alterado*	244		125		121	
VFE1 não realizado	619	34%	1056	61%	391	77%
VFE1 realizado	1203	76%	671	59%	967	23%
- *VFE1 normal*	1003		596		887	
- *VFE1 alterado*	200		75		80	
Ind Tiffeneou não realizado	943	52%	1097	64%	546	40%
Ind Tiffeneou realizado	879	48%	630	36%	812	60%
- *Ind Tiffeneou normal*	729		595		751	
- *Ind Tiffeneou alterado*	150		35		61	

Legenda: T6C - teste de caminhada de 6 minutos; DLco - capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono; CVF - capacidade vital forçada; VEF1 - volume expiratório no primeiro segundo e Índice de Tiffeneau - relação entre VEF1 e CVF. Fonte: Gráficos e testes executados no SPSS.

12 meses em 75% e 78% da população avaliada. O teste de caminhada de 6 minutos foi feito por 66% dos participantes aos 6 meses e por 80% aos 12 meses, juntamente com o DLco (ver Tabela 5.15).

Tanto nesta revisão quanto nos estudos primários, o teste foi considerado alterado quando as medidas foram inferiores a 80% do esperado para a idade, altura, gênero e etnia do paciente. A Figura 5.15 apresenta os gráficos *boxplot* com a distribuição das frequências relativas de testes alterados nos estudos primários para as variáveis T6C, DLco, CVF, VEF1 e Índice de Tiffeneau (relação entre VEF1 e CVF). Esses dados demonstram a proporção de participantes com função pulmonar diminuída nos estudos primários, respeitada a sensibilidade intrínseca a cada método diagnóstico. A proporção foi calculada em relação ao número total de exames realizados no período.

A Figura 5.16 ilustra o número de estudos que avaliou a função pulmonar nos três marcos temporais. O período de 3 meses foi o de maior interesse dos pesquisadores de nossa amostra, quando foram registradas informações oriundas de 18 trabalhos[10]. Aos 6 meses formaram 13

[10] [186, 117, 200, 93, 114, 172, 96, 69, 38, 106, 185, 214, 213, 217, 124, 64, 16, 52]

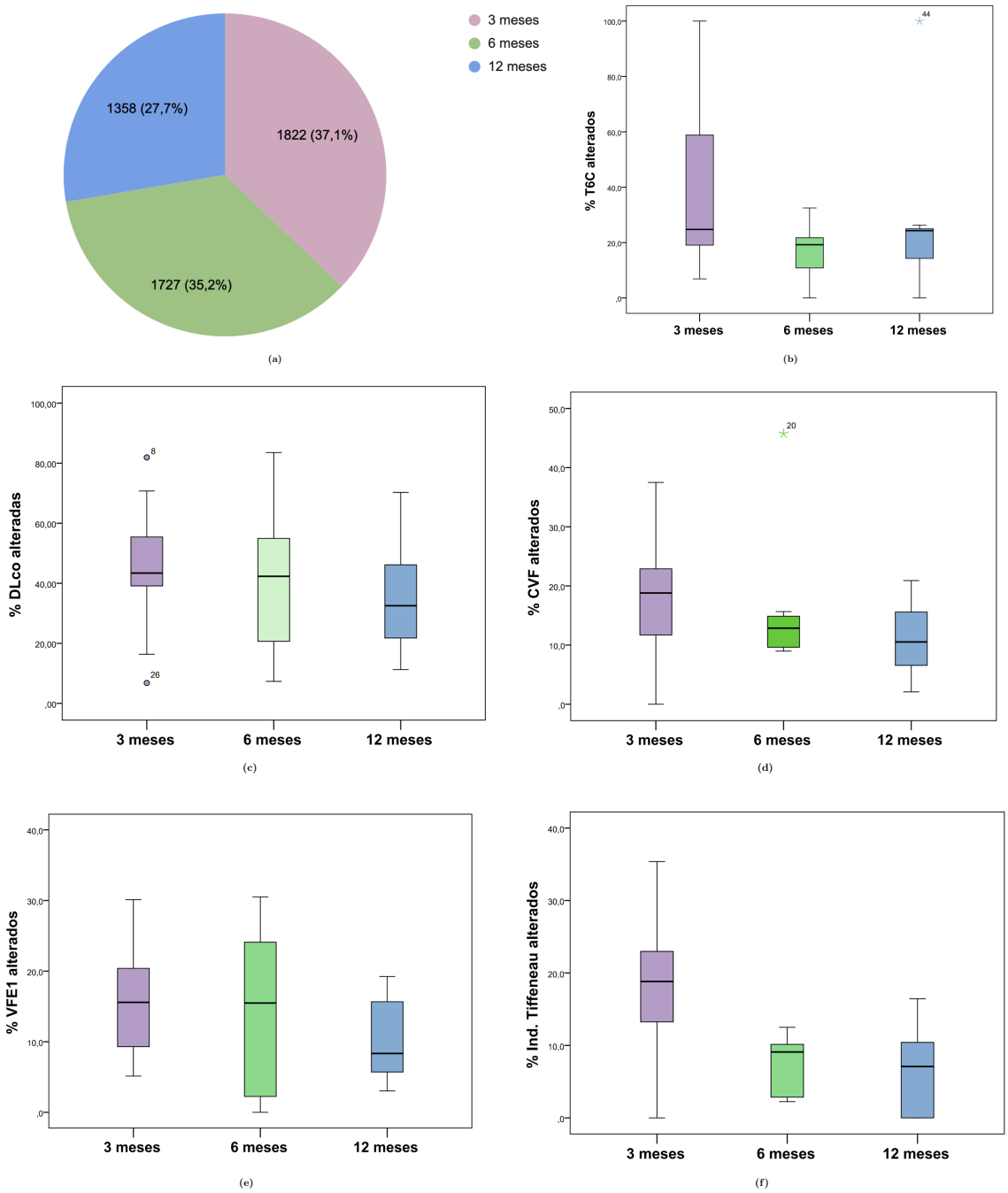


Figura 5.15. Distribuição amostral das Frequências Relativas de testes de função pulmonar alterados em participantes acompanhados pelos estudos primário. Resultados agrupados por período de observação. Fonte: Próprio autor.

estudos[11]; e aos 12 meses, 15 estudos relataram seu resultados sobre essas variáveis [12].

[11] [154, 146, 200, 178, 88, 93, 109, 18, 69, 59, 52, 37, 76]
[12] [34, 200, 88, 109, 186, 69, 117, 114, 60, 52, 102, 208, 78, 96, 185]

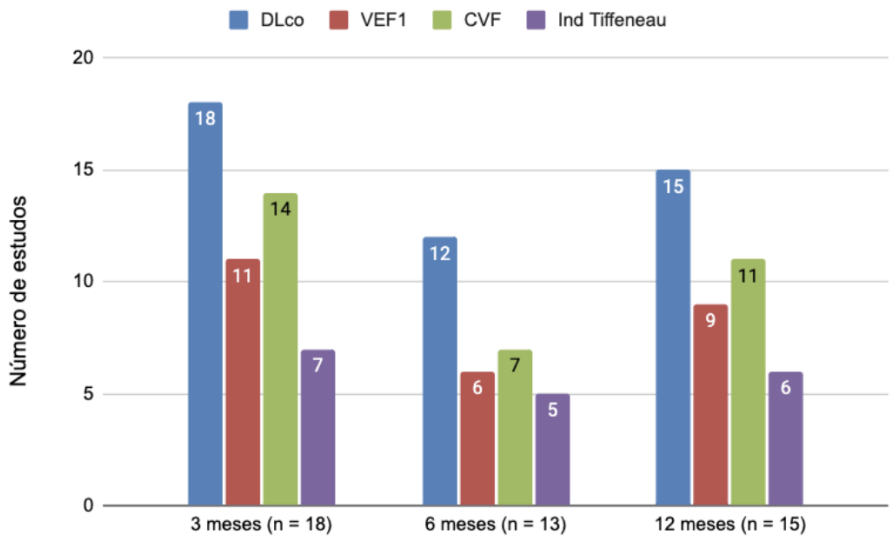


Figura 5.16. Testes de função pulmonar realizados por estudo primário em cada marco temporal. Fonte: Próprio autor.

5.1.4.1 Avaliação da função pulmonar aos 3 meses após o quadro agudo de covid 19

Dezoito estudos primários avaliaram TFP aos 3 meses pós-covid[13]. A amostra populacional desses estudos para esse marco temporal foi de 1822 pessoas. No entanto, nem toda a amostra foi submetida a todos os testes (T6C, DLco, CVF, VEF1 e o Índice de Tiffeneau), com parcela de perda variável (ver Tabela 5.15). Nota-se que 41% dos participantes realizaram o teste de caminhada e 99% aferiu a difusão pulmonar para o monóxido de carbono. Havia relato de 75% dos casos sobre CVF, 76% sobre VFE1 e 48% sobre o Índice de Tiffeneau. Os exames realizados foram categorizados em um grupo com resultados considerados normais e outro grupo com resultados considerados alterados, ou seja, com resultado aferido menor que 80% do esperado para o paciente, também disponibilizados na Tabela 5.15.

Sobre o teste de caminhada de 6 minutos neste período, 566 aferições estavam normais e 186 alteradas. A frequência dos casos alterados de T6C aos 3 meses em relação à totalidade de aferições neste período (frequência relativa, proporção) está demonstrada no gráfico *boxplot* lilás da Figura 5.15b e na Tabela 5.16. A média das frequências relativas de T6C alterados aos 3 meses pós-covid 19 relatadas pelos estudos primários foi de 41,9% (IC 0-88%), fortemente dispersa (desvio padrão 37,8), com distribuição normal (Shapiro-Wilk p = 0,387).

Em relação à DLco aos 3 meses pós-covid 19, 1070 aferições estavam normais e 721 alteradas. A frequência dos casos alterados em relação à totalidade de aferições neste período (frequência relativa, proporção) está demonstrada no gráfico *boxplot* lilás da Figura 5.15c e na Tabela 5.16.

[13]Estudos que realizaram avaliação da função pulmonar aos 3 meses após a covid 19 aguda: Baratella et al. [16]; Eberst et al. [52]; Estudo CIBERESUCICOVID [69, 180, 65]; Estudo Covid-BioB [38, 208]; Estudo Phenotype [186]; Estudo UKILD pos-covid 19 [172, 198, 44, 53]; Froidure et al. [64]; Karampitsakos et al. [93]; Kumar et al. [96, 95]; Li et al. [106]; Lorent et al. [114]; Marando et al. [117]; Mostaf et al. [124]; Van Raaij et al. [185]; Wu et al. [200]; Zhao et al. [213]; Zhou et al. [214]; Zubairi et al. [217]

Tabela 5.16. Características da distribuição das Frequência Relativa de função pulmonar diminuída na amostra de participantes estudada pelos estudos primários incluídos nesta revisão sistemática

	Média	IC 95%	Mediana	DP	IQQ	Padrão	Sig.
Proporção de DLco <80%							
Aos 3 meses	44,7%	35,8-53,7	43,4%	4,3	18	normal	p = 0,679
Aos 6 meses	40,3%	26-54,5	42%	6,5	37	normal	p = 0,932
Aos 12 meses	35%	24,7-45,4	32,5%	5,2	26	normal	p = 0,354
Proporção de T6C <80% do previsto							
Aos 3 meses	41,9%	0-88	24,7%	16,9	66,6	normal	p = 0,387
Aos 6 meses	16,7%	6,8-26,6	19,2%	4	15,1	normal	p = 0,893
Aos 12 meses	26,9%	4,7-49	24%	9,6	14,9	NN	p = 0,001
Proporção de Tiffeneau <80% do previsto							
Aos 3 meses	18%	8-28	18,8%	4,2	11,6	normal	p = 0,965
Aos 6 meses	7,4%	1,7-13	9%	2	8,8	normal	p = 0,306
Aos 12 meses	18%	0-14	7%	2,7	12	normal	p = 0,374
Proporção de VEF1 <80% do previsto							
Aos 3 meses	15,5%	10,4-20,6	15,6%	2,3	14	normal	p = 0,819
Aos 6 meses	14,6%	2-27	15,5%	4,9	24	normal	p = 0,696
Aos 12 meses	10%	5-15	8,3%	2	12,3	normal	p = 0,152
Proporção de CVF <80% do previsto							
Aos 3 meses	18%	12-24,3	18,8%	2,9	12,9	normal	p = 0,909
Aos 6 meses	16,7%	4,5-28,8	12,3%	4,9	6,4	NN	p = 0,001
Aos 12 meses	10,8%	6,6-15	10,5%	1,9	10,3	normal	p = 0,744

Legenda: NN - não normal; IC - Intervalo de confiança; IQQ - Intervalo interquartil; DLco - capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono; T6C - Teste de caminhada de 6 minutos; CVF - Capacidade vital forçada; VEF1 - Volume expiratório ao final de 1 segundo; DP - Desvio Padrão; Padrão: padrão de distribuição das ocorrências; Sig.: significância, valor de p para o teste de normalidade Shapiro-Wilk. As proporções são em relação ao número total de exames realizados no período.

A proporção média de exames de DLco abaixo de 80% do esperado em nossa amostra foi de 44,7% (dp 4,3%), com distribuição normal p = 0,679).

Observa-se que o Estudo CIBERESUCICOVID (2021 e 2022) [69, 180, 65] encontrou proporção de DLco alteradas (82%) maior que a média da proporção dos demais estudos aos 3 meses. Os autores pesquisaram o pós-covid em participantes com fase aguda grave ou crítica. O estudo de Li et al. (2021) [106] também demonstraram valor discrepante para a variável proporção de exames DLco alterados. Nesse caso, a proporção (7%) foi menor que a média da proporção dos demais estudos. Li et al. (2021) [106] também estudaram participantes graves ou críticos. Logo não foram encontrados nenhum aspecto particular nesses estudos que pudesse justificar a discrepância.

Apesar de muitos parâmetros serem aferidos durante um exame espirométrico (ver Tabela 3.2), apenas dados sobre VFE1, CVF, e da relação entre eles (índice de Tiffeneau) foram relatados de forma consistente pelos estudos primários.

Conforme descrito na Tabela 5.15, 200 aferições VFE1 estavam alterados aos 3 meses; 244 CVF estavam abaixo do normal e 150 Índices de Tiffeneau reduzidos neste período. A distribuição da frequência relativa (proporção) de exames alterados encontra-se ilustrada na Figura 5.15 (em lilás nos gráficos "caixa-e-bigode" de 5.15e, 5.15d e 5.15f).

Quando calculadas as estatísticas básicas para essas variáveis (ver Tabela 5.16), foi observado que o VFE1 aos 3 meses esteve reduzido em média em 15,5% dos exames realizados (IC 10,4-20,6; dp 2,3; com curva de distribuição normal com p = 0,819). A redução da CVF ocorreu em média em 18% dos participantes aos 3 meses pós covid 19 (IC 12-24,3; dp 2,9; p = 0,909). Já o Índice de Tiffeneau esteve reduzido em média em 18% dos participantes neste período (IC 8-28; dp 4,2; p = 0,965).

Alguns estudos primários[14] disponibilizaram a mediana do resultado dos testes espirométricos de seus participantes, assim como os resultados do DLco. Os dados se referiam ao conjunto total dos testes realizados: os normais e os alterados. Os gráficos da Figura 5.17 e as informações da Tabela 5.17 demonstram essas informações. É possível observar que a média do VFE1 mediano aferido pelos estudos primários pós 3 meses da covid 19 foi de 91,6 mL (IC 85-97; dp 6,4; distribuição normal com p = 0,677).

A média da CVF mediana aferida pelos estudos primários pós 3 meses da covid 19 foi de 91,8 mL (IC 85-98; dp 7,7; distribuição normal com p = 0,636). Já a média do teste de Tiffeneau mediano aferido pelos estudos primários 3 meses após covid 19 moderada a crítica foi de 96% (IC 83-109; dp 12,3; distribuição normal com p = 0,319). A média do valor mediano das DLco descritas nos estudos primários foi de 74,9 mL/min/mmHg (IC 67-83; dp 8,6; p = 0,547) 3 meses após a fase aguda da covid 19.

[14]Estudos primários que disponibilizaram a mediana do resultado dos testes espirométricos e DLco de seus participantes [117, 200, 93, 114, 172, 96, 69, 38, 185, 214, 124, 64, 52].

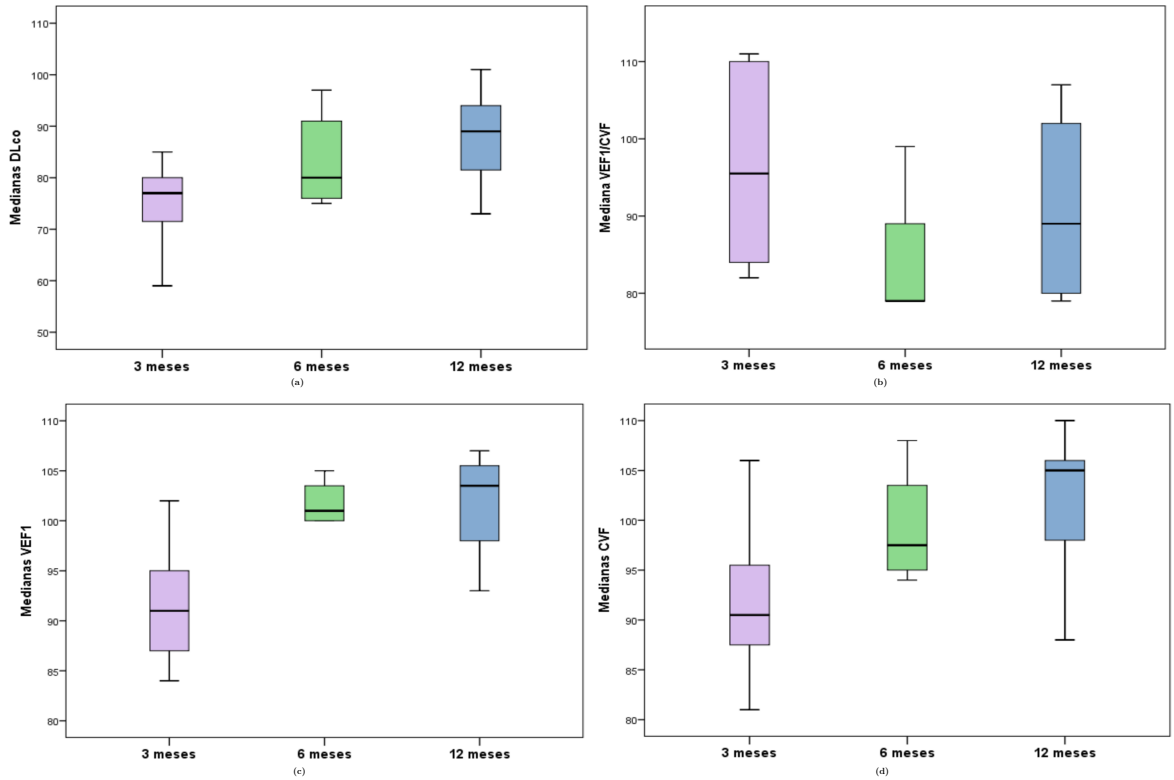


Figura 5.17. Distribuição das medianas dos resultados dos testes de função pulmonar: participantes acompanhados pelos estudos primário, resultados agrupados por período. Fonte: Próprio autor.

Tabela 5.17. Resultados de testes da função pulmonar dos participantes acompanhados por estudos primários desta revisão sistemática: distribuição das medianas

	Média	IC 95%	Mediana	DP	IQQ	Padrão	Sig.
Mediana do resultado do DLco (mL/min/mmHg) nos exames realizados no período							
Aos 3 meses	74,9	67-83	77	8,6	11	normal	p = 0,547
Aos 6 meses	83	74-93	80	8,9	17	normal	p = 0,258
Aos 12 meses	87,7	78-97	89	10,5	23	normal	p = 0,424
Estatísticas da Mediana do resultado do Testes de Tiffeneau (em %)							
Aos 3 meses	96%	83-109	95%	12,3	27	normal	p = 0,319
Aos 6 meses	85,7%	57-114	79%	11,5		NN	p <0,001
Aos 12 meses	91%	60-112	89%	13,4	25	normal	p = 0,408
Estatísticas da Mediana do resultado do VFE1 (em mililitros)							
Aos 3 meses	91,6 mL	85-97	91 mL	6,4	12	normal	p = 0,677
Aos 6 meses	101,8 mL	98-105	101 mL	2,3	4	normal	p = 0,220
Aos 12 meses	85,7 mL	57-114	79 mL	11,5		normal	p = 0,279
Estatísticas da Mediana do resultado do CVF (em mililitros)							
Aos 3 meses	91,8 mL	85-98	90,5 mL	7,7	10	normal	p = 0,636
Aos 6 meses	99,3 mL	89-109	97,5 mL	6,2	11	normal	p = 0,395
Aos 12 meses	101,4 mL	90-112	105 mL	8,6	15	normal	p = 0,503

5.1.4.2 Avaliação da função pulmonar 6 meses após o quadro agudo de covid 19

Treze estudos primários avaliaram TFP aos 6 meses pós-covid[15]. A amostra populacional desses estudos para esse marco temporal foi de 1727 pessoas. Novamente, nem toda a amostra foi submetida aos testes, com proporção de perda variável. A Tabela 5.15 apresenta a proporção de participantes que foi ou não avaliada (T6C, DLco, CVF, VEF1 e o Índice de Tiffeneau). Assim, 66% dos participantes realizaram o teste de caminhada e 96,5% aferiram a difusão pulmonar para o monóxido de carbono. Havia relato de 58% dos casos sobre CVF, 59% sobre VFE1 e 36% sobre o Índice de Tiffeneau. A Tabela 5.15 também apresenta a divisão dos exames realizados: em um grupo os resultados considerados normais e em outro grupo os resultados considerados alterados, ou seja, com resultado aferido menor que 80% do esperado para o paciente.

A respeito do teste de caminhada de 6 minutos nesse período, 1013 aferições estavam normais e 131 alteradas. A frequência dos casos alterados de T6C aos 6 meses em relação à totalidade de aferições neste período (frequência relativa, proporção) está demonstrada no gráfico *boxplot* verde da Figura 5.15b e na Tabela 5.16. A média das frequências relativas de T6C com resultado abaixo do normal relatadas pelos estudos primários aos 6 meses pós-covid 19 foi de 16,7% (IC 6,8-26,6%; dp 4, com distribuição normal (p = 0,893). Houve redução de 15% em relação ao observado aos 3 meses.

Em relação à DLco aos 6 meses pós-covid 19, 1074 aferições estavam normais e 592 alteradas. A frequência dos casos alterados de DLco aos 6 meses em relação à totalidade de aferições neste período (frequência relativa, proporção) está demonstrada no gráfico *boxplot* verde da Figura 5.15c e na Tabela 5.16. Não foram observados *outliers* e a distribuição das ocorrências foi simétrica. A média das frequências relativas de DLco alterados aos 6 meses pós-covid 19 relatadas pelos estudos primários foi de 40,3% (IC 26-54,5%; dp 6,5), com distribuição normal (p = 0,932). A média do valor mediano dos resultados das DLco descritas nos estudos primários foi de 83 mL/min/mmHg (IC 74-93) 6 meses após a fase aguda da covid 19 (ver Tabela 5.17).

Conforme a Tabela 5.15, 125 aferições de CVF estavam alterados aos 6 meses; 75 de VFE1 estavam abaixo do normal e 35 Índices de Tiffeneau reduzidos neste período. A distribuição da frequência relativa (proporção de exames alterados) pode ser observada na Figura 5.15 (em verde nos gráficos caixa-e-bigode de 5.15d, 5.15e e 5.15f, respectivamente).

As estatísticas básicas para essas variáveis (ver Tabela 5.16) demonstram que o VFE1 aos 6 meses esteve reduzido em média em 14,6% dos exames realizados (IC 2-27; dp 4,9; curva de distribuição normal, p = 0,696). A redução da CVF ocorreu em média em 16,7% dos participantes aos 6 meses pós covid 19 (IC 4,5-28,8; dp 4,9; distribuição diferente normal com p = 0,001); a mediana da proporção de exames CVF alterados aos 6 meses foi de 12,3% (IQQ 6,4). Já o Índices de Tiffeneau esteve reduzidos em 7,4% dos participantes acompanhados pelos estudos primários aos 6 meses pós-covid (IC 1,7-13; dp 2; distribuição normal com p = 0,306).

[15]Estudos que realizaram avaliação da função pulmonar aos 6 meses após a covid 19 aguda: Bardakci et al.; Bernardinello e Coconcelli et al.; Eberst et al.; Estudo CIBERESUCICOVID; Estudo Covid-Fibrotic; Faverio et al.; Han et al.; Karampitsakos et al.; Liao et al.; Lixue Huang et al.; Poerio et al.; Russo et al.; Wu et al.; Zhao et al.; Zhou et al.

Quanto à mediana do valor absoluto do resultado dos testes espirométricos na aferição de 6 meses, os gráficos da Figura 5.17 e as informações da Tabela 5.17 demonstram os dados extraídos. É possível observar que a média das medianas do VFE1 dos participantes pós 6 meses da covid 19 foi de 101,8 mL (IC 98-105; dp 2,3; distribuição normal com p = 0,220). A média das medianas do CVF dos participantes pós 6 meses da covid 19 foi de 99,3 mL (IC 89-109; dp 6,2; distribuição normal com p = 0,395). Já a média das medianas do teste de Tiffeneau dos participantes 6 meses após covid 19 moderada a crítica foi de 85,7% (IC 57-114; dp 11,5; distribuição diferente da normal com p < 0,001).

5.1.4.3 Avaliação da função pulmonar aos 12 meses após o quadro agudo de covid 19

Quinze estudos primários avaliaram TFP aos 12 meses pós-covid[16]. A amostra populacional desses estudos para esse marco temporal foi de 1358 pessoas. Novamente, nem toda a amostra foi submetida aos testes, com proporção de perda específica para cada teste. A Tabela 5.15 apresenta a proporção de participantes que realizou e a que não realizou cada um dos testes (T6C, DLco, CVF, VEF1 e o Índice de Tiffeneau). Assim, 80% dos participantes realizaram o teste de caminhada e 96% aferiu a difusão pulmonar para o monóxido de carbono. Havia relato de 78% dos casos sobre CVF, 23% sobre VFE1 e 60% sobre o Índice de Tiffeneau. Também apresentamos na Tabela 5.15 a divisão dos exames realizados em um grupo com resultados considerados normais e outro grupo com resultados considerados alterados, ou seja, com resultado aferido menor que 80% do esperado para o paciente.

Sobre o teste de caminhada de 6 minutos neste período, 876 aferições estavam normais e 209 alteradas. A frequência dos casos alterados de T6C aos 12 meses em relação à totalidade de aferições neste período (frequência relativa, proporção) está demonstrada no gráfico *boxplot* azul da Figura 5.15b e na Tabela 5.16. A curva de distribuição das frequências relativas de T6C alterados aos 12 meses pós-covid 19 apresentou forma diferente da normal (p < 0,001); assimetria positiva com maior densidade de ocorrências nos menores valores. Desta forma, a mediana (24% [9-39]) é a medida de tendência central mais representativa desse conjunto de dados. A média das frequências relativas dos T6C alterados 1 ano após covid 19 foi de 29,9% (IC 4,7-49%; dp 9,6).

Em relação à DLco aos 12 meses pós-covid 19, 799 aferições estavam normais e 507 alteradas. A frequência dos casos alterados de DLco aos 12 meses em relação à totalidade de aferições neste período (frequência relativa, proporção) está demonstrada no gráfico *boxplot* azul da Figura 5.15c e na Tabela 5.16. Não são observados *outliers*, e a distribuição das ocorrências é simétrica. A média das frequências relativas de DLco alterados aos 12 meses pós-covid 19 relatadas pelos estudos primários foi de 35% (IC 24,7-45,4%, dp 5,2), com distribuição normal

[16]Estudos que realizaram avaliação da função pulmonar aos 12 meses após a covid 19 aguda: Estudo Covid-BioB [38, 208]; Chen et al. [34]; Han et al. [78, 76]; Estudo Phenotype [186]; Marando et al. [117]; Eberst et al. [52]; Estudo CIBERESUCICOVID [69, 180, 65]; Liao et al. [109]; Lixue Huang et al. [88]; Kumar et al. [96, 95]; Lorent et al. [114]; Faverio et al. [60, 59]; Swiss COVID lung study [102]; Van Raaij et al. [185]; Wu et al. [200]

(p = 0,354). A média do valor mediano das DLco descritos nos estudos primários foi de 87,7 mL/min/mmHg (IC 78-97) 12 meses após a fase aguda da covid 19.

Conforme descrito na Tabela 5.15, 121 aferições CVF estavam alterados aos 12 meses; 80 VFE1 estavam abaixo do normal e 61 Índices de Tiffeneau reduzidos neste período. A distribuição da frequência relativa (proporção de exames alterados), na Figura 5.15 (em azul nos gráficos caixa-e-bigode de 5.15d, 5.15e e 5.15f).

Calculadas as estatísticas básicas para essas variáveis (ver Tabela 5.16) observou-se que o VFE1 aos 12 meses após o quadro agudo da covid 19 esteve reduzido em média em 10% dos exames realizados (IC 5-15; dp 2; com curva de distribuição normal com p = 0,152). A redução da CVF ocorreu em média em 10,8% dos participantes aos 12 meses pós-covid 19 (IC 6,6-15; dp 1,9; distribuição normal com p = 0,744). Já o Índices de Tiffeneau esteve reduzidos em 18% dos participantes acompanhados pelos estudos primários aos 12 meses pós-covid (IC 0-14; dp 6,6; distribuição normal com p = 0,374).

Quanto à mediana do valor absoluto do resultado dos testes espirométricos na aferição de 12 meses, os gráficos da Figura 5.17 e as informações da Tabela 5.17 demonstram os dados extraídos. É possível observar que a média das medianas do VFE1 dos participantes pós 12 meses da covid 19 foi de 85,7 mL (IC 57-114; dp 11,5; distribuição normal com p = 0,279). A média das medianas do CVF dos participantes pós 12 meses da covid 19 foi de 101,4 mL (IC 90-112; dp 8,6; distribuição normal com p = 0,503). Já a média das medianas do teste de Tiffeneau dos participantes 12 meses após covid 19 moderada a crítica foi de 91% (IC 60-112; dp 13,4; distribuição diferente da normal com p =0,408).

5.1.5 Desfecho avaliação da alterações pulmonares visualizadas por tomografia computadorizada

Todos os estudos realizaram análise de tomografia de tórax (desfecho primário desta revisão sistemática) em pelo menos um subgrupo de participantes, totalizando 5776 participante (82,6% da amostra total) e 8046 tomografias (média simples de 1,4 exames por participante). Na Figura 5.18, o gráfico 5.18a apresenta o número de estudos primários que aferiram tomografia ou testes de função pulmonar aos 3, 6 ou 12 meses. Por sua vez, o gráfico 5.18b apresenta a somatória de exames que foram avaliados por cada método em relação ao período de aquisição dos dados. É possível observar que a maior parte dos estudos avaliou as tomografias aos 3 meses após a fase aguda.

Trinta e dois estudos[17] realizaram tomografia computadorizada do tórax aos três meses após o diagnóstico de covid 19 (72,7% da amostra total), totalizando 3960 participantes. Dezenove estudos [18] se propuseram a avaliar seus participantes aos 6 meses após a covid 19 (43,2% da amostra total), alcançando uma amostra de 2136 participantes. E aos 12 meses, 21 estudos[19] incluíram tomografia em seus desfechos (47,7% da amostra total), totalizando 1950 participantes.

Seis estudos observaram os participantes nos três marcos temporais[20].

[17]Baratella et al. [16]; Bernardinello e Coconcelli et al. [19]; Bocchino et al. [21]; Estudo COVID-BioB [38, 208]; Estudo UKILD pós-covid 19 [172]; Estudo CovILD [115]; Estudo PHENOTYPE et al [186]; Estudo CIBERESUCICOVID [69, 180, 65]; Eberst et al. [52]; Chen et al. [34]; Froidure et al. [64]; Karampitsakos et al. [93]; Kumar et al. [96, 95]; Kurysdenis et al. [97]; Li et al. [106]; Lazar et al. [99]; Lorent et al. [114]; Marando et al. [117]; Mostafa et al. [124]; Nabahati et al. [128]; Pan et al. [138]; Poerio et al. [146]; Polat et al. [147]; Swiss COVID lung study [102]; Van Raaij et al. [185]; Vural et al. [190]; Wu et al. [200]; Zhang et al. [209]; Zhao et al. [213]; Zhou et al. [214]; Zou et al. [215]; Zubairi et al. [217]

[18]Bardakci et al. [18]; Besutti et al. [20]; Bocchino et al. [21]; Caruso et al. [28]; Chen et al. [34]; Estudo CIBERESUCICOVID [69, 180, 65]; Estudo COVID-FIBROTIC [126, 158, 178]; Estudo CovILD [115]; Farghaly et al. [57]; Han et al. [78, 76]; Huang et al. [87]; Karampitsakos et al. [93]; Lixue Huang et al. [88]; Nabahati et al. [128]; Pan et al. [138]; Polat et al. [147]; Russo et al. [154]; Wu et al. [200]; Yumin Li et al. [107]

[19]Bernardinello e Coconcelli et al. [19, 37]; Bocchino et al. [21]; Chen et al. [34]; Eberst et al. [52]; Estudo CIBERESUCICOVID [69, 180, 65]; Estudo COVID-BioB [38, 208]; Estudo COVID-FIBROTIC [126, 158, 178]; Estudo CovILD [115]; Estudo PHENOTYPE [186]; Faverio et al. [60, 59]; Han et al. [78, 76]; Kumar et al. [96, 95]; Liao et al. [109]; Lixue Huang et al. [88]; Lorent et al. [114]; Marando et al. [117]; Pan et al. [138]; Swiss COVID lung study [102]; Van Raaij et al. [185]; Wu et al. [200]; Yumin Li et al. [107]

[20]Bocchino et al. [21]; Chen et al. [34]; Estudo CIBERESUCICOVID [69, 180, 65]; Estudo CovILD [115]; Pan et al. [138]; Wu et al. [200]

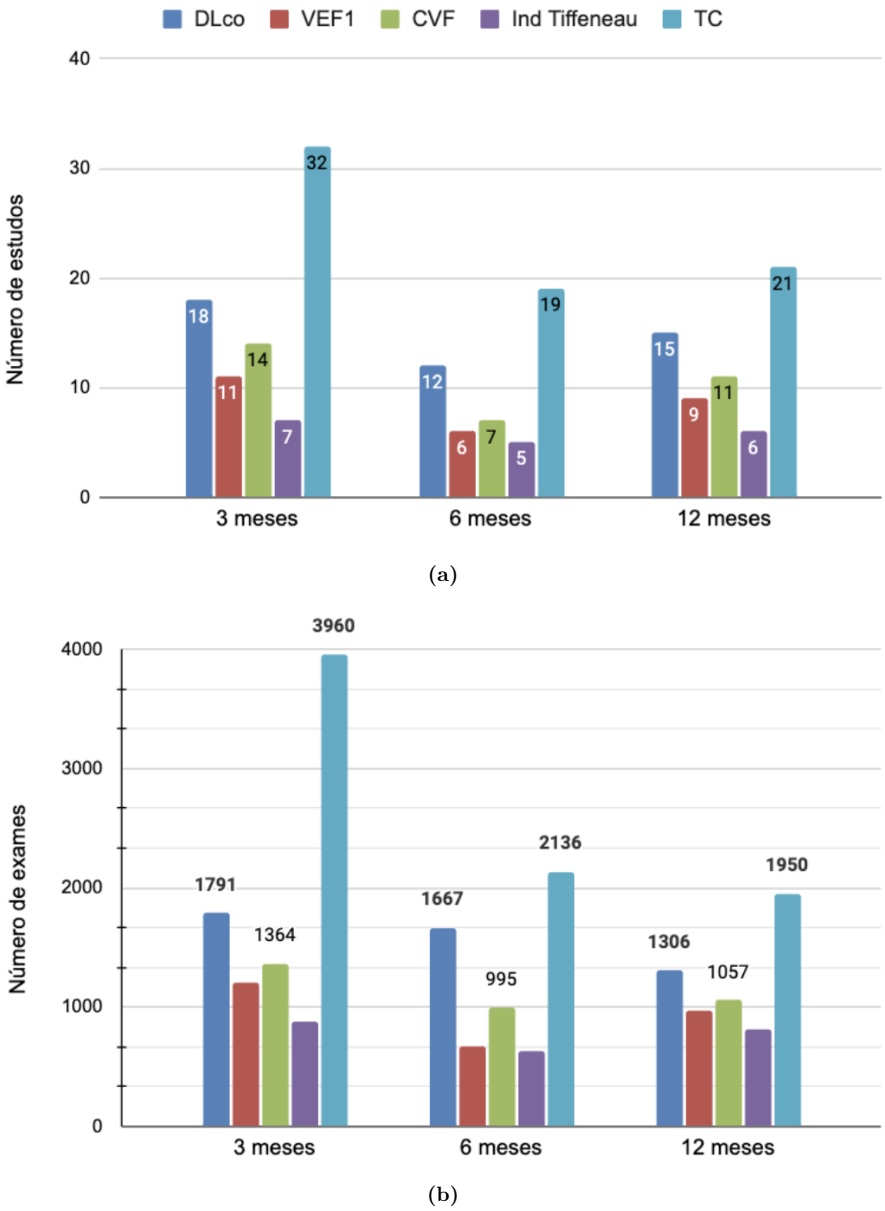


Figura 5.18. Testes de função pulmonar (TFP) e tomografia computadorizada do tórax (TC): Distribuição dos estudos primários e o número de exames realizados em relação aos marcos temporais. a) Distribuição dos 44 estudos primários quanto a TFP e TC realizados em relação ao período de aquisição dos dados. b) Distribuição de resultados de TFP ou TC em relação ao período de aquisição dos dados 3, 6 e 12 meses. Fonte: Próprio autor.

Os estudos de Besutti et al. (2022) [20], Zubairi et al. (2021) [217] e Polat et al. (2022) [147] foram os únicos a agrupar as alterações tomográficas classificando-as nos padrões de doença pulmonar intersticial bem estabelecidos na literatura [80]. No entanto, o número de tomografias categorizadas foi pequeno: 113 exames com padrão de pneumonia em organização; 88 exames com padrão de pneumonia intersticial não usual (PINE); 17 exames com padrão de pneumonia intersticial usual (PIU); e 49 exames com padrão de provável pneumonia intersticial usual.

Desta forma, optou-se por considerar como unidade de análise não os padrões, mas os tipos de lesão visualizadas nas imagens de tomografia nos estudos da amostra total. A Figura 5.19 apresenta o número total de tomografias contabilizado pelos estudos primários após ao menos 3 meses da fase aguda da covid 19, bem como o subconjunto da contagem de tomografias normais versus o subconjunto de tomografias alteradas.

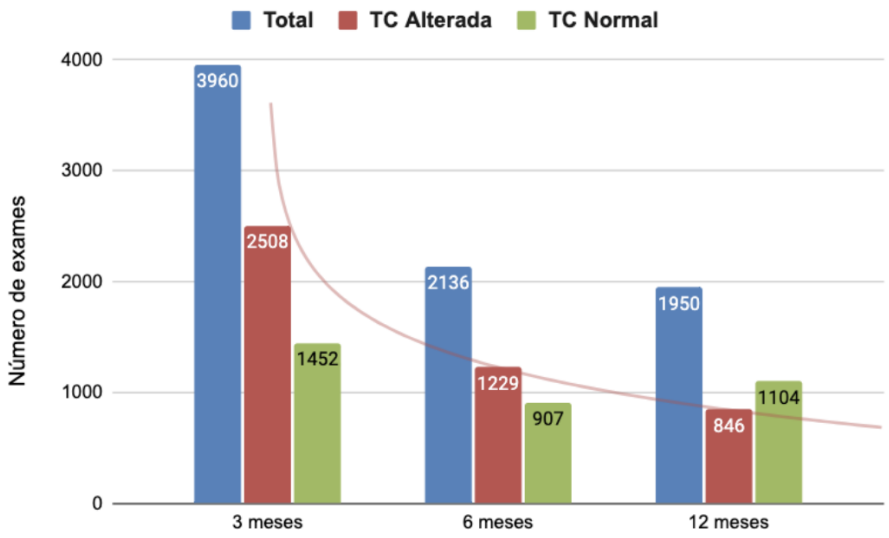


Figura 5.19. Avaliação do parênquima pulmonar por tomografia computadorizada: contagem geral de exames (normais e alterados). Fonte: Próprio autor.

Como discutido no capítulo de fundamentação teórica, fibrose pulmonar pode ser inferida por tomografia de tórax com uma acurácia significativa [80] quando ocorre faveolamento pulmonar e tração brônquica. No entanto, outros achados quando visualizados em conjunto também podem sugerir um padrão de doença pulmonar crônica fibrosante [80]. É o caso de reticulação, espessamento intersticial inter e intralobular, interface pulmonar irregular (ILA), bandas parenquimatosas e atelectasias. Lesões pulmonares tais como atenuação em vidro fosco, pavimentação em mosaico, nódulos, massas ou consolidação do parênquima são achados comuns em processos agudos reversíveis. Mas também podem representar achados tomográficos associados à fibrose intersticial pulmonar quando acompanham alterações tomográficas indicativas de fibrose e não regridem após longos períodos [99].

Os estudos primários incluídos utilizaram os conceitos estabelecidos pela Sociedade Fleischner [80] para terminologia de lesões pulmonares à TC. No entanto, as alterações consideradas para registro não foram as mesmas em todos os estudos. As alterações mais frequentemente relatadas foram contabilizadas. Na Tabela 5.18 foram descritas as estatísticas de distribuição das frequências relativas das lesões, em relação ao total de exames realizados em cada período. Os gráficos de barras empilhadas na Figura 5.20 ilustram as frequências relativas médias de cada tipo de lesão. Já os gráficos *boxspot* da Figura 5.21 demonstram a distribuição da proporção as principais lesões tomográficas nos estudos da amostra total 3, 6 ou 12 meses após a covid 19 aguda.

Atenuação em vidro fosco foi o tipo de alteração tomográfica mais comum. A frequência relativa média observada na amostra foi 54% (dp 3,4) aos 3 meses; 38% (dp 5,8) ao 6 meses e 36,5% (dp 5,4) aos 12 meses após a covid 19. Desta forma, houve redução nominal de 30% na frequência relativa média entre as tomografias de 3 e 6 meses. Já a redução nominal da média de vidro fosco entre as TCs de 6 e 12 meses foi menor (4%). Testes estatísticos foram realizados para comparar se as diferença entre as médias pareáveis foi significativa. Eles serão apresentados na sessão "Taxa de redução das lesões: achado adicional" deste capítulo.

Consolidação do parênquima foi observada em média em 16% (dp 3,4) das tomografias aos 3 meses. Houve uma redução de 68,8% na frequência relativa média aos 6 meses (5%, dp 1,8). Já aos 12 meses 6,6% (dp 1,5) das tomografias apresentaram consolidação parenquimatosa. Uma redução nominal de 59% em relação à frequência relativa aos 3 meses. Nódulos, massas ou atenuação em mosaico foram detectados em apenas 469 exames na somatória de 8046 tomografias realizadas nos três marcos temporais.

A prevalência média de bandas parenquimatosas fibroatelectásicas ocorreu em média em 37% (dp) dos exames aos 3 meses após o quadro agudo de covid 19. Caiu para em 23% (3,5 dp) aos 6 meses e subiu novamente para 31% (dp) aos 12 meses. Houve uma redução nominal de 16% após um ano. Outro achado relacionado à perda de volume pulmonar foi atelectasia, cuja prevalência média aos 3 meses foi de 9,5% (dp 4,5); 10% (dp 2,8) aos 6 meses e 16,5% (dp 8,2) nas tomografias de um ano. E, neste caso, observou-se tendência forte de aumento nominal (74%) na prevalência média de atelectasia nas tomografias de um ano em relação ao exame inicial de 3 meses pós-covid 19.

Os achados tomográficos que evidenciam espessamento do interstício pulmonar (tais como interface pulmonar irregular, espessamento e irregularidade dos septos intralobulares, dos septos interlobulares e da bainha intersticial adjacente aos brônquios, bronquíolos e vasos pulmonares) foram descritos de forma heterogênea pelos autores. Nem sempre a diferenciação entre as alterações nos estudos primários foi considerada clara. Observou-se prevalência média de reticulação em 29% (dp 4,1) das tomografias realizadas aos 3 meses pós-covid 19. Houve aumento para 36% (dp 6,4) aos 12 meses.

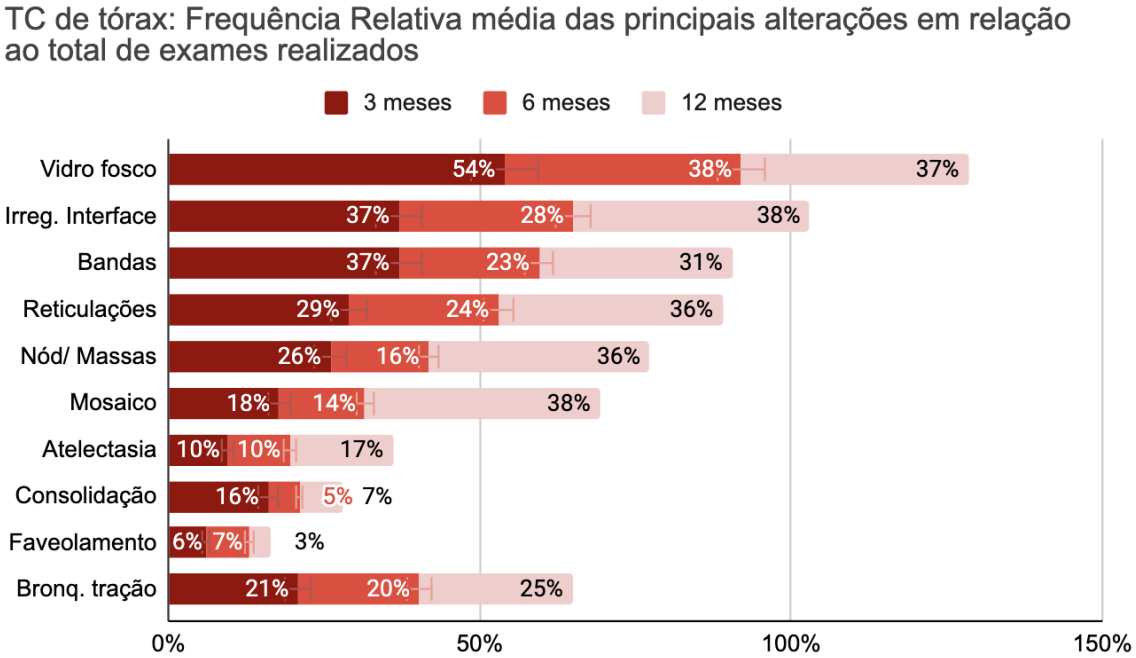
Faveolamento, bronquiectasia e bronquiolectasias de tração remetem fortemente à fibrose histológica do parênquima pulmonar [79]. Na amostra, houve prevalência de 21% (4,1) de bronquiectasias e bronquiolectasia de tração nas tomografias de 3 meses; 19,5% (dp 5,5) no exame de 6 meses e 25% (6,5) nas TCs 1 ano após o evento agudo. O Estudo CIBERESUCICOVID (2022) [69] apresentou prevalência de bronquiectasias maior que a média da amostra total tanto no 3º, no 6º e no 12º mês após a covid 19 aguda (77%, 80% e 90%, respectivamente). Apesar dos participantes acompanhados pelos estudos terem sido classificados pelos autores como casos graves/críticos na fase aguda, não foi identificada outra característica que justifique esse discrepante achado. Já o estudo se Wu et al. (2021) [200] descreveu bronquiectasias em uma proporção de 1% das tomografias realizada pelo estudo aos 6 meses. Também foi um *outlier* no conjunto de dados, e também avaliou apenas participantes graves a críticos. Quanto ao faveolamento, foi detectado em apenas 448 exames na somatória de 8046 tomografias realizadas

Tabela 5.18. Frequência relativa das alterações pulmonares detectáveis por tomografia de tórax 3, 6 ou 12 meses após a covid 19 aguda

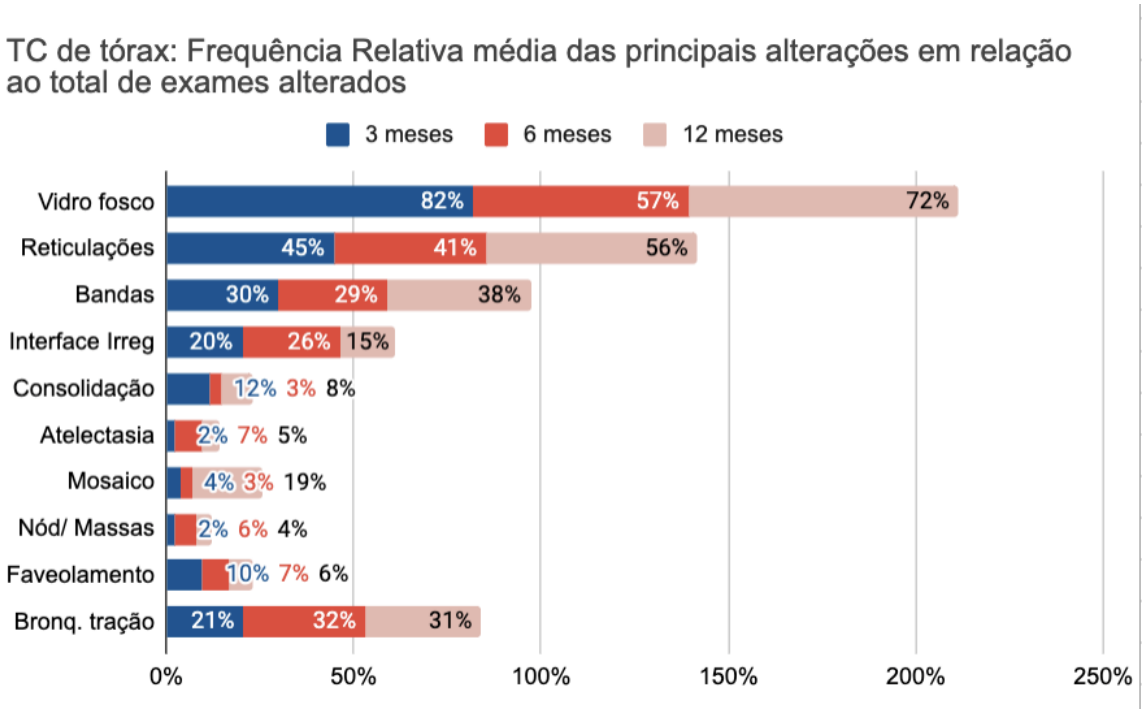
	Média	dp/Média	Mediana	IQQ	n	Padrão	Sig.	Min.	Max.
Consolidação parenquimatosa									
Aos 3 meses	16%	3,4	9%	3-20,3	18	N	p < 0,001	1%	70%
Aos 6 meses	5%	1,8	3,5%	1-8,3	8	NN	p = 0,065	1%	15%
Aos 12 meses	6,6%	1,5	5%	2-10	13	NN	p = 0,084	1%	20%
Atenuação em vidro fosco									
Aos 3 meses	53,7%	4,2	57%	37-73	31	N	p = 0,499	8%	94%
Aos 6 meses	37,9%	5,8	36,5%	20-47,5	16	NN	p = 0,071	7%	91%
Aos 12 meses	36,5%	5,4	33%	14-52,5	20	NN	p = 0,391	2%	84%
Atelectasia									
Aos 3 meses	9,5%	4,5	7%	2,5-19	4	NN	p = 0,404	2%	22%
Aos 6 meses	10%	2,8	10%	3-15,8	6	NN	p = 0,577	3%	93%
Aos 12 meses	16,5%	8,2	15%	2,3-32,3	4	NN	p = 0,180	2%	34%
Bandas parenquimatosas									
Aos 3 meses	37%	5,1	34%	18-45	19	NN	p = 0,150	7%	84%
Aos 6 meses	22,5%	3,5	24%	8,5-32	13	NN	p = 0,446	3%	44%
Aos 12 meses	31%	7,2	25%	4-45	15	NN	p = 0,052	1%	84%
Reticulação (espessamento septal e/ou irregularidades intersticiais)									
Aos 3 meses	28,5%	4,1	25%	11-40	27	N	p = 0,011	2%	86%
Aos 6 meses	24,3%	5	19%	7-37	17	NN	p = 0,064	2%	77%
Aos 12 meses	36%	6,4	36%	15,5-48	17	NN	p = 0,274	1%	100%
Bronquiectasia e/ou bronquiolectasia de tração									
Aos 3 meses	20,8%	4,1	13%	7-13	23	N	p < 0,001	1%	77%
Aos 6 meses	19,5%	5,5	13%	10-24,5	13	N	p < 0,001	1%	26%
Aos 12 meses	24,6%	6,5	15,5%	5-37,3	16	N	p = 0,011	1%	69%
Bronquiectasia e/ou bronquiolectasia de tração (sem outliers)									
Aos 3 meses	19%	3,4	13%	7-29,5	22	N	p = 0,004	2%	66%
Aos 6 meses	14,5%	2,4	12,5%	9,5-23,3	11	NN	p = 0,472	1%	26%
Aos 12 meses	20,3%	5,1	11%	5-35	15	N	p = 0,036	1%	69%
Interface pulmonar irregular (ILA)									
Aos 3 meses	36,8%	9,3	25%	12,5-66,5	9	NN	p = 0,242	4%	84%
Aos 6 meses	27,9%	6,4	26%	10-45,3	8	NN	p = 0,157	8%	52%
Aos 12 meses	38%	12,1	36%	6-73	7	NN	p = 0,078	6%	76%
Nódulos e massas									
Aos 3 meses	26%	7	26%	19-33	2	-	-	19%	33%
Aos 6 meses	15,8%	8	23,5%	4,5-29,5	5	NN	p = 0,057	0%	47%
Aos 12 meses	35,5%	8,5	35,5%	27-35,5	2	-	-	27%	44%
Atenuação em mosaico									
Aos 3 meses	17,5%	10,2	6%	3-19,5	9	N	p = < 0,001	1%	96%
Aos 6 meses	13,8%	9,1	5,5%	3,3-32,5	4	N	p = 0,015	3%	41%
Aos 12 meses	37,7%	15	23%	4-90	7	N	p = 0,049	2%	96%

Legenda: n - amostra (número de estudos que realizou o teste; N - Distribuição normal; NN - não normal; IQQ - Intervalo interquartil; dp - Desvio Padrão da média; Padrão: padrão de distribuição das ocorrências; Sig.: significância, valor de p para o teste de normalidade Shapiro-Wilk. As proporções são em relação ao número total de exames realizados no período.

nos três marcos temporais (vide Figura 5.20).



(a)



(b)

Figura 5.20. Proporção média das principais alterações tomográficas detectadas nas TC de tórax dos participantes acompanhados pelos estudos primários. (a) Proporção em relação ao total de exames realizados no período; n = 8046 exames. (b) Proporção em relação ao total de exames alterados em cada período aferido; n = 5776 exames. (n = 44 estudos). Fonte: Próprio autor.

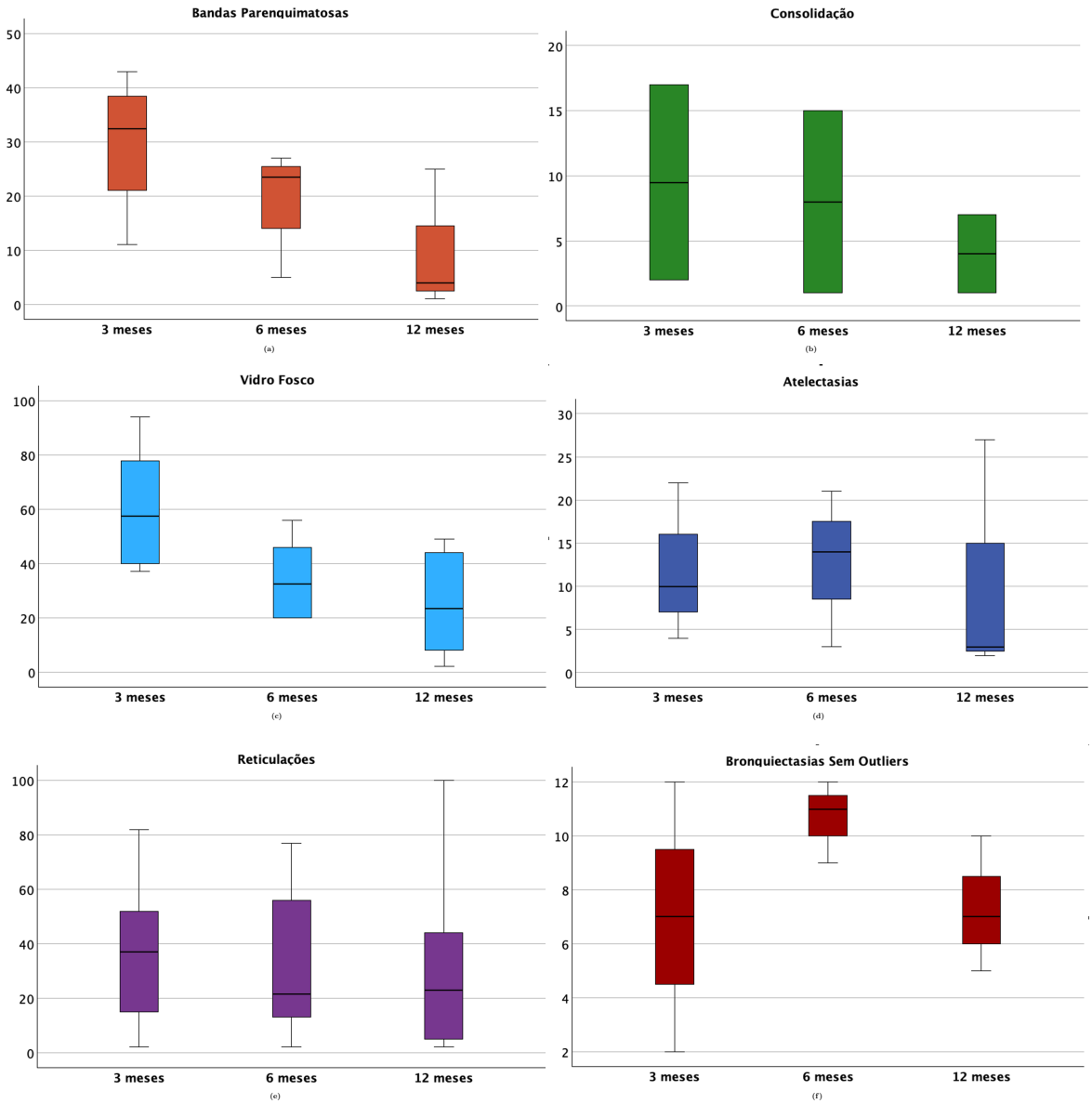


Figura 5.21. Distribuição das Frequências Relativas das principais alterações tomográficas detectadas nas TC de tórax dos participantes acompanhados pelos estudos primário. (n = 44 estudos, 5776 exames). Fonte: Próprio autor.

5.1.6 Avaliação pulmonar por tomografia e por testes de função pulmonar: visão geral

O Apêndice E contém tabelas que apresentam uma visão geral das anormalidades pulmonares encontradas nos estudos primários, tanto tomográficas quanto nos testes de função pulmonar. Os dados foram organizados por período de aferição. A Tabela 5.19 resume os dados apresentados no Apêndice E. O número de estudos primários que realizou exames de tomografia e testes de função pulmonar em cada período foi apresentado no Gráfico 5.18a.

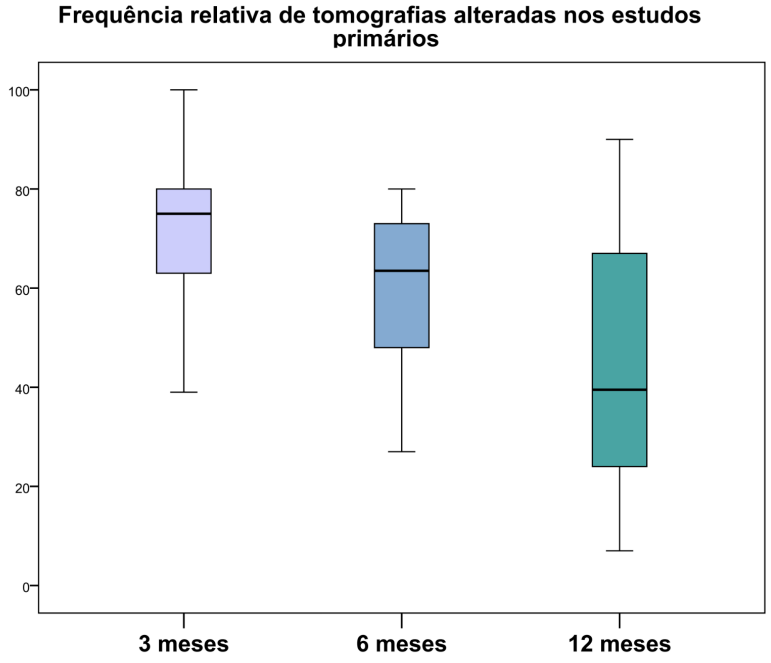
O Gráfico 5.22a apresenta a distribuição da variável "frequências relativas de tomografias

Tabela 5.19. Contagens agrupadas das anormalidades nas tomografias e nos testes de função pulmonares encontradas nos estudos primários.

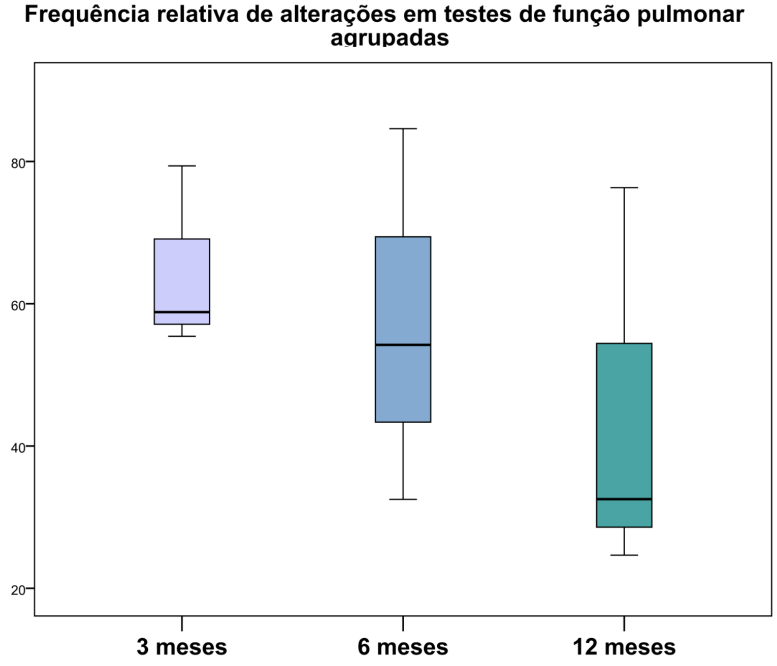
	3 meses	**6 meses**	**12 meses**
Contagem geral de alterações tomográficas (A+B)	2508/3960 (63,3) [32]	1229/2136 (57,5) [19]	846/1950 (43,4) [21]
- Total de tomografias com lesões que podem estar associadas à fibrose (A)	797/3960 (20,1) [24]	501/2136 (23,5) [16]	337/1950 (17,3) [17]
- Total de ocorrências de tomografias com lesões indicativas de fibrose pulmonar (B)	1711/3960 (43,2)	728/2136 (34,1)	509/1950 (26,1)
Total de ocorrências de testes com prejuízo na função pulmonar	799/1822 (43,9) [18]	633/1727 (36,7) [13]	541/1358 (38,9) [15]
Total de ocorrências de DLco reduzido	721/1791 (40,3) [18]	592/1667 (35,5) [12]	507/1306 (38,8) [15]
Alterações que podem estar associadas à fibrose			
- Vidro fosco	1882/3960 (47,5)	692/2136 (32,4)	609/1950 (31,2)
- Consolidação	268/3960 (6,8)	39/2136 (1,8)	69/1950 (3,5)
- Atelectasia	40/3960 (1)	75/2136 (3,5)	41/1950 (2,1)
- Atenuação em mosaico	87/3960 (2,2)	67/2136 (3,1)	157/1950 (8,1)
- Nódulos e Massas	53/3960 (1,3)	70/2136 (3,3)	35/1950 (1,8)
- Reticulações	996/3960 (25,2)	438/2136 (20,5)	452/1950 (23,2)
- Interface Irregular	452/3960 (11,4)	236/2136 (11)	144/1950 (7,4)
- Bandas parenquimatosas	895/3960 (22,6)	357/2136 (16,7)	339/1950 (17,4)
Alterações indicativas de fibrose			
- Faveolamento	221/3960 (5,6)	149/2136 (7)	68/1950 (3,5)
- Dilatação brônquica	573/3960 (14,5)	345/2136 (16,2)	269/1950 (13,8)

Os dados são numerador e denominador, com a porcentagem em parênteses. Tamanho da amostra (estudos primários) entre colchetes. Dilatação brônquica: Bronquiectasias e bronquiolectasias de tração. Fonte: Resumo dos dados das Tabelas E.1, E.2, E.3 e E.4.

alteradas nos estudos primários (independente do tipo de alteração encontrada)". Como demonstrado na Tabela 5.20, o conjunto das proporções de tomografias alteradas observadas nos estudos primários se distribui em torno da média de 69,6% (dp 25; p = 0,015) aos 3 meses; 57,3% (dp 17; p=0,169) aos 6 meses e de 50,7% (dp 30; p = 0,279) aos 12 meses. Já a distribuição da variável "frequências relativas do conjunto de testes de função pulmonar alterados nos estudos primários" se distribui em torno da média de 44,6% (dp 15; p = 0,379) aos 3 meses; 42,2% (dp 20; p = 0,982) aos 6 meses e de 40% (dp 24; p = 0,029) aos 12 meses (ver Figura 5.22b). E, como discutido anteriormente, a distribuição da frequência relativa média de DLco alterado foi de 44,7% (dp 18; p = 0,679); 40,3% (dp 22; p = 0,932); e 35% (dp 26; p = 0,354) aos 3, 6 e 12 meses, respectivamente.



(a)



(b)

Figura 5.22. Frequência relativa de tomografias alteradas e DLco reduzido. a)Distribuição das frequências relativas de tomografias alteradas nos estudos primários, independente do tipo de alteração encontrada. Dados referentes à tomografias aferidas aos 3 meses: 32 estudos e 3960 tomografias; aos 6 meses: 19 estudos e 2136 tomografias; e aos 12 meses: 21 estudos e 1950. b) Distribuição frequências relativas de alterações em testes de função pulmonar nos estudos primários, independente do tipo de alteração encontrada. Dados referentes aos exames realizados aos 3 meses: 18 estudos e 1791 exames; aos 6 meses: 12 estudos e 1667 exames; e aos 12 meses: 15 estudos e 1306 exames. Fonte: Próprio autor.

Tabela 5.20. Características da distribuição das variáveis Frequências Relativas de TFP alterados (agrupados), DLco alterados, TC alteradas (agrupadas) e TC com achados indicativos de fibrose pulmonar

	Média	IC 95%	Mediana	DP	IQQ	Padrão	Sig.
Frequências relativas de tomografias alteradas nos estudos primários (agrupamento)							
Aos 3 meses	69,6%	60-79	76%	25	45	NN	p = 0,015
Aos 6 meses	57,3%	48-66	61%	17	22	normal	p = 0,169
Aos 12 meses	50,7%	36-65	52%	30	49	normal	p = 0,279
Frequências relativas do subgrupo de tomografias com lesões fibróticas							
Aos 3 meses	28,3%	18-39	18%	24	40	NN	p = 0,005
Aos 6 meses	25,7%	11-40	16%	28	19	NN	p = 0,001
Aos 12 meses	26,8%	11-43	20%	30	33	NN	p = 0,007
FR de testes de função pulmonar alterados nos estudos primários (agrupamento)							
Aos 3 meses	44,6%	37-53	40%	15	19	normal	p = 0,379
Aos 6 meses	42,2%	30-54	45%	20	26	normal	p = 0,982
Aos 12 meses	40%	27-54	33	24	33	NN	p = 0,029
Frequências relativas de testes DLco alterados							
Aos 3 meses	44,7%	35,8-53,7	43,4%	18	18	normal	p = 0,679
Aos 6 meses	40,3%	26-54,5	42%	22	37	normal	p = 0,932
Aos 12 meses	35%	24,7-45,4	32,5%	18,7	26	normal	p = 0,354

5.2 Metanálise e influência de viés de publicação

Além da análise estatística dos dados apresentada até aqui, também foi realizada a metanálise da proporção de exames alterados descrita nos estudos primários. Essa técnica estatística combina os resultados de vários estudos para produzir uma estimativa de efeito global. Assim, é possível aumentar o tamanho da amostra, elevando o poder estatístico dos resultados, sintetizando-os. Com a metanálise, melhora-se a estimativa do tamanho do efeito, ou seja, aumenta-se a precisão das informações apuradas.

Quando uma pesquisa na literatura científica é realizada, existe a possibilidade de que os estudos encontrados não representem, de forma sistemática, a população de interesse. Pode haver ausência de publicações cujos resultados não demonstraram significância estatística. Isso pode afetar a validade e a generalização das conclusões [152]. Busca criteriosa e ampla nas bases de dados, incluindo grandes bases, fontes de dados não publicados e literatura cinzenta, foi realizada na tentativa de minimizar esse problema.

Na fase de análise dos dados, existem alguns métodos capazes de sinalizar se existe viés de publicação no conjunto de estudos incluídos em uma revisão sistemática. Neste trabalho, foram utilizadas a análise subjetiva do gráfico de funil e o teste estatístico de Egger, que verifica a significância estatística da assimetria no *funnel plot*. Além disso, foi incluída a técnica

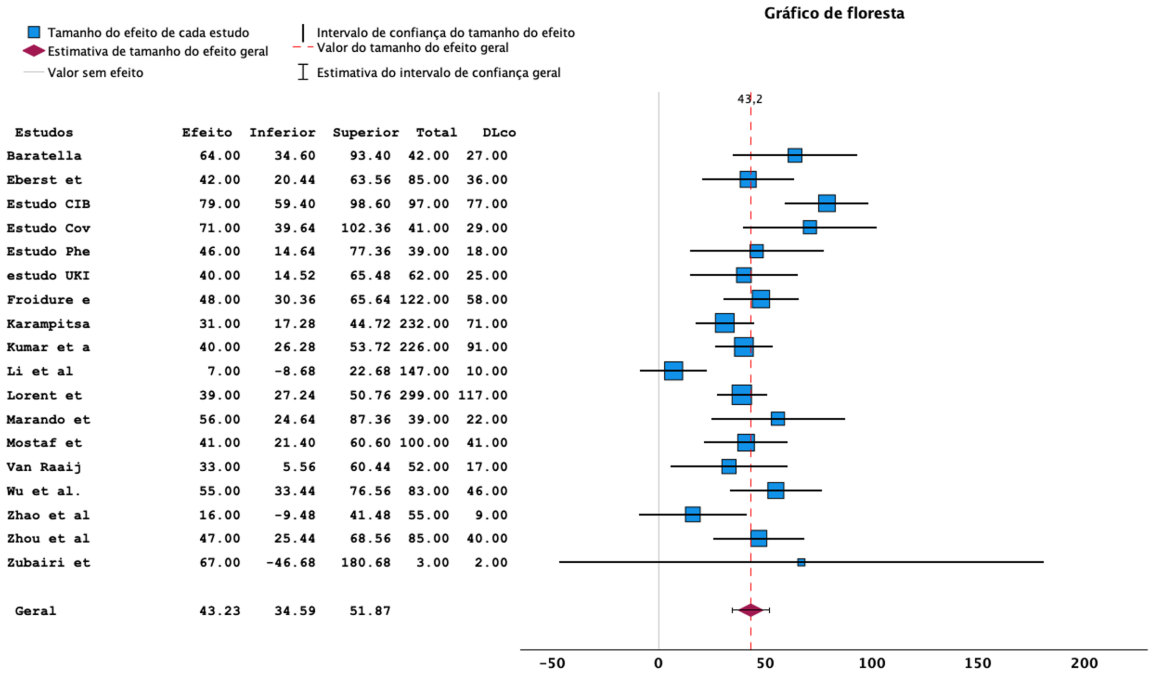
Trim-and-Fill, que simula o tamanho do efeito global caso fossem incluídos estudos possivelmente publicados mas que escaparam ao *string* de busca da revisão (corrigindo possível viés de publicação).

5.2.1 Acompanhamento da função pulmonar

Aos 3 meses pós-covid, a estimativa combinada em metanálise da prevalência de testes DLco (capacidade de difusão pulmonar) com resultados abaixo de 80% foi de 43,2% (IC de 95% 34,6 – 52%), com heterogeneidade estatística moderada ($I^2 = 66\%$, $p < 0{,}001$, Figura 5.23). Foram incluídos 18 estudos. Este resultado corrobora o resultado da análise descritiva, apresentada na Tabela 5.16 (Prevalência média: 44,7% [IC de 95% 38-54%]).

A análise de viés de publicação para esse desfecho através do *funnel plot* e regressão de Egger (Figuras 5.23b e 5.24) não demonstrou assimetria significativa (Egger $p = 0{,}218$), inferindo não haver viés de publicação digno de nota. O método de análise *Trim-and-Fill* indicou a necessidade de imputação de cinco estudos ao conjunto amostral (trabalhos esses que possivelmente escaparam à busca nos bancos de dados), o que deslocaria a estimativa global da proporção de participantes com alteração na função pulmonar de 43,2% para 37% (Figura 5.23b).

A Figura 5.25 demonstra o *florest plot* da metanálise da prevalência de redução na função pulmonar aferida por DLco categorizada pela gravidade da doença. Observa-se que a prevalência combinada estimada de redução residual do DLco aos 3 meses foi maior no grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi grave ou crítica (49,9%, [IC de 95% 36–63%]). Enquanto o grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi moderada apresentou estimativa combinada de 27,5% (IC de 95% 15–40%). Esses dados vão de encontro ao indicado pelo teste de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e redução na DLco aos 3 meses, que demonstrou correlação positiva forte ($\rho_s = 0,660$; $p = 0{,}003$), ver Figura 5.50.



Estudos	Efeito	Inferior	Superior	Total	DLco
Baratella	64.00	34.60	93.40	42.00	27.00
Eberst et	42.00	20.44	63.56	85.00	36.00
Estudo CIB	79.00	59.40	98.60	97.00	77.00
Estudo Cov	71.00	39.64	102.36	41.00	29.00
Estudo Phe	46.00	14.64	77.36	39.00	18.00
estudo UKI	40.00	14.52	65.48	62.00	25.00
Froidure e	48.00	30.36	65.64	122.00	58.00
Karampitsa	31.00	17.28	44.72	232.00	71.00
Kumar et a	40.00	26.28	53.72	226.00	91.00
Li et al	7.00	-8.68	22.68	147.00	10.00
Lorent et	39.00	27.24	50.76	299.00	117.00
Marando et	56.00	24.64	87.36	39.00	22.00
Mostaf et	41.00	21.40	60.60	100.00	41.00
Van Raaij	33.00	5.56	60.44	52.00	17.00
Wu et al.	55.00	33.44	76.56	83.00	46.00
Zhao et al	16.00	-9.48	41.48	55.00	9.00
Zhou et al	47.00	25.44	68.56	85.00	40.00
Zubairi et	67.00	-46.68	180.68	3.00	2.00
Geral	43.23	34.59	51.87		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Heterogeneidade\: Tau-quadrado = 208.11, H-quadrado = 2.96, I-quadrado = 0.66

(a)

Estimativas do tamanho do efeito

	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Geral	43.231	4.4088	9.806	<.001	34.590	51.873

Teste baseado na regressão de Egger[a]

Parâmetro	Coeficiente	Erro Padrão	t	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
(Intercepto)	30.312	10.8609	2.791	.013	7.288	53.336
SE[b]	1.179	.9193	1.283	.218	-.770	3.128

a. Metarregressão de efeitos aleatórios

b. Erro padrão de tamanho do efeito

Estimativas de tamanho do efeito para a análise Trim-and-Fill

	Número	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Observado	18	43.231	4.4088	9.806	<.001	34.590	51.873
Observado + Imputado[a]	23	36.975	4.7827	7.731	<.001	27.601	46.348

a. Número de estudos imputados: 5

(b)

Figura 5.23. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência do comprometimento da função pulmonar aos 3 meses pós-covid 19, aferida pela capacidade de difusão para monóxido de carbono - DLco. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

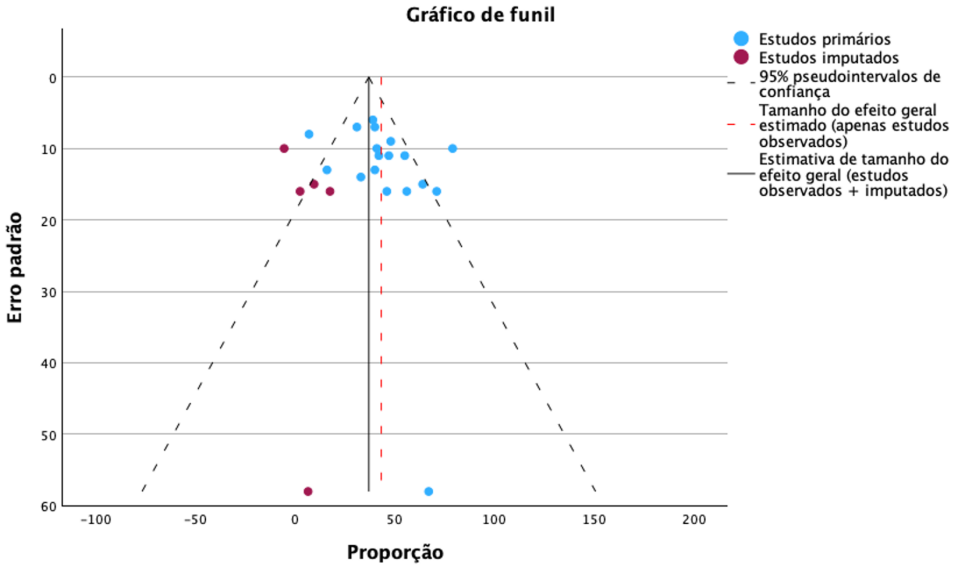
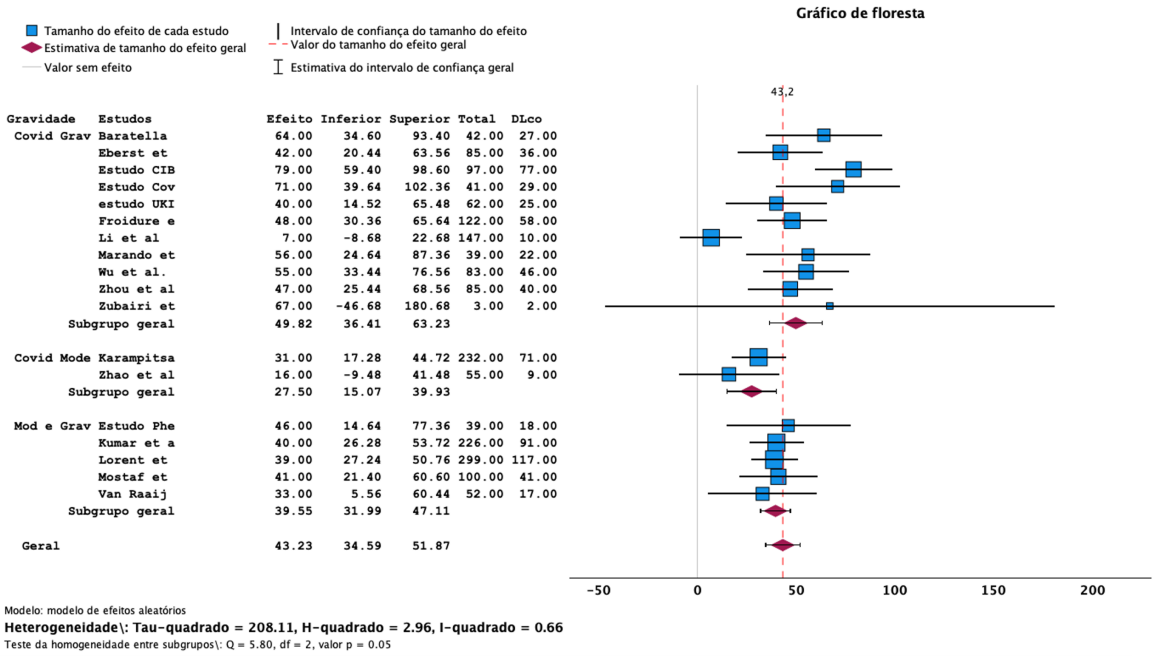


Figura 5.24. Análise de viés de publicação dos estudos primários que avaliaram alterações pulmonares residuais na capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono - DLco aos 3 meses. (Fonte: Próprio autor, SPSS)



Gravidade	Estudos	Efeito	Inferior	Superior	Total	DLco
Covid Grav	Baratella	64.00	34.60	93.40	42.00	27.00
	Eberst et	42.00	20.44	63.56	85.00	36.00
	Estudo CIB	79.00	59.40	98.60	97.00	77.00
	Estudo Cov	71.00	39.64	102.36	41.00	29.00
	estudo UKI	40.00	14.52	65.48	62.00	25.00
	Froidure e	48.00	30.36	65.64	122.00	58.00
	Li et al	7.00	-8.68	22.68	147.00	10.00
	Marando et	56.00	24.64	87.36	39.00	22.00
	Wu et al.	55.00	33.44	76.56	83.00	46.00
	Zhou et al	47.00	25.44	68.56	85.00	40.00
	Zubairi et	67.00	-46.68	180.68	3.00	2.00
	Subgrupo geral	49.82	36.41	63.23		
Covid Mode	Karampitsa	31.00	17.28	44.72	232.00	71.00
	Zhao et al	16.00	-9.48	41.48	55.00	9.00
	Subgrupo geral	27.50	15.07	39.93		
Mod e Grav	Estudo Phe	46.00	14.64	77.36	39.00	18.00
	Kumar et a	40.00	26.28	53.72	226.00	91.00
	Lorent et	39.00	27.24	50.76	299.00	117.00
	Mostaf et	41.00	21.40	60.60	100.00	41.00
	Van Raaij	33.00	5.56	60.44	52.00	17.00
	Subgrupo geral	39.55	31.99	47.11		
Geral		43.23	34.59	51.87		

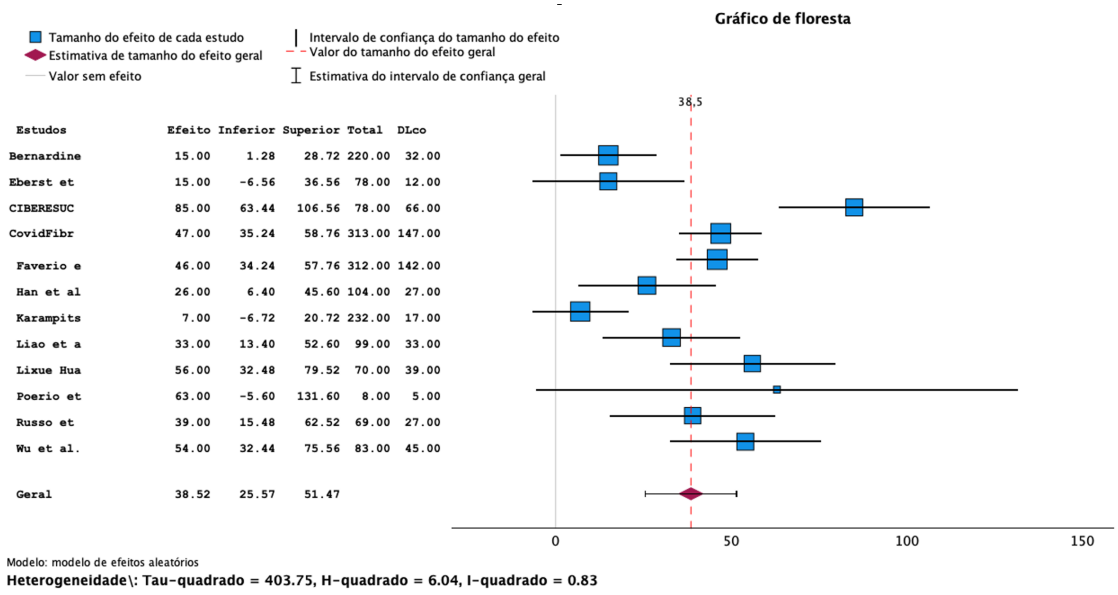
(a)

Figura 5.25. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência do comprometimento da função pulmonar aos 3 meses pós-covid 19, aferida pela capacidade de difusão para monóxido de carbono - DLco, e categorizados pela gravidade da doença aguda. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Aos 6 meses pós-covid, a estimativa combinada em metanálise da prevalência de testes DLco (capacidade de difusão pulmonar) com resultados abaixo de 80% foi de 38,5% (IC de 95% 26–51,5%), com considerável heterogeneidade estatística (I^2 = 83%, p < 0,001, Figura 5.26). Foram observados 12 estudos. Este resultado se aproxima do resultado da análise descritiva, apresentada na Tabela 5.16 (Prevalência média: 40% [IC de 95% 26-54,5%]).

A análise de viés de publicação para esse desfecho através do *funnel plot* e da regressão de Egger (Figuras 5.26b e 5.27) não demonstrou assimetria significativa (Egger p = 0,325), inferindo não haver viés de publicação digno de nota. O método de análise *Trim-and-Fill* indicou a necessidade de imputação de dois estudos ao conjunto amostral, o que deslocaria a estimativa global da proporção de participantes com alteração na função pulmonar de 38,5% para 33,5% (Figura 5.26b).

A Figura 5.28 demonstra o *florest plot* da metanálise da prevalência de redução na função pulmonar aferida por DLco categorizada pela gravidade da doença. Observa-se que a prevalência combinada estimada de redução residual do DLco aos 6 meses foi maior no grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi grave ou crítica (40,6%, [IC de 95% 26–55%]). Enquanto que o grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi moderada apresentou estimativa combinada de 32% (IC de 95% 0-64%). No entanto, o teste de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e redução na DLco aos 6 meses não demonstrou correlação significativa entre as variáveis ($\rho_s = 0,092$; p = 0,776), ver Figura 5.50.



(a)

Estimativas do tamanho do efeito

	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Geral	38.519	6.6056	5.831	<.001	25.573	51.466

Teste baseado na regressão de Egger[a]

Parâmetro	Coeficiente	Erro Padrão	t	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
(Intercepto)	24.411	15.0562	1.621	.136	-9.136	57.959
SE[b]	1.430	1.3801	1.036	.325	-1.645	4.505

a. Metarregressão de efeitos aleatórios

b. Erro padrão de tamanho do efeito

Estimativas de tamanho do efeito para a análise Trim-and-Fill

	Número	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Observado	12	38.519	6.6056	5.831	<.001	25.573	51.466
Observado + Imputado[a]	14	33.477	7.2973	4.588	<.001	19.175	47.780

a. Número de estudos imputados: 2

(b)

Figura 5.26. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência do comprometimento da função pulmonar aos 6 meses pós-covid 19, aferida pela capacidade de difusão para monóxido de carbono - DLco. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

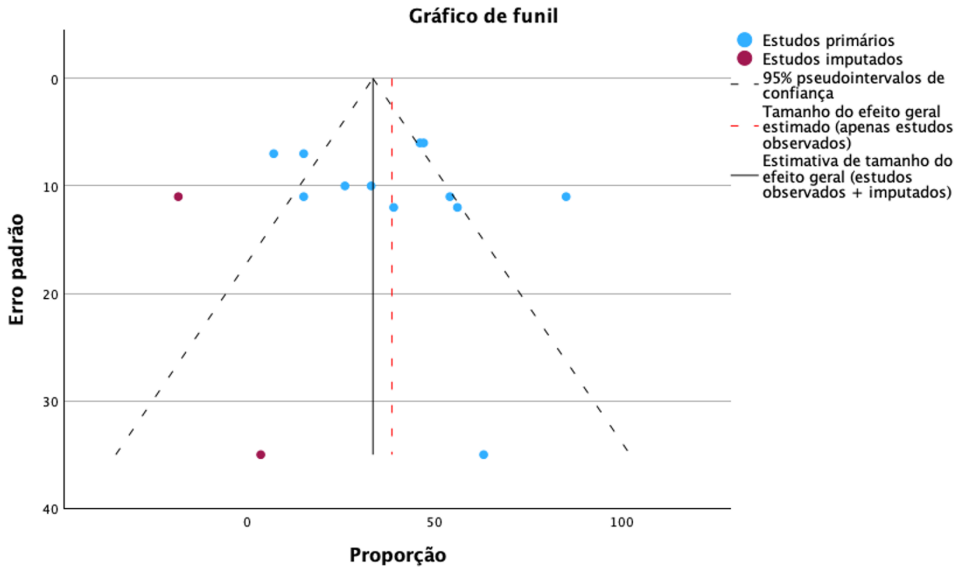
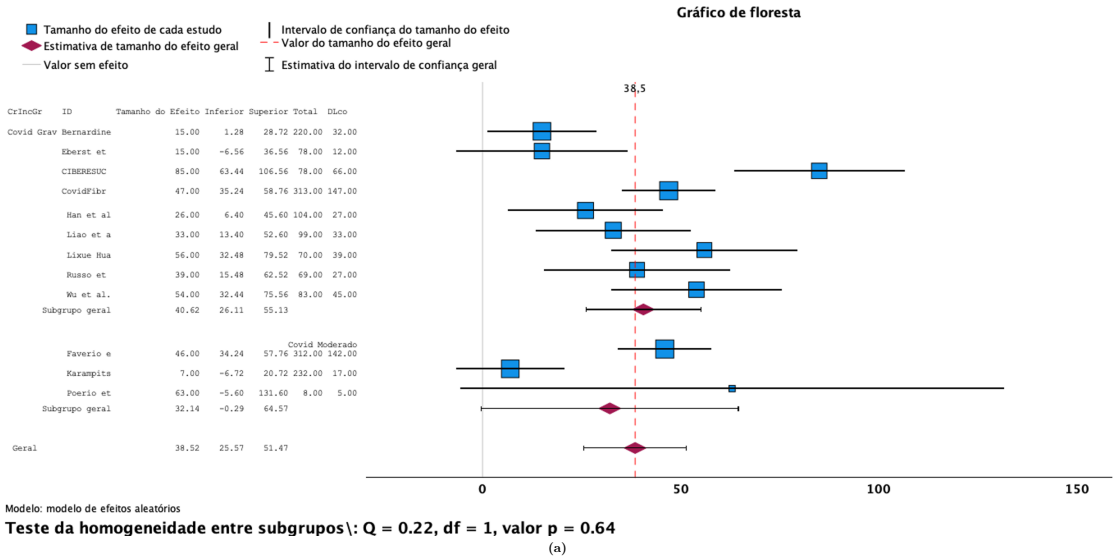


Figura 5.27. Análise de viés de publicação dos estudos primários que avaliaram alterações pulmonares residuais na capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono - DLco aos 6 meses. (Fonte: Próprio autor, SPSS)



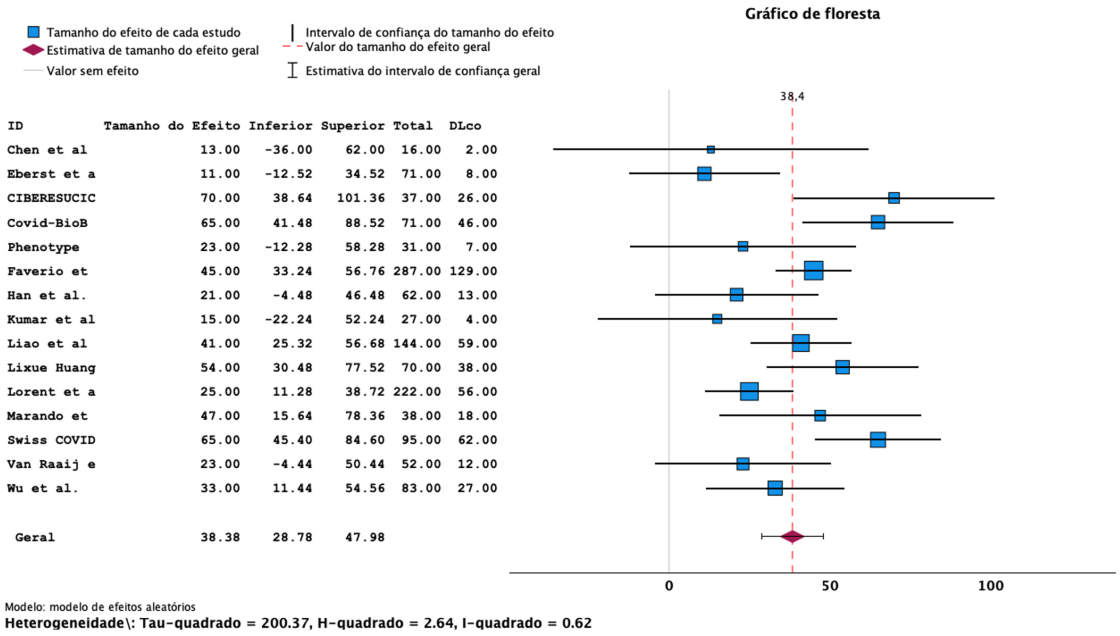
(a)

Figura 5.28. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência do comprometimento da função pulmonar aos 6 meses pós-covid 19, aferida pela capacidade de difusão para monóxido de carbono - DLco, e categorizados pela gravidade da doença aguda. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Aos 12 meses pós-covid, a estimativa combinada em metanálise da prevalência de testes DLco (capacidade de difusão pulmonar) com resultados abaixo de 80% foi de 38,4% (IC de 95% 29–48%), com heterogeneidade estatística moderada (I^2 = 62%, p < 0,001, Figura 5.29). Foram observados 15 estudos. Este resultado é cerca de 10% maior que o resultado da análise descritiva, apresentada na Tabela 5.16 (Prevalência média: 35% [IC de 95% 25-45,4%]).

A análise de viés de publicação para esse desfecho através do *funnel plot* e regressão de Egger (Figuras 5.29b e 5.30) não demonstrou assimetria significativa (Egger p = 0,419), inferindo não haver viés de publicação digno de nota. O método de análise *Trim-and-Fill* indicou a necessidade de imputação de dois estudos ao conjunto amostral (trabalhos esses que possivelmente escaparam à busca nos bancos de dados), o que deslocaria a estimativa global da proporção de participantes com alteração na função pulmonar de 38,4% para 41% (Figura 5.29b).

A Figura 5.31 demonstra o *florest plot* da metanálise da prevalência de redução na função pulmonar aferida por DLco categorizada pela gravidade da doença. Observa-se que a prevalência combinada estimada de redução residual do DLco aos 12 meses foi semelhante entre o grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi grave ou crítica (43,3%, [IC de 95% 30–56%]) e o grupo de covid 19 moderada (45% [IC de 95% 33–57%]). Esses dados vão de encontro ao indicado pelo teste de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e redução na DLco aos 12 meses, que não demonstrou correlação significativa entre as variáveis ($\rho_s = 0,25$; p = 0,369), ver Figura 5.50.



(a)

Estimativas do tamanho do efeito

	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Geral	38.377	4.8977	7.836	<.001	28.778	47.977

Teste baseado na regressão de Egger[a]

Parâmetro	Coeficiente	Erro Padrão	t	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
(Intercepto)	49.968	14.8278	3.370	.005	17.935	82.002
SE[b]	-.976	1.1680	-.835	.419	-3.499	1.548

a. Metarregressão de efeitos aleatórios

b. Erro padrão de tamanho do efeito

Estimativas de tamanho do efeito para a análise Trim-and-Fill

	Número	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Observado	15	38.377	4.8977	7.836	<.001	28.778	47.977
Observado + Imputado[a]	17	41.282	4.9771	8.294	<.001	31.528	51.037

a. Número de estudos imputados: 2

(b)

Figura 5.29. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência do comprometimento da função pulmonar aos 12 meses pós-covid 19, aferida pela capacidade de difusão para monóxido de carbono - DLco. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

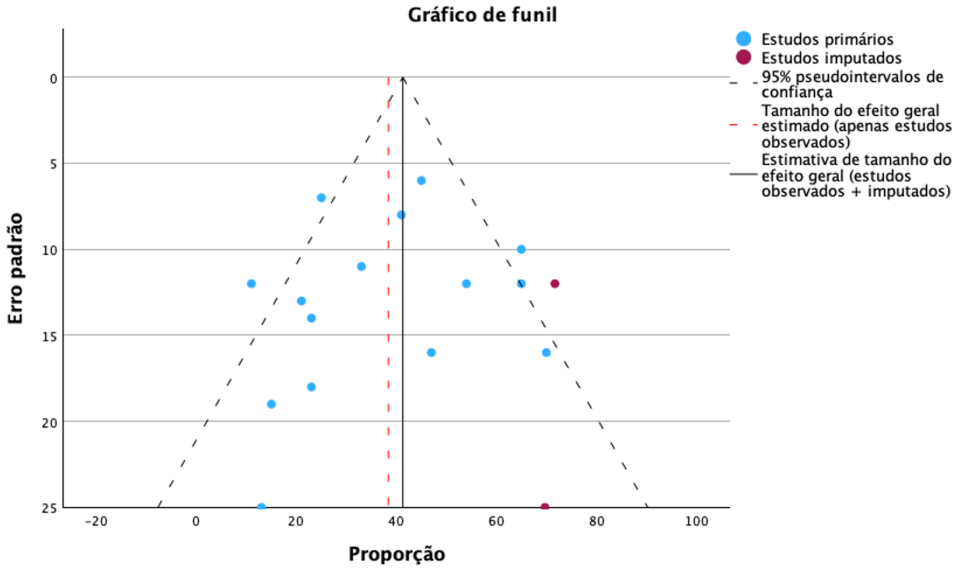
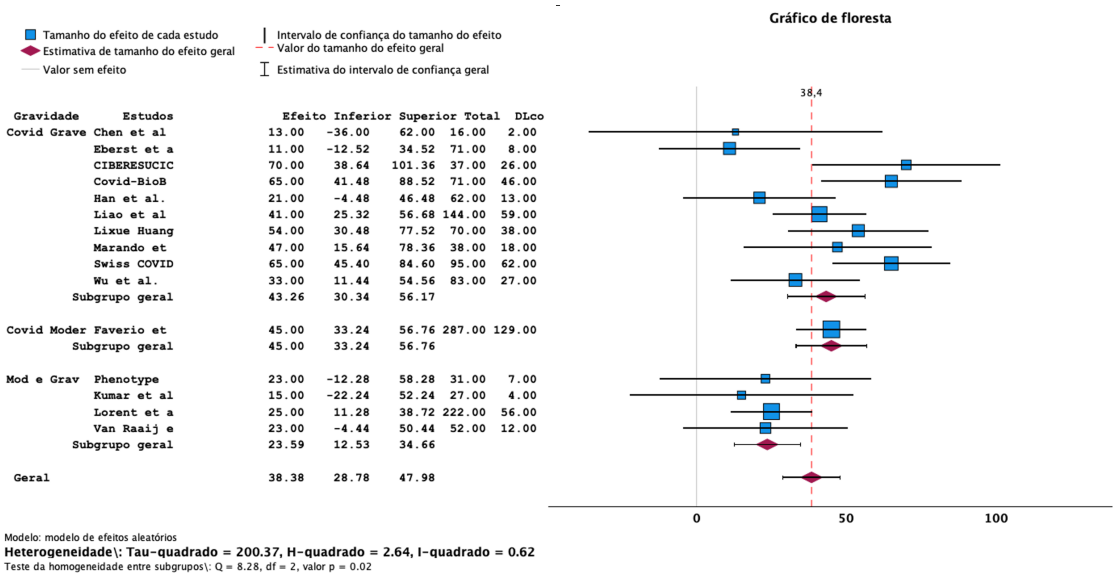


Figura 5.30. Análise de viés de publicação dos estudos primários que avaliaram alterações pulmonares residuais na capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono - DLco aos 12 meses. (Fonte: Próprio autor, SPSS)



Gravidade	Estudos	Efeito	Inferior	Superior	Total	DLco
Covid Grave	Chen et al	13.00	-36.00	62.00	16.00	2.00
	Eberst et a	11.00	-12.52	34.52	71.00	8.00
	CIBERESUCIC	70.00	38.64	101.36	37.00	26.00
	Covid-BioB	65.00	41.48	88.52	71.00	46.00
	Han et al.	21.00	-4.48	46.48	62.00	13.00
	Liao et al	41.00	25.32	56.68	144.00	59.00
	Lixue Huang	54.00	30.48	77.52	70.00	38.00
	Marando et	47.00	15.64	78.36	38.00	18.00
	Swiss COVID	65.00	45.40	84.60	95.00	62.00
	Wu et al.	33.00	11.44	54.56	83.00	27.00
	Subgrupo geral	43.26	30.34	56.17		
Covid Moder	Faverio et	45.00	33.24	56.76	287.00	129.00
	Subgrupo geral	45.00	33.24	56.76		
Mod e Grav	Phenotype	23.00	-12.28	58.28	31.00	7.00
	Kumar et al	15.00	-22.24	52.24	27.00	4.00
	Lorent et a	25.00	11.28	38.72	222.00	56.00
	Van Raaij e	23.00	-4.44	50.44	52.00	12.00
	Subgrupo geral	23.59	12.53	34.66		
Geral		38.38	28.78	47.98		

(a)

Figura 5.31. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência do comprometimento da função pulmonar aos 12 meses pós-covid 19, aferida pela capacidade de difusão para monóxido de carbono - DLco, e categorizados pela gravidade da doença aguda. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

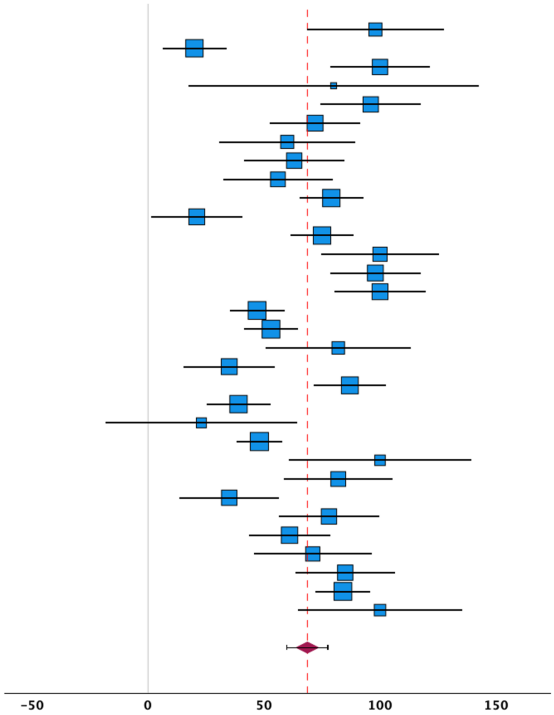
5.2.2 Acompanhamento das alterações tomográficas persistentes: lesões agrupadas

Aos 3 meses pós-covid, a estimativa combinada resultante de metanálise da prevalência de tomografias alteradas foi de 68,7% (IC de 95% 60–77,6%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 86%, p < 0,001, Figura 5.32). Foram incluídos 32 estudos. Este resultado corrobora o resultado da análise descritiva, apresentada na Tabela 5.20 (Prevalência média: 69,6% [IC de 95% 60-79%]).

A análise de viés de publicação para esse desfecho através do *funnel plot* e regressão de Egger (Figuras 5.32a e 5.33) não demonstrou assimetria significativa (Egger p = 0,164), inferindo não haver viés de publicação digno de nota. O método de análise *Trim-and-Fill* indicou a necessidade de imputação de quatro estudos ao conjunto amostral, o que deslocaria a estimativa global da proporção de participantes com alteração na função pulmonar de 68,7% para 64,5% (Figura 5.32b).

A Figura 5.34 demonstra o *florest plot* da metanálise da prevalência de tomografias alteradas categorizada pela gravidade da doença. Observa-se que a prevalência combinada estimada de participantes com lesões tomográficas residuais aos 3 meses foi maior no grupo cuja fase aguda da covid 19 foi moderada (83%, [IC de 95% 72–94%]). Enquanto o grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi grave ou crítica apresentou estimativa combinada de 68,5% (IC de 95% 56–81%). No entanto, o teste de correlação de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e presença de lesões tomográficas de qualquer natureza aos 3 meses, sinalizou esta direção negativa da correlação, mas não alcançou significância estatística ($\rho_s = -0,014$; p = 0,94), ver Figura 5.51.

Estudos	Efeito	Inferior	Superior	Total	Eventos
Baratella et al.	98.00	68.60	127.40	44	43
Bernardinello e C	20.00	6.28	33.72	220	45
Bocchino et al.	100.00	78.44	121.56	84	84
Chen et al	80.00	17.28	142.72	10	8
Eberst et al	96.00	74.44	117.56	80	77
CIBERESUCI	72.00	52.40	91.60	99	71
Covid-BioB	60.00	30.60	89.40	42	25
CovILD	63.00	41.44	84.56	86	54
Phenotype	56.00	32.48	79.52	73	41
UKILD	79.00	65.28	92.72	209	166
Froidure et al.	21.00	1.40	40.60	107	22
Karampitsakos	75.00	61.28	88.72	232	173
Kumar et al.	100.00	74.52	125.48	56	56
Kurysdenis et al.	98.00	78.40	117.60	107	105
Lazar et al.	100.00	80.40	119.60	100	100
Li et al	47.00	35.24	58.76	289	135
Lorent et al	53.00	41.24	64.76	297	158
Marando et al	82.00	50.64	113.36	39	32
Mostaf et al.	35.00	15.40	54.60	100	35
Nabahati et al.	87.00	71.32	102.68	173	151
Pan et al	39.00	25.28	52.72	209	81
Poerio et al.	23.00	-18.16	64.16	22	5
Polat et al.	48.00	38.20	57.80	446	212
SwissCOVIDlung	100.00	60.80	139.20	25	25
Van Raaij et al.	82.00	58.48	105.52	66	54
Vural et al	35.00	13.44	56.56	84	29
Wu et al.	78.00	56.44	99.56	83	65
Zhang et al.	61.00	43.36	78.64	122	74
Zhao et al	71.00	45.52	96.48	55	39
Zhou et al	85.00	63.44	106.56	87	74
Zou et al.	84.00	72.24	95.76	284	239
Zubairi et al.	100.00	64.72	135.28	30	30
Geral	68.68	59.82	77.55		



Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Heterogeneidade\: Tau-quadrado = 520.99, H-quadrado = 7.07, I-quadrado = 0.86

(a)

Estimativas do tamanho do efeito

	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Geral	68.685	4.5252	15.178	<.001	59.815	77.554

Teste baseado na regressão de Egger[a]

Parâmetro	Coeficiente	Erro Padrão	t	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
(Intercepto)	53.429	11.5240	4.636	<.001	29.894	76.964
SE[b]	1.425	.9980	1.428	.164	-.613	3.463

a. Metarregressão de efeitos aleatórios

b. Erro padrão de tamanho do efeito

Estimativas de tamanho do efeito para a análise Trim-and-Fill

	Número	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Observado	32	68.685	4.5252	15.178	<.001	59.815	77.554
Observado + Imputado[a]	36	64.503	4.5102	14.301	<.001	55.663	73.342

a. Número de estudos imputados: 4

(b)

Figura 5.32. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de achados residuais em TC de tórax 3 meses após covid 19. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

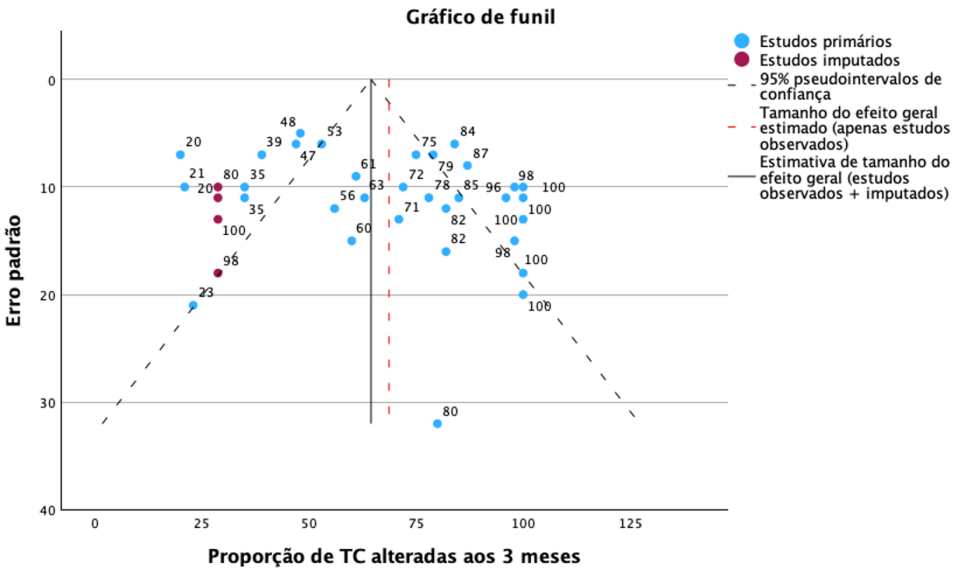
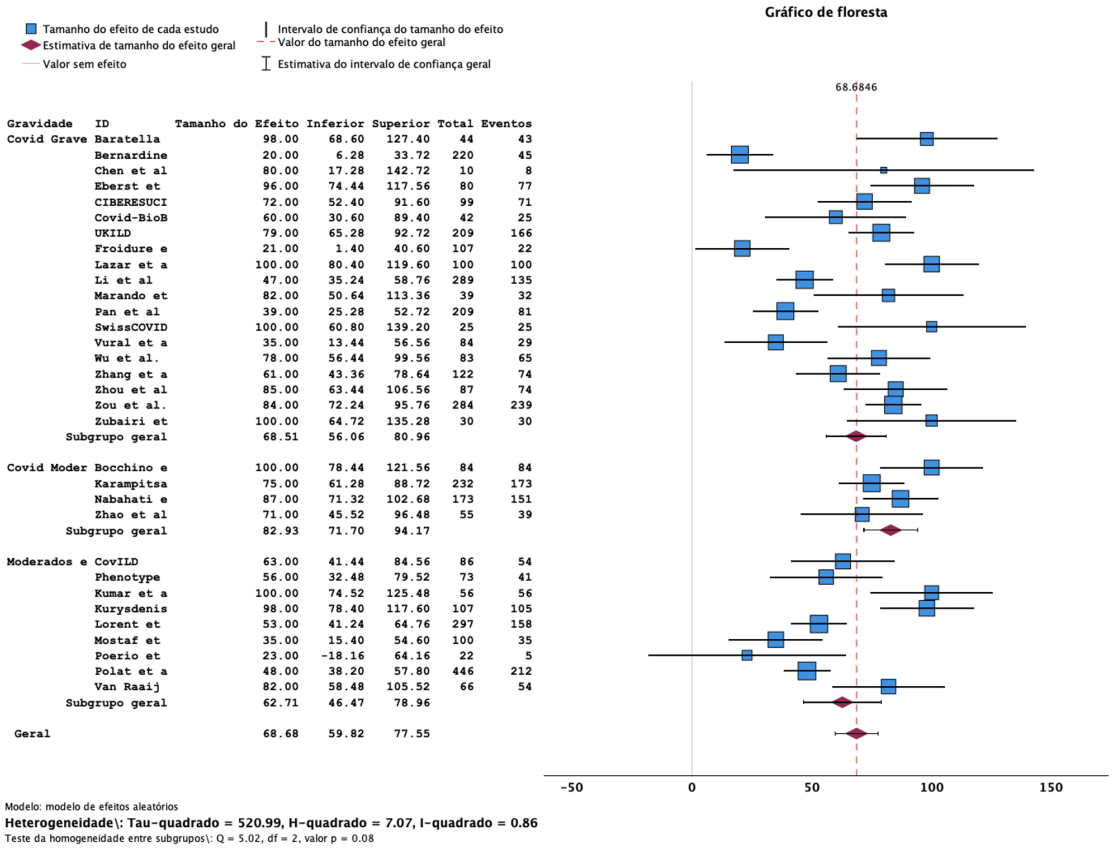


Figura 5.33. Análise de viés de publicação dos estudos primários que avaliaram alterações pulmonares residuais em tomografia de tórax aos 3 meses. (Fonte: Próprio autor, SPSS)



Gravidade	ID	Tamanho do Efeito	Inferior	Superior	Total	Eventos
Covid Grave	Baratella	98.00	68.60	127.40	44	43
	Bernardine	20.00	6.28	33.72	220	45
	Chen et al	80.00	17.28	142.72	10	8
	Eberst et	96.00	74.44	117.56	80	77
	CIBERESUCI	72.00	52.40	91.60	99	71
	Covid-BioB	60.00	30.60	89.40	42	25
	UKILD	79.00	65.28	92.72	209	166
	Froidure e	21.00	1.40	40.60	107	22
	Lazar et a	100.00	80.40	119.60	100	100
	Li et al	47.00	35.24	58.76	289	135
	Marando et	82.00	50.64	113.36	39	32
	Pan et al	39.00	25.28	52.72	209	81
	SwissCOVID	100.00	60.80	139.20	25	25
	Vural et a	35.00	13.44	56.56	84	29
	Wu et al.	78.00	56.44	99.56	83	65
	Zhang et a	61.00	43.36	78.64	122	74
	Zhou et al	85.00	63.44	106.56	87	74
	Zou et al.	84.00	72.24	95.76	284	239
	Zubairi et	100.00	64.72	135.28	30	30
	Subgrupo geral	68.51	56.06	80.96		
Covid Moder	Bocchino e	100.00	78.44	121.56	84	84
	Karampitsa	75.00	61.28	88.72	232	173
	Nabahati e	87.00	71.32	102.68	173	151
	Zhao et al	71.00	45.52	96.48	55	39
	Subgrupo geral	82.93	71.70	94.17		
Moderados e	CovILD	63.00	41.44	84.56	86	54
	Phenotype	56.00	32.48	79.52	73	41
	Kumar et a	100.00	74.52	125.48	56	56
	Kurysdenis	98.00	78.40	117.60	107	105
	Lorent et	53.00	41.24	64.76	297	158
	Mostaf et	35.00	15.40	54.60	100	35
	Poerio et	23.00	-18.16	64.16	22	5
	Polat et a	48.00	38.20	57.80	446	212
	Van Raaij	82.00	58.48	105.52	66	54
	Subgrupo geral	62.71	46.47	78.96		
Geral		68.68	59.82	77.55		

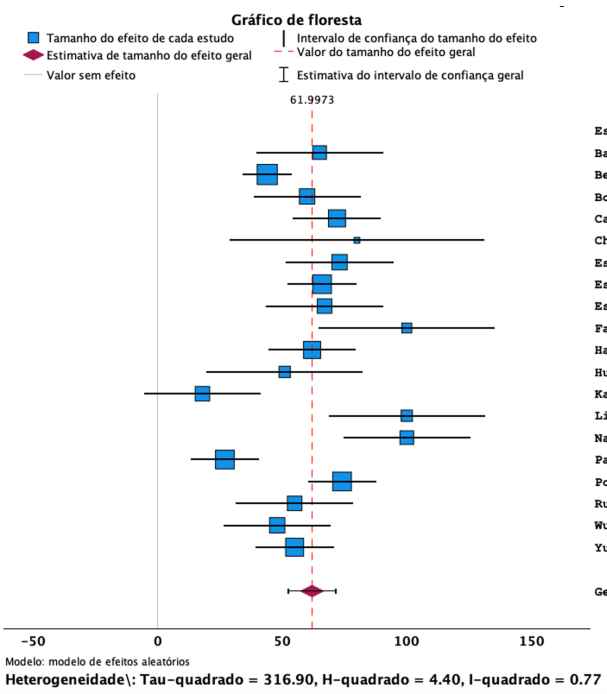
(a)

Figura 5.34. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de achados residuais em TC de tórax 3 meses após covid 19 categorizados pela gravidade da doença aguda. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Aos 6 meses pós-covid, a estimativa combinada da prevalência de tomografias alteradas resultante da metanálise foi de 62% (IC de 95% 52–71,5%), com heterogeneidade estatística alta ($I^2 = 77\%$, $p < 0{,}001$, Figura 5.35). Foram incluídos 32 estudos. Este resultado corrobora o resultado da análise descritiva, apresentada na Tabela 5.20 (Prevalência Média: 57,3% [48-66%]).

A análise de viés de publicação para esse desfecho através do *funnel plot* e regressão de Egger (Figuras 5.35a e 5.36) não demonstrou assimetria significativa (Egger p = 0,069), inferindo não haver viés de publicação digno de nota. O método de análise *Trim-and-Fill* indicou a necessidade de imputação de quatro estudos ao conjunto amostral, o que deslocaria a estimativa global da proporção de participantes com alteração na função pulmonar de 62% para 56% (Figura 5.35b).

A Figura 5.37 demonstra o *florest plot* da metanálise da prevalência de tomografias alteradas categorizada pela gravidade da doença. Observa-se que a prevalência combinada estimada de participantes com lesões tomográficas residuais aos 6 meses foi semelhante entre o grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi grave ou crítica (61,7%, [IC de 95% 49–74%]) e o grupo de covid 19 moderada (60,4% [IC de 95% 34–86,5%]). Em congruência com esse achado, o teste de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e presença de lesões tomográficas de qualquer natureza aos 6 meses demonstrou não haver correlação estatisticamente significativa ($\rho_s = 0,061$; p = 0,823), ver Figura 5.51.



Estudo	Efeito	Inferior	Superior	Total	Eventos
Bardakci et al	65.00	39.52	90.48	60	39
Besutti et al	44.00	34.20	53.80	405	180
Bocchino et al.	60.00	38.44	81.56	84	50
Caruso et al.	72.00	54.36	89.64	118	85
Chen et al	80.00	29.04	130.96	15	12
Estudo CIBERESU	73.00	51.44	94.56	81	59
Estudo Covid-Fi	66.00	52.28	79.72	226	149
Estudo CovILD	67.00	43.48	90.52	70	47
Farghaly et al.	100.00	64.72	135.28	32	32
Han et al.	62.00	44.36	79.64	114	71
Huang et al	51.00	19.64	82.36	41	21
Karampitsakos e	18.00	-5.52	41.52	71	13
Lixue Huang et	100.00	68.64	131.36	39	39
Nabahati et al.	100.00	74.52	125.48	62	62
Pan et al	27.00	13.28	40.72	209	56
Polat et al.	74.00	60.28	87.72	212	157
Russo et al	55.00	31.48	78.52	73	40
Wu et al.	48.00	26.44	69.56	83	40
Yumin Li et al	55.00	39.32	70.68	141	77
Geral	62.00	52.47	71.53		

(a)

Estimativas do tamanho do efeito

	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Geral	61.997	4.8616	12.752	<.001	52.469	71.526

Teste baseado na regressão de Egger[a]

Parâmetro	Coeficiente	Erro Padrão	t	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
(Intercepto)	38.230	12.9313	2.956	.009	10.947	65.512
SE[b]	2.208	1.1365	1.943	.069	-.190	4.606

a. Metarregressão de efeitos aleatórios

b. Erro padrão de tamanho do efeito

Estimativas de tamanho do efeito para a análise Trim-and-Fill

	Número	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Observado	19	61.997	4.8616	12.752	<.001	52.469	71.526
Observado + Imputado[a]	23	55.817	5.3371	10.458	<.001	45.356	66.277

a. Número de estudos imputados: 4

(b)

Figura 5.35. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de achados residuais em TC de tórax 6 meses após covid 19. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

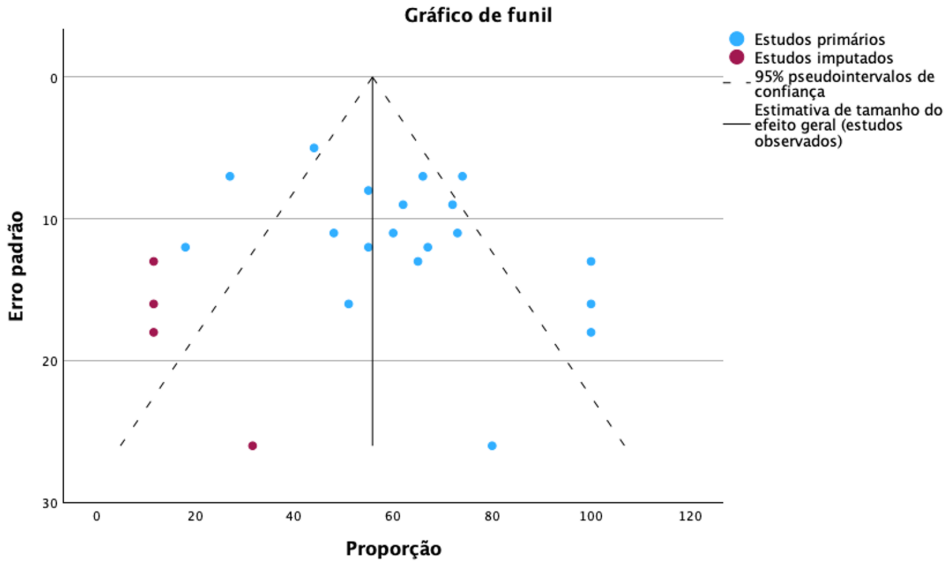
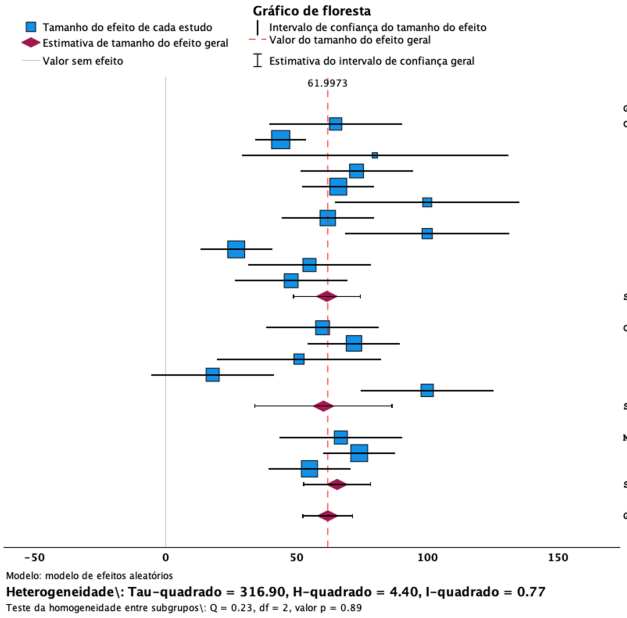


Figura 5.36. Análise de viés de publicação dos estudos primários que avaliaram alterações pulmonares residuais em tomografia de tórax aos 6 meses. (Fonte: Próprio autor, SPSS)



Gravidade	Estudos	Efeito	Inferior	Superior	Total	Eventos
Covid Grave	Bardakci et al	65.00	39.52	90.48	60	39
	Besutti et al	44.00	34.20	53.80	405	180
	Chen et al	80.00	29.04	130.96	15	12
	Estudo CIBERESU	73.00	51.44	94.56	81	59
	Estudo Covid-Fi	66.00	52.28	79.72	226	149
	Farghaly et al.	100.00	64.72	135.28	32	32
	Han et al.	62.00	44.36	79.64	114	71
	Lixue Huang et	100.00	68.64	131.36	39	39
	Pan et al	27.00	13.28	40.72	209	56
	Russo et al	55.00	31.48	78.52	73	40
	Wu et al.	48.00	26.44	69.56	83	40
Subgrupo geral		61.66	48.90	74.42		
Covid Moder	Bocchino et al.	60.00	38.44	81.56	84	50
	Caruso et al.	72.00	54.36	89.64	118	85
	Huang et al	51.00	19.64	82.36	41	21
	Karampitsakos e	18.00	-5.52	41.52	71	13
	Nabahati et al.	100.00	74.52	125.48	62	62
Subgrupo geral		60.37	34.21	86.53		
Mod e Grav	Estudo CovILD	67.00	43.48	90.52	70	47
	Polat et al.	74.00	60.28	87.72	212	157
	Yumin Li et al	55.00	39.32	70.68	141	77
Subgrupo geral		65.55	52.77	78.34		
Geral		62.00	52.47	71.53		

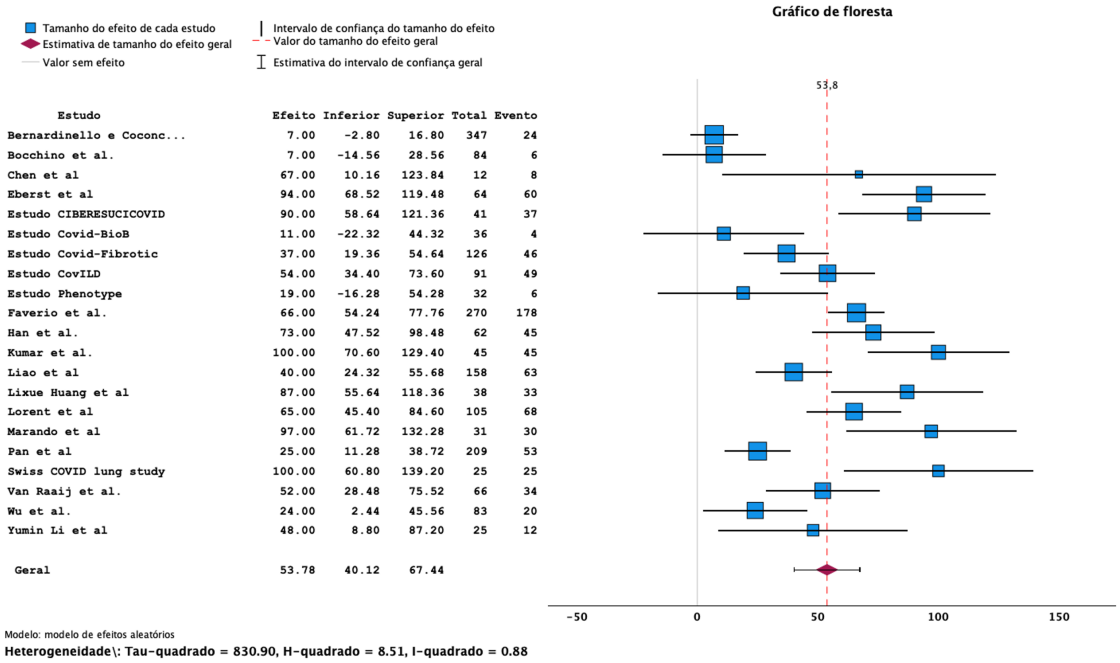
(a)

Figura 5.37. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de achados residuais em TC de tórax 6 meses após covid 19 categorizados pela gravidade da doença aguda. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Aos 12 meses pós-covid, a estimativa combinada da prevalência de tomografias alteradas resultante da metanálise foi de 53,8% (IC de 95% 40–67,5%), com heterogeneidade estatística alta ($I^2 = 88\%$, $p < 0{,}001$, Figura 5.38). Foram incluídos 21 estudos. Este resultado corrobora o resultado da análise descritiva, apresentada na Tabela 5.20 (Prevalência Média: 51% [36-65%]).

A análise de viés de publicação para esse desfecho através do *funnel plot* e regressão de Egger (Figuras 5.38a e 5.39) não demonstrou assimetria significativa (Egger p = 0,066), inferindo não haver viés de publicação digno de nota. O método de análise *Trim-and-Fill* não indicou a necessidade de imputação de algum estudo ao conjunto amostral, contribuindo para a interpretação de ausência de viés de publicação (Figura 5.38b).

A Figura 5.40 demonstra o *florest plot* da metanálise da prevalência de tomografias alteradas, categorizada pela gravidade da doença. Observa-se que a prevalência combinada estimada de participantes com lesões tomográficas residuais aos 12 meses foi maior no subgrupo cuja fase aguda da covid 19 foi grave ou crítica (55,5%, [IC de 95% 36,3–74,7%]). Enquanto o subgrupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi moderada apresentou estimativa combinada de 37,2% (IC de 95% 0–95%), com considerável variação dentre os estudos. No entanto, o teste de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e presença de lesões tomográficas de qualquer natureza aos 12 meses demonstrou não haver correlação estatisticamente significativa ($\rho_s = 0,205$; p = 0,399), ver Figura 5.51.



Estudo	Efeito	Inferior	Superior	Total	Evento
Bernardinello e Coconc...	7.00	-2.80	16.80	347	24
Bocchino et al.	7.00	-14.56	28.56	84	6
Chen et al	67.00	10.16	123.84	12	8
Eberst et al	94.00	68.52	119.48	64	60
Estudo CIBERESUCICOVID	90.00	58.64	121.36	41	37
Estudo Covid-BioB	11.00	-22.32	44.32	36	4
Estudo Covid-Fibrotic	37.00	19.36	54.64	126	46
Estudo CovILD	54.00	34.40	73.60	91	49
Estudo Phenotype	19.00	-16.28	54.28	32	6
Faverio et al.	66.00	54.24	77.76	270	178
Han et al.	73.00	47.52	98.48	62	45
Kumar et al.	100.00	70.60	129.40	45	45
Liao et al	40.00	24.32	55.68	158	63
Lixue Huang et al	87.00	55.64	118.36	38	33
Lorent et al	65.00	45.40	84.60	105	68
Marando et al	97.00	61.72	132.28	31	30
Pan et al	25.00	11.28	38.72	209	53
Swiss COVID lung study	100.00	60.80	139.20	25	25
Van Raaij et al.	52.00	28.48	75.52	66	34
Wu et al.	24.00	2.44	45.56	83	20
Yumin Li et al	48.00	8.80	87.20	25	12
Geral	53.78	40.12	67.44		

(a)

Estimativas do tamanho do efeito

	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Geral	53.777	6.9703	7.715	<.001	40.116	67.439

Teste baseado na regressão de Egger[a]

Parâmetro	Coeficiente	Erro Padrão	t	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
(Intercepto)	22.746	17.0383	1.335	.198	-12.915	58.408
SE[b]	2.436	1.2491	1.950	.066	-.179	5.050

a. Metarregressão de efeitos aleatórios

b. Erro padrão de tamanho do efeito

Estimativas de tamanho do efeito para a análise Trim-and-Fill

	Número	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Observado	21	53.777	6.9703	7.715	<.001	40.116	67.439
Observado + Imputado[a]	21	53.777	6.9703	7.715	<.001	40.116	67.439

a. Número de estudos imputados: 0

(b)

Figura 5.38. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de achados residuais em TC de tórax 12 meses após covid 19. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

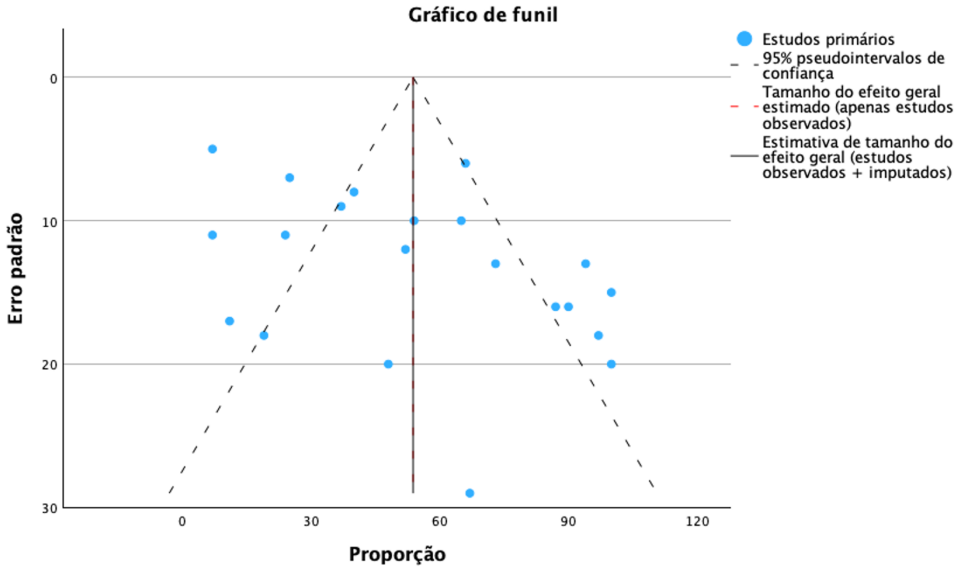
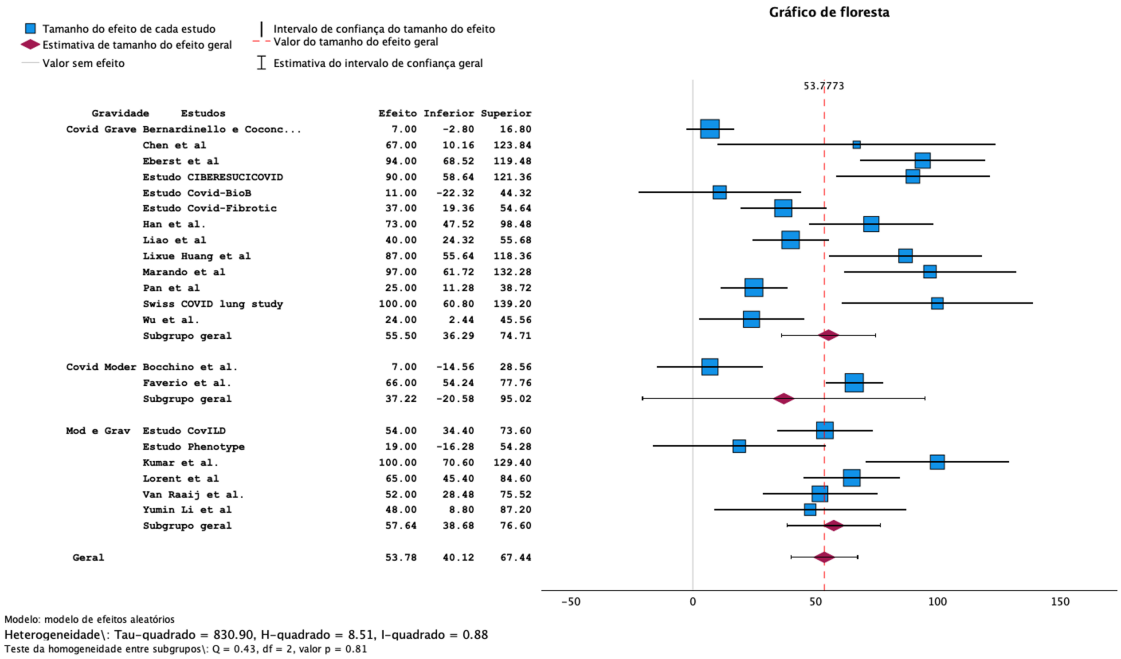


Figura 5.39. Análise de viés de publicação dos estudos primários que avaliaram alterações pulmonares residuais em tomografia de tórax aos 12 meses. (Fonte: Próprio autor, SPSS)



Gravidade	Estudos	Efeito	Inferior	Superior
Covid Grave	Bernardinello e Coconc...	7.00	-2.80	16.80
	Chen et al	67.00	10.16	123.84
	Eberst et al	94.00	68.52	119.48
	Estudo CIBERESUCICOVID	90.00	58.64	121.36
	Estudo Covid-BioB	11.00	-22.32	44.32
	Estudo Covid-Fibrotic	37.00	19.36	54.64
	Han et al.	73.00	47.52	98.48
	Liao et al	40.00	24.32	55.68
	Lixue Huang et al	87.00	55.64	118.36
	Marando et al	97.00	61.72	132.28
	Pan et al	25.00	11.28	38.72
	Swiss COVID lung study	100.00	60.80	139.20
	Wu et al.	24.00	2.44	45.56
	Subgrupo geral	55.50	36.29	74.71
Covid Moder	Bocchino et al.	7.00	-14.56	28.56
	Faverio et al.	66.00	54.24	77.76
	Subgrupo geral	37.22	-20.58	95.02
Mod e Grav	Estudo CovILD	54.00	34.40	73.60
	Estudo Phenotype	19.00	-16.28	54.28
	Kumar et al.	100.00	70.60	129.40
	Lorent et al	65.00	45.40	84.60
	Van Raaij et al.	52.00	28.48	75.52
	Yumin Li et al	48.00	8.80	87.20
	Subgrupo geral	57.64	38.68	76.60
Geral		53.78	40.12	67.44

(a)

Figura 5.40. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de achados residuais em TC de tórax 12 meses após covid 19 categorizados pela gravidade da doença aguda. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

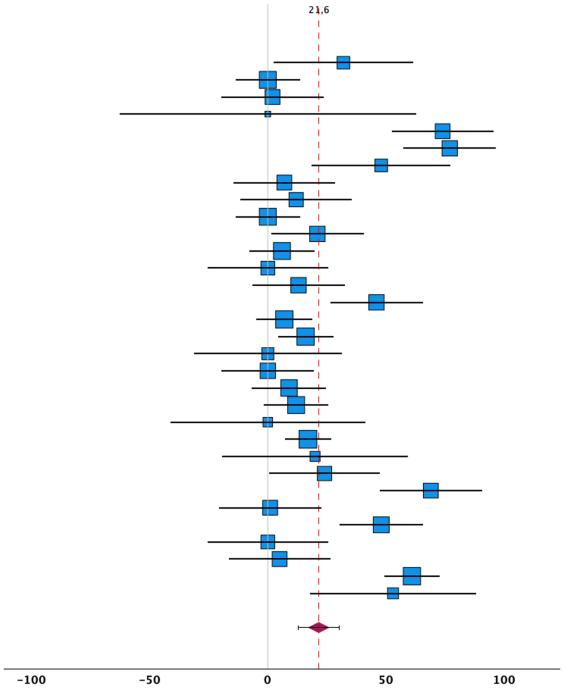
5.2.3 Acompanhamento das alterações tomográficas persistentes: lesões indicativas de fibrose pulmonar

A estimativa combinada resultante da metanálise da prevalência de alterações indicativas de fibrose na tomografia de tórax aos 3 meses pós-covid foi de 21,6% (IC de 95% 13–30%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 85%, p < 0,001, Figura 5.41). Foram incluídos 32 estudos. Este resultado foi numericamente inferior ao resultado da análise descritiva, mas mantendo-se dentro do intervalo de confiança (Prevalência média: 28,3% [IC de 95% 18-39%]), como apresentado na Tabela 5.20 .

A análise de viés de publicação para esse desfecho através do *funnel plot* e regressão de Egger (Figuras 5.41a e 5.42) não demonstrou assimetria significativa (Egger p = 0,927), inferindo não haver viés de publicação digno de nota. O método de análise *Trim-and-Fill* indicou a necessidade de imputação de dois estudos ao conjunto amostral (trabalhos esses que possivelmente escaparam à busca nos bancos de dados), o que deslocaria a estimativa global da proporção de participantes com lesões indicativas de fibrose pulmonar na TC de 3 meses de 21,6% para 23,3% (Figura 5.41b).

A Figura 5.43 demonstra o *florest plot* da metanálise da prevalência de alterações tomográficas indicativas de fibrose pulmonar, categorizada pela gravidade da doença. Observa-se que a prevalência combinada estimada de participantes com lesões tomográficas residuais sugestivas de fibrose aos 3 meses foi maior no grupo cuja fase aguda da covid 19 foi grave ou crítica (30,9%, [IC de 95% 18–43,8%]). Enquanto o grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi moderada apresentou estimativa combinada de 5,6% (IC de 95% 0–14%). Esses dados estão em conformidade com a correlação indicada pelo teste de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e presença de lesões sugestivas de fibrose pulmonar na tomografia de tórax aos 3 meses pós-covid 19, que demonstrou correlação positiva moderada significativa entre as variáveis ($\rho_s = 0,510$; p = 0,011), ver Figura 5.51.

Estudo	Efeito	Inferior	Superior	Total	FIBROSE
Baratella	32.00	2.60	61.40	44.00	14.00
Bernardine	0.00	-13.72	13.72	220.00	.00
Bocchino e	2.00	-19.56	23.56	84.00	2.00
Chen et al	0.00	-62.72	62.72	10.00	.00
Eberst et	74.00	52.44	95.56	80.00	59.00
Estudo CIB	77.00	57.40	96.60	99.00	76.00
Estudo Cov	48.00	18.60	77.40	42.00	20.00
Estudo Cov	7.00	-14.56	28.56	86.00	6.00
Estudo Phe	12.00	-11.52	35.52	73.00	9.00
estudo UKI	0.00	-13.72	13.72	209.00	.00
Froidure e	21.00	1.40	40.60	107.00	22.00
Karampitsa	6.00	-7.72	19.72	232.00	14.00
Kumar et a	0.00	-25.48	25.48	56.00	.00
Kurysdenis	13.00	-6.60	32.60	107.00	14.00
Lazar et a	46.00	26.40	65.60	100.00	46.00
Li et al	7.00	-4.76	18.76	289.00	21.00
Lorent et	16.00	4.24	27.76	297.00	49.00
Marando et	0.00	-31.36	31.36	39.00	.00
Mostaf et	0.00	-19.60	19.60	100.00	.00
Nabahati e	9.00	-6.68	24.68	173.00	15.00
Pan et al	12.00	-1.72	25.72	209.00	25.00
Poerio et	0.00	-41.16	41.16	22.00	.00
Polat et a	17.00	7.20	26.80	446.00	75.00
Swiss COVI	20.00	-19.20	59.20	25.00	5.00
Van Raaij	24.00	0.48	47.52	66.00	16.00
Vural et a	69.00	47.44	90.56	84.00	58.00
Wu et al.	1.00	-20.56	22.56	83.00	1.00
Zhang et a	48.00	30.36	65.64	122.00	58.00
Zhao et al	0.00	-25.48	25.48	55.00	.00
Zhou et al	5.00	-16.56	26.56	87.00	4.00
Zou et al.	61.00	49.24	72.76	284.00	172.00
Zubairi et	53.00	17.72	88.28	30.00	16.00
Geral	21.57	12.93	30.21		



Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Heterogeneidade\: Tau-quadrado = 488.63, H-quadrado = 6.69, I-quadrado = 0.85

(a)

Estimativas do tamanho do efeito

	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Geral	21.573	4.4088	4.893	<.001	12.932	30.214

Teste baseado na regressão de Egger[a]

Parâmetro	Coeficiente	Erro Padrão	t	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
(Intercepto)	22.571	11.6684	1.934	.063	-1.260	46.401
SE[b]	-.093	1.0086	-.093	.927	-2.153	1.966

a. Metarregressão de efeitos aleatórios

b. Erro padrão de tamanho do efeito

Estimativas de tamanho do efeito para a análise Trim-and-Fill

	Número	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Observado	32	21.573	4.4088	4.893	<.001	12.932	30.214
Observado + Imputado[a]	34	23.253	4.2679	5.448	<.001	14.888	31.618

a. Número de estudos imputados: 2

(b)

Figura 5.41. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de lesões indicativas de fibrose pulmonar (faveolamento, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração) em TC de tórax 3 meses após covid 19. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

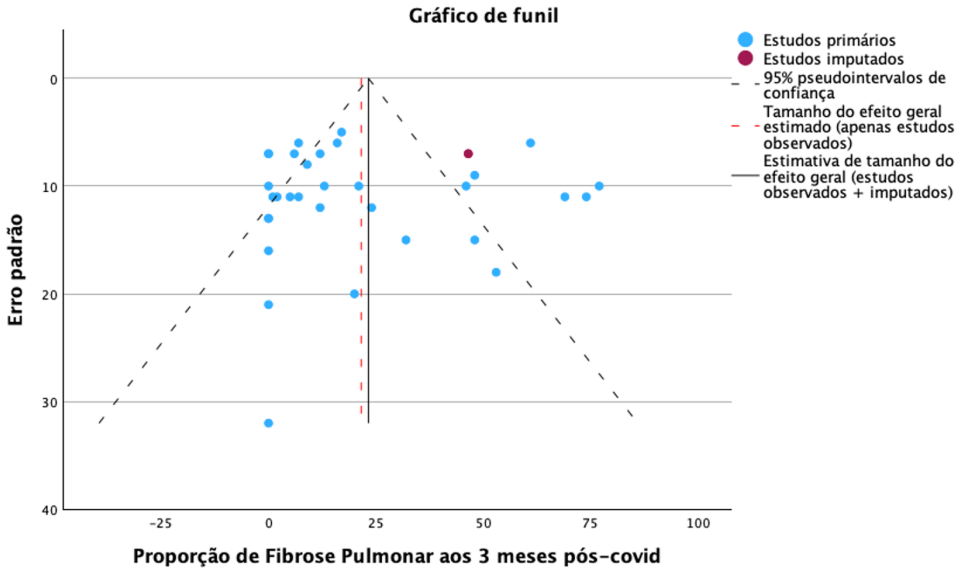
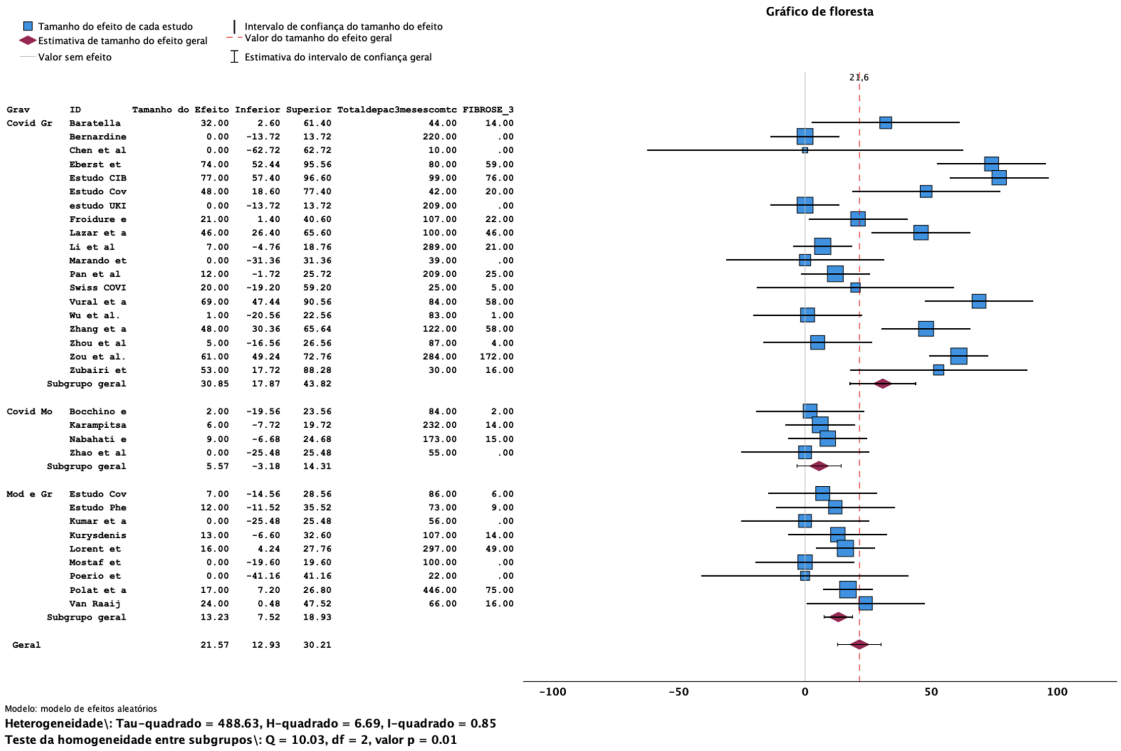


Figura 5.42. Análise de viés de publicação dos estudos primários que avaliaram alterações indicativas de fibrose pulmonar em tomografia de tórax aos 3 meses. (Fonte: Próprio autor, SPSS)



Grav	ID	Tamanho do Efeito	Inferior	Superior	Totaldepac3mesescomtc	FIBROSE_3
Covid Gr	Baratella	32.00	2.60	61.40	44.00	14.00
	Bernardine	0.00	-13.72	13.72	220.00	.00
	Chen et al	0.00	-62.72	62.72	10.00	.00
	Eberst et	74.00	52.44	95.56	80.00	59.00
	Estudo CIB	77.00	57.40	96.60	99.00	76.00
	Estudo Cov	48.00	18.60	77.40	42.00	20.00
	estudo UKI	0.00	-13.72	13.72	209.00	.00
	Froidure e	21.00	1.40	40.60	107.00	22.00
	Lazar et a	46.00	26.40	65.60	100.00	46.00
	Li et al	7.00	-4.76	18.76	289.00	21.00
	Marando et	0.00	-31.36	31.36	39.00	.00
	Pan et al	12.00	-1.72	25.72	209.00	25.00
	Swiss COVI	20.00	-19.20	59.20	25.00	5.00
	Vural et a	69.00	47.44	90.56	84.00	58.00
	Wu et al.	1.00	-20.56	22.56	83.00	1.00
	Zhang et a	48.00	30.36	65.64	122.00	58.00
	Zhou et al	5.00	-16.56	26.56	87.00	4.00
	Zou et al.	61.00	49.24	72.76	284.00	172.00
	Zubairi et	53.00	17.72	88.28	30.00	16.00
	Subgrupo geral	30.85	17.87	43.82		
Covid Mo	Bocchino e	2.00	-19.56	23.56	84.00	2.00
	Karampitsa	6.00	-7.72	19.72	232.00	14.00
	Nabahati e	9.00	-6.68	24.68	173.00	15.00
	Zhao et al	0.00	-25.48	25.48	55.00	.00
	Subgrupo geral	5.57	-3.18	14.31		
Mod e Gr	Estudo Cov	7.00	-14.56	28.56	86.00	6.00
	Estudo Phe	12.00	-11.52	35.52	73.00	9.00
	Kumar et a	0.00	-25.48	25.48	56.00	.00
	Kurysdenis	13.00	-6.60	32.60	107.00	14.00
	Lorent et	16.00	4.24	27.76	297.00	49.00
	Mostaf et	0.00	-19.60	19.60	100.00	.00
	Poerio et	0.00	-41.16	41.16	22.00	.00
	Polat et a	17.00	7.20	26.80	446.00	75.00
	Van Raaij	24.00	0.48	47.52	66.00	16.00
	Subgrupo geral	13.23	7.52	18.93		
Geral		21.57	12.93	30.21		

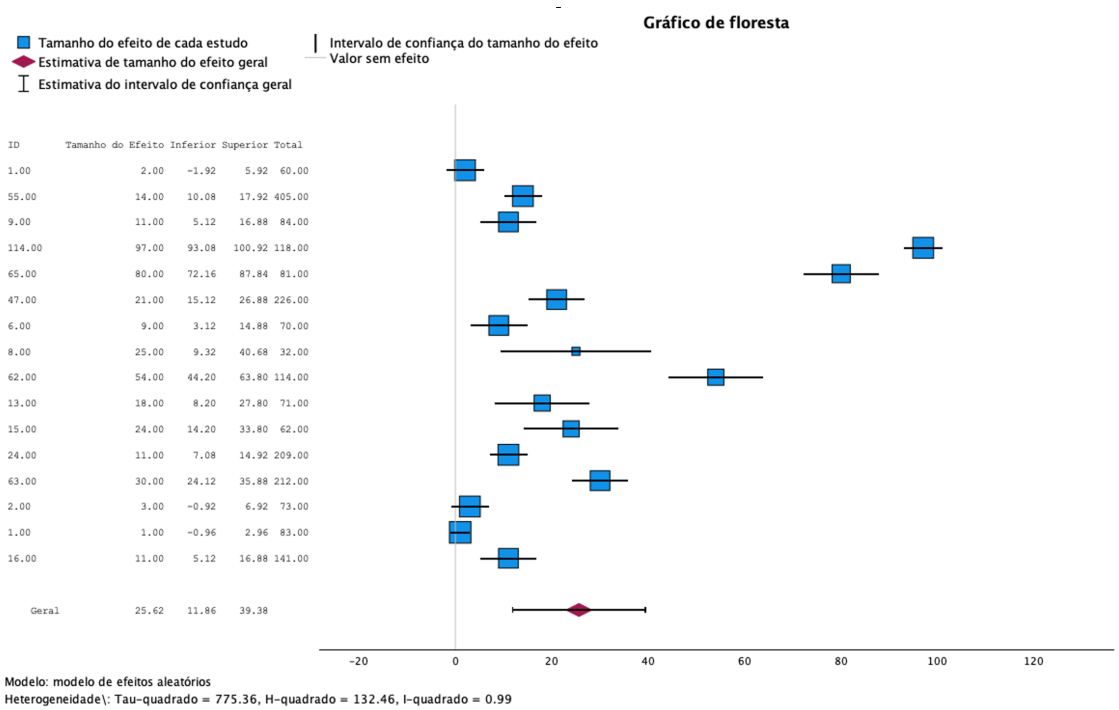
(a)

Figura 5.43. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de lesões indicativas de fibrose pulmonar em tomografia tórax 3 meses após covid 19 categorizados pela gravidade da doença aguda. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Aos 6 meses pós-covid, a estimativa combinada resultante da metanálise da prevalência de lesões indicativas de fibrose pulmonar na tomografia de tórax foi de 25,6% (IC de 95% 12–40%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 99%, p < 0,001, Figura 5.44). Foram incluídos 16 estudos. Este resultado foi semelhante ao resultado da análise descritiva como foi apresentado na Tabela 5.20 (Prevalência média: 25,7% [IC de 95% 11-40%]).

A análise de viés de publicação para esse desfecho através do *funnel plot* e regressão de Egger (Figuras 5.44a e 5.45) não demonstrou assimetria significativa (Egger p = 0,471), inferindo não haver viés de publicação digno de nota. O método de análise *Trim-and-Fill* indicou que não haveria a necessidade de imputação de outros estudos ao conjunto amostral, corroborando com o resultado do teste de Egger (Figura 5.44b).

A Figura 5.46 demonstra o *florest plot* da metanálise da prevalência de alterações tomográficas sugestivas de fibrose pulmonar categorizada pela gravidade da doença. Observa-se que a prevalência combinada estimada de participantes com lesões tomográficas residuais sugestivas de fibrose aos 6 meses foi maior no grupo cuja fase aguda da covid 19 foi moderada (37,6%, [IC de 95% 0–77%]). Enquanto o grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi grave ou crítica apresentou estimativa combinada de 23,2% (IC de 95% 5,6-41%). No entanto, o teste de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e presença de lesões sugestivas de fibrose pulmonar na tomografia de tórax aos 6 meses pós-covid 19 demonstrou direção negativa da correlação, mas não alcançou significância estatística ($\rho_s = -0,169$; p = 0,531), ver Figura 5.51.



(a)

Estimativas do tamanho do efeito

	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Geral	25.620	7.0218	3.649	<.001	11.857	39.382

Teste baseado na regressão de Egger[a]

Parâmetro	Coeficiente	Erro Padrão	t	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
(Intercepto)	15.212	15.7580	.965	.351	-18.586	49.009
SE[b]	3.171	4.2822	.740	.471	-6.014	12.355

a. Metarregressão de efeitos aleatórios

b. Erro padrão de tamanho do efeito

Estimativas de tamanho do efeito para a análise Trim-and-Fill

	Número	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Observado	16	25.620	7.0218	3.649	<.001	11.857	39.382
Observado + Imputado[a]	16	25.620	7.0218	3.649	<.001	11.857	39.382

a. Número de estudos imputados: 0

(b)

Figura 5.44. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de lesões fibróticas (faveolamento, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração) em TC de tórax 6 meses após covid 19. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

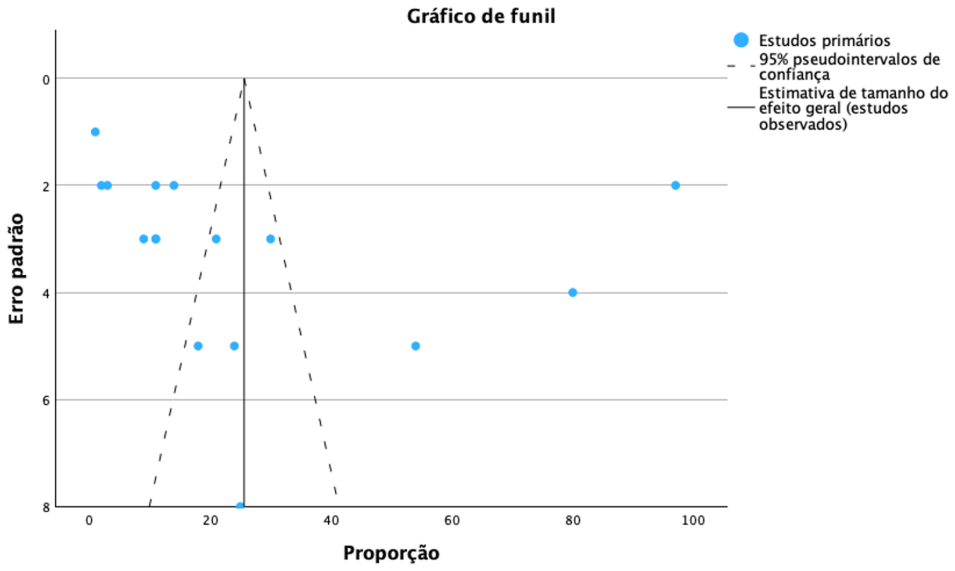
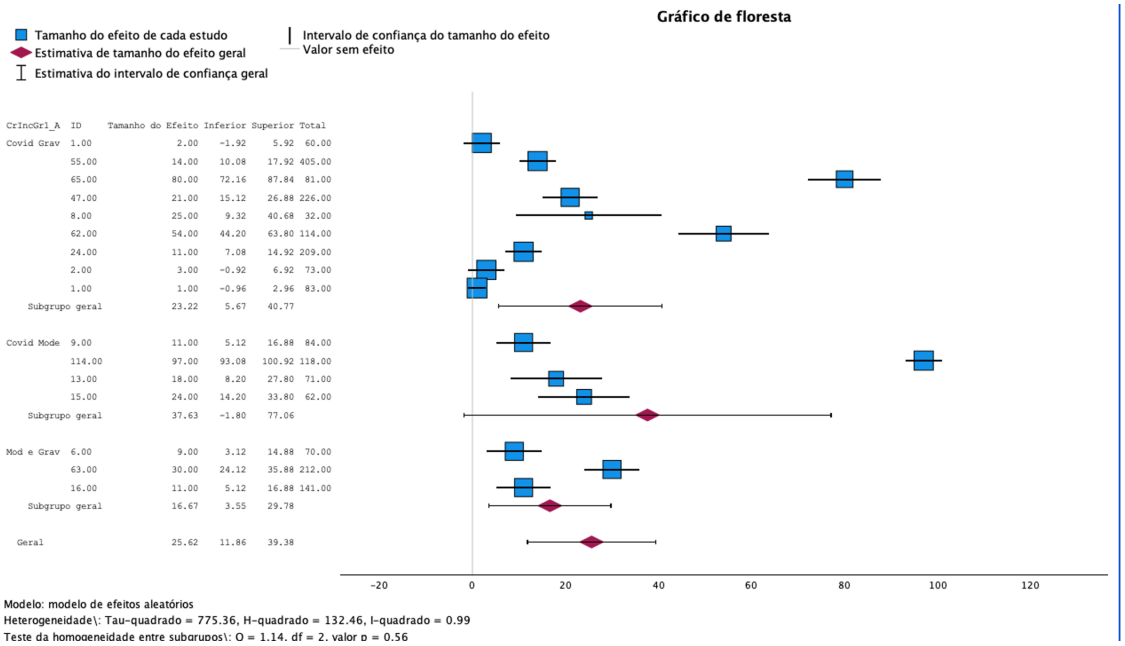


Figura 5.45. Análise de viés de publicação dos estudos primários que avaliaram alterações pulmonares fibróticas em tomografia de tórax aos 6 meses. (Fonte: Próprio autor, SPSS)



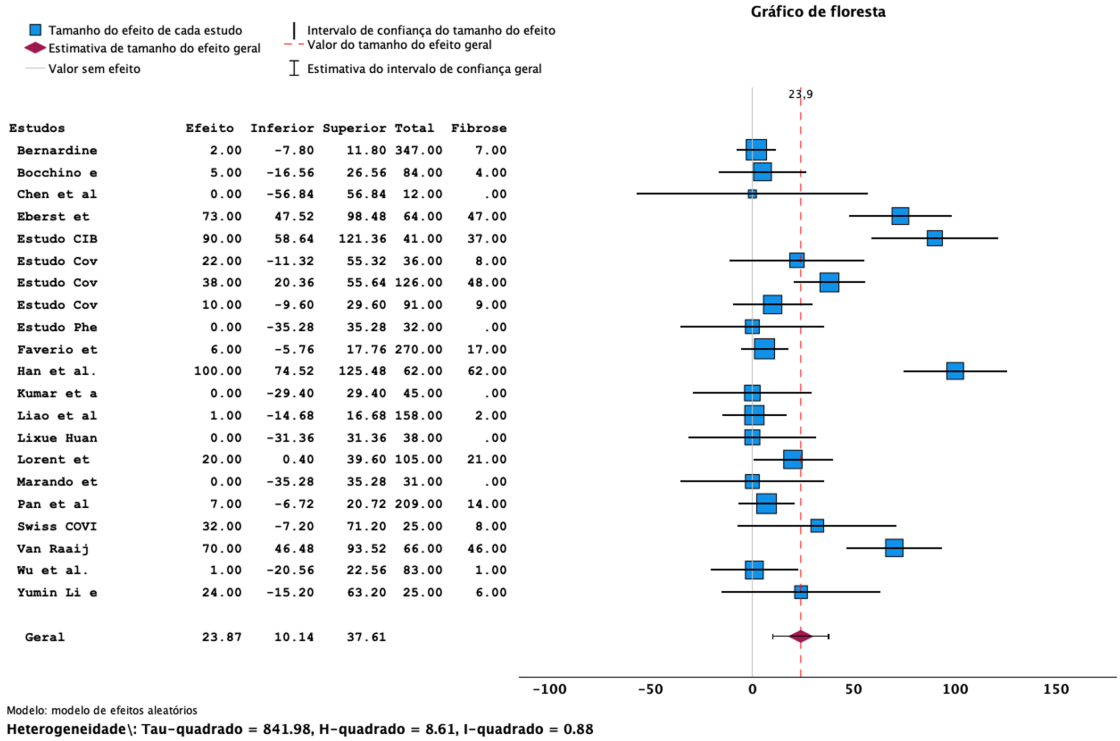
(a)

Figura 5.46. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de achados alterações pulmonares fibróticas em tomografia tórax 6 meses após covid 19 categorizados pela gravidade da doença aguda. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Aos 12 meses pós-covid, a estimativa combinada resultante da metanálise da prevalência de alterações fibróticas na tomografia de tórax foi de 24% (IC de 95% 10–37,6%), com heterogeneidade estatística alta ($I^2 = 88\%$, $p < 0{,}001$, Figura 5.47). Foram incluídos 21 estudos. Este resultado foi semelhante ao resultado da análise descritiva como foi apresentado na Tabela 5.20 (Prevalência média: 26,8% [IC de 95% 11-43%]).

A análise de viés de publicação para esse desfecho através do *funnel plot* e regressão de Egger (Figuras 5.48 e 5.47a) não demonstrou assimetria significativa (Egger $p = 0{,}702$), inferindo não haver viés de publicação digno de nota. O método de análise *Trim-and-Fill* não sinalizou a necessidade de imputação de outros estudos ao conjunto amostral (Figura 5.47b).

A Figura 5.49 demonstra o *florest plot* da metanálise da prevalência de alterações tomográficas sugestivas de fibrose pulmonar categorizada pela gravidade da doença. Observa-se que a prevalência combinada estimada de participantes com lesões tomográficas residuais sugestivas de fibrose aos 12 meses foi maior no grupo cuja fase aguda da covid 19 foi grave ou crítica (28,3%, [IC de 95% 8,2–48%]). Enquanto que o grupo de participantes cuja fase aguda da covid 19 foi moderada apresentou estimativa combinada de 6% (IC de 95% 0–16%). No entanto, o teste de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e presença de lesões sugestivas de fibrose pulmonar na tomografia de tórax aos 12 meses pós-covid 19 não demonstrou correlação estatisticamente significativa ($\rho_s = 0,112$; $p = 0{,}691$), ver Figura 5.51.



Estudos	Efeito	Inferior	Superior	Total	Fibrose
Bernardine	2.00	-7.80	11.80	347.00	7.00
Bocchino e	5.00	-16.56	26.56	84.00	4.00
Chen et al	0.00	-56.84	56.84	12.00	.00
Eberst et	73.00	47.52	98.48	64.00	47.00
Estudo CIB	90.00	58.64	121.36	41.00	37.00
Estudo Cov	22.00	-11.32	55.32	36.00	8.00
Estudo Cov	38.00	20.36	55.64	126.00	48.00
Estudo Cov	10.00	-9.60	29.60	91.00	9.00
Estudo Phe	0.00	-35.28	35.28	32.00	.00
Faverio et	6.00	-5.76	17.76	270.00	17.00
Han et al.	100.00	74.52	125.48	62.00	62.00
Kumar et a	0.00	-29.40	29.40	45.00	.00
Liao et al	1.00	-14.68	16.68	158.00	2.00
Lixue Huan	0.00	-31.36	31.36	38.00	.00
Lorent et	20.00	0.40	39.60	105.00	21.00
Marando et	0.00	-35.28	35.28	31.00	.00
Pan et al	7.00	-6.72	20.72	209.00	14.00
Swiss COVI	32.00	-7.20	71.20	25.00	8.00
Van Raaij	70.00	46.48	93.52	66.00	46.00
Wu et al.	1.00	-20.56	22.56	83.00	1.00
Yumin Li e	24.00	-15.20	63.20	25.00	6.00
Geral	23.87	10.14	37.61		

(a)

Estimativas do tamanho do efeito

	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Geral	23.872	7.0087	3.406	<.001	10.136	37.609

Teste baseado na regressão de Egger[a]

Parâmetro	Coeficiente	Erro Padrão	t	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
(Intercepto)	17.100	18.8231	.908	.375	-22.297	56.498
SE[b]	.531	1.3651	.389	.702	-2.326	3.388

a. Metarregressão de efeitos aleatórios

b. Erro padrão de tamanho do efeito

Estimativas de tamanho do efeito para a análise Trim-and-Fill

	Número	Tamanho do Efeito	Erro Padrão	Z	Sig. (2 extremidades)	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Observado	21	23.872	7.0087	3.406	<.001	10.136	37.609
Observado + Imputado[a]	21	23.872	7.0087	3.406	<.001	10.136	37.609

a. Número de estudos imputados: 0

(b)

Figura 5.47. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de lesões fibróticas (faveolamento, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração) em TC de tórax 12 meses após covid 19. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

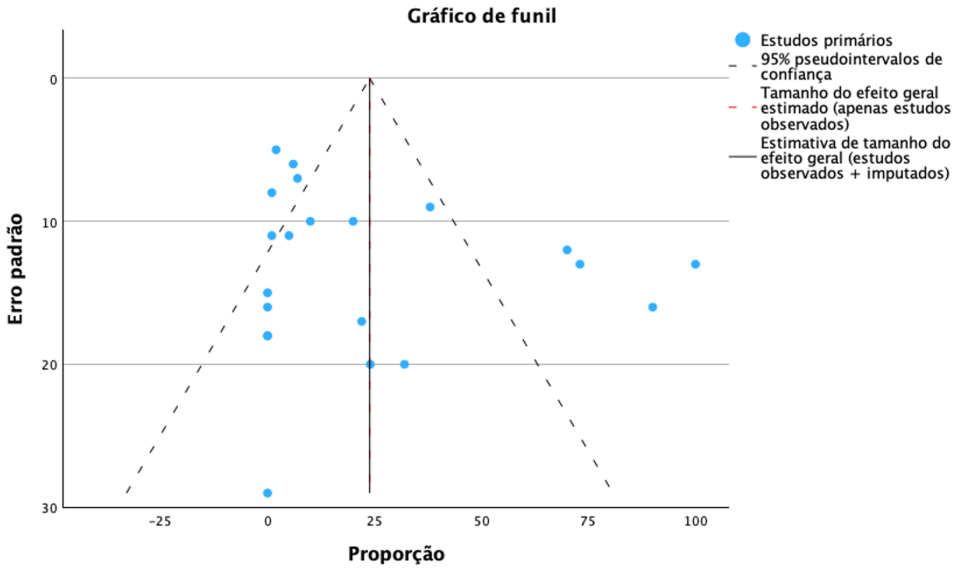
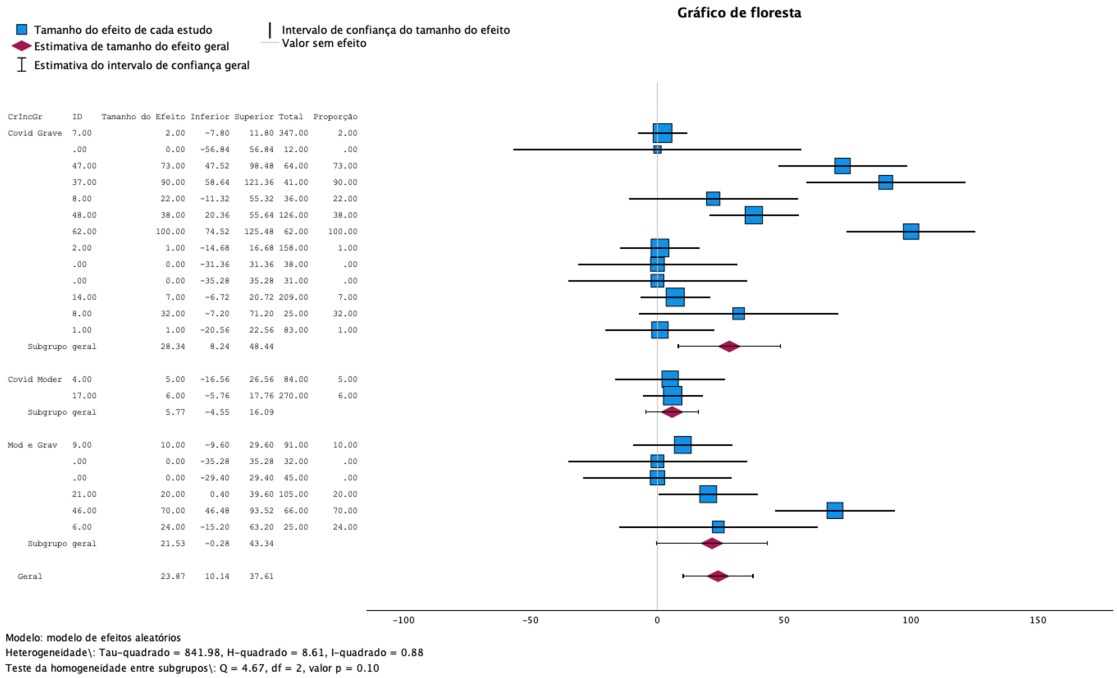


Figura 5.48. Análise de viés de publicação dos estudos primários que avaliaram alterações pulmonares fibróticas em tomografia de tórax aos 12 meses. (Fonte: Próprio autor, SPSS)



CrIncGr	ID	Tamanho do Efeito	Inferior	Superior	Total	Proporção
Covid Grave	7.00	2.00	-7.80	11.80	347.00	2.00
	.00	0.00	-56.84	56.84	12.00	.00
	47.00	73.00	47.52	98.48	64.00	73.00
	37.00	90.00	58.64	121.36	41.00	90.00
	8.00	22.00	-11.32	55.32	36.00	22.00
	48.00	38.00	20.36	55.64	126.00	38.00
	62.00	100.00	74.52	125.48	62.00	100.00
	2.00	1.00	-14.68	16.68	158.00	1.00
	.00	0.00	-31.36	31.36	38.00	.00
	.00	0.00	-35.28	35.28	31.00	.00
	14.00	7.00	-6.72	20.72	209.00	7.00
	8.00	32.00	-7.20	71.20	25.00	32.00
	1.00	1.00	-20.56	22.56	83.00	1.00
Subgrupo geral		28.34	8.24	48.44		
Covid Moder	4.00	5.00	-16.56	26.56	84.00	5.00
	17.00	6.00	-5.76	17.76	270.00	6.00
Subgrupo geral		5.77	-4.55	16.09		
Mod e Grav	9.00	10.00	-9.60	29.60	91.00	10.00
	.00	0.00	-35.28	35.28	32.00	.00
	.00	0.00	-29.40	29.40	45.00	.00
	21.00	20.00	0.40	39.60	105.00	20.00
	46.00	70.00	46.48	93.52	66.00	70.00
	6.00	24.00	-15.20	63.20	25.00	24.00
Subgrupo geral		21.53	-0.28	43.34		
Geral		23.87	10.14	37.61		

Figura 5.49. Gráfico de floresta apresentando estimativa combinada em metanálise da prevalência de achados alterações pulmonares fibróticas em tomografia tórax 12 meses após covid 19 categorizados pela gravidade da doença aguda. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

5.3 Correlação entre as variáveis

Verificou-se a relação entre uma variável independente qualitativa ordinal (gravidade da fase aguda).[21]) e uma variável dependente quantitativa (frequência de alterações pulmonares 3, 6 ou 12 meses após a covid 19). Para isso, realizou-se correlação não paramétrica pelo teste de correlação de Spearman, pois contempla variáveis ordinais. Este teste foi escolhido em detrimento da regressão logística simples, pois o objetivo não era estimar relação de causa e efeito entre as variáveis. Aliás, esta é uma limitação do desenho de pesquisa observacional, categoria a que pertencem os estudos primários que compõem a amostra desta revisão sistemática. Também avaliou-se a correlação interna entre as prevalências de alterações pulmonares em cada marco temporal. Apesar de classificadas como variáveis quantitativas, as prevalências nem sempre se distribuíram num padrão normal em cada subgrupo e, em alguns casos, os subgrupos correlacionáveis continham 5 ou menos ocorrências (premissas para o teste paramétrico de Pearson).

A hipótese nula do teste de Spearman assume que a correlação ρ_s entre duas variáveis é estatisticamente igual a zero. Assume que, em uma determinada amostra, não existe associação entre o fator de risco e o desfecho. Para essa revisão sistemática, desenvolver quadro agudo moderado ou mais intenso de covid 19 é o fator de risco. Os desfechos são: (A) apresentar lesão pulmonar persistente no exame tomográfico após 3, 6 ou 12 meses; (B) apresentar lesão pulmonar indicativa de fibrose ao estudo tomográfico após 3, 6 ou 12 meses; (C) apresentar redução na capacidade pulmonar em teste de função pulmonar (DLco).

- Variável independente (x): Fator de risco "Gravidade da covid 19 aguda" (moderada ou grave/crítica).
- Variável dependente (y^1): Desfecho "Prevalência média de lesão pulmonar persistente no exame tomográfico".
- Variável dependente (y^2): Desfecho "Prevalência média de lesão pulmonar indicativa de fibrose no exame tomográfico".
- Variável dependente (y^3): Desfecho "prevalência média de redução na capacidade funcional pulmonar aferida por DLco".

[21] Categoria covid 19 aguda moderada: participantes que foram internados em unidade hospitalar por apresentar febre, sintomas respiratórios e achados de imagem indicando pneumonia relacionados ao *sars-cov 2*. Categoria covid 19 aguda grave: participantes graves e críticos, com sinais de síndrome da angústia respiratória aguda, infiltrado pulmonar de rápida progressão, ou mais graves (ver Tabela 5.5).

Hipóteses (A):
H_0: As variáveis possuem correlação ρ_s estatisticamente igual a zero, logo não há associação significativa entre o fator de risco e o desfecho.
H_1: A gravidade da fase aguda da pneumonia por *sars-cov 2* está associada ao surgimento/ desenvolvimento de alterações tomográficas persistentes no parênquima pulmonar 3, 6 e 12 meses após a fase aguda.

Hipóteses (B):
H_0: As variáveis possuem correlação ρ_s estatisticamente igual a zero, logo não há associação significativa entre o fator de risco e o desfecho.
H_1: A gravidade da fase aguda da pneumonia por *sars-cov 2* está associada ao surgimento/ desenvolvimento de alterações tomográficas indicativas de fibrose no parênquima pulmonar 3, 6 e 12 meses após a fase aguda.

Hipóteses (C):
H_0: Não há correlação significativa ρ_s entre o fator de risco (gravidade) e o desfecho.
H_1: Pneumonia moderada ou grave/crítica por *sars-cov 2* é fator de risco para o surgimento/ desenvolvimento de alterações persistentes no teste de função pulmonar (DLco), pois há correlação estatisticamente significativa entre essas variáveis.

A Tabela 5.21 resume os dados apresentados no Apêndice E. Nele apresentou-se visão geral das anormalidades pulmonares encontradas nos estudos primários. Os dados foram utilizados para o cálculo do coeficiente de correlação de Spearman, cujo resultado serão apresentados em sequência.

Tabela 5.21. Contagem dos resultados dos TFP e TC em função da gravidade da doença aguda. Distribuição de frequência de resultados dos testes de função pulmonar e tomografias aferidos na amostra de 44 estudos primários, categorizados por período de análise e gravidade da fase aguda da covid 19

	3 meses							
	Função pulmonar				Tomografia			
Gravidade	TFP		DLco		Lesões		Fibrose	
	Pres.	Aus.	Pres.	Aus.	Pres.	Aus.	Pres.	Aus.
Moderada	80	207	80	207	447	97	31	513
Ambos	284	432	284	432	720	533	169	1084
Grave	435	371	372	434	1341	822	597	1566
TOTAL	799	1010	736	1073	2508	1452	797	3163

	6 meses							
	Função pulmonar				Tomografia			
Gravidade	TFP		DLco		Lesões		Fibrose	
	Pres.	Aus.	Pres.	Aus.	Pres.	Aus.	Pres.	Aus.
Moderada	159	385	159	385	231	145	151	225
Ambos	5	3	5	3	281	142	85	338
Grave	469	706	428	686	717	620	265	1072
TOTAL	633	1094	592	1074	1229	907	501	1635

	12 meses							
	Função pulmonar				Tomografia			
Gravidade	TFP		DLco		Lesões		Fibrose	
	Pres.	Aus.	Pres.	Aus.	Pres.	Aus.	Pres.	Aus.
Moderada	129	158	129	158	184	170	21	333
Ambos	79	255	79	253	214	150	82	282
Grave	333	404	299	388	448	784	234	998
TOTAL	541	817	507	799	846	1104	337	1613

Legenda - TFP: ocorrências agrupadas de todos os testes de função pulmonar aferidos; DLco: apenas as ocorrências de DLco (teste de função pulmonar que mede a capacidade dos pulmões de transferir monóxido de carbono do ar inspirado para os glóbulos vermelhos nos capilares pulmonares); Fibrose: apenas ocorrências de lesões tomográficas fortemente associadas a fibrose pulmonar (faveolamento, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração); Lesões: todas as TC onde ocorreram algum tipo de lesões persistente no parênquima pulmonar; Pres.: presente; Aus.: ausente.

5.3.1 Correlação entre gravidade da covid 19 aguda e persistência de lesões pulmonares

Com relação à gravidade da fase aguda da covid 19 e a redução na função pulmonar (ver Tabela 5.50), o teste de correlação de Spearman mostrou:

- Correlação positiva moderada com a presença de alterações inespecíficas nos testes de função pulmonar aos 3 meses (coef. de correlação de Spearman $\rho_s = 0{,}565$; p = 0,018).
- Correlação positiva forte entre a redução da função pulmonar, especificamente na capacidade de difusão (DLco), aos 3 meses (coef. de correlação de Spearman $\rho_s = 0{,}660$; p = 0,003).
- Não houve correlação entre a gravidade da fase aguda e presença de alterações nos testes de função pulmonar gerais ou no DLco no 6º ou 12º mês do diagnóstico de covid 19.

	DLco (3)	DLco (6)	DLco (12)	Gravidade	TFP (3)	TFP (6)	TFP (12)
DLco (3)	1 . 18						
DLco (6)	ρs = 1,000** . N = 4	1 . 12					
DLco (12)	ρs = 0,733* p = 0,025 N = 9	ρs = 0,893** p = 0,007 N = 7	1 . 15				
Gravidade	ρs = 0,660** p = 0,003 N = 18	0,092 0,776 12	0,25 0,369 15	1 . 44			
TFP (3)	ρs = 0,752** p = 0 N = 17	0,8 0,2 4	0,452 0,26 8	ρs = 0,565* p = 0,018 N = 17	1 . 17		
TFP (6)	ρs = 1,000** . N = 4	ρs = 0,993** p = 0 N = 12	ρs = 0,857* p = 0,014 7	0,108 0,725 13	0,8 0,2 4	1 . 13	
TFP (12)	ρs = 0,733* p = 0,025 N = 9	ρs = 0,857* p = 0,014 N = 7	ρs = 0,879** p = 0 15	0,33 0,23 15	0,69 0,058 8	ρs = 0,893** p = 0,007 N = 7	1 . 15

Figura 5.50. Correlações: Gravidade e função pulmonar. Correlações de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e a redução na função pulmonar.(* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades). ** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades). ρ_s = coeficiente de correlação de Spearman; p = nível de significância; N = tamanho da amostra) (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Com relação à gravidade da fase aguda da covid 19 e a presença de alterações na tomografia de tórax (ver Tabela 5.51), o teste de correlação de Spearman mostrou:

- Correlação positiva moderada com a presença de lesões fibróticas (faveolamento, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração) na TC de tórax aos 3 meses (coef. de correlação de Spearman ρ_s = 0,510; p = 0,011).
- Correlação positiva moderada entre a presença especificamente de faveolamento pulmonar aos 3 meses e a gravidade da fase aguda (coef. de correlação de Spearman ρ_s = 0,661; p = 0,019).
- Não houve correlação entre a gravidade da fase aguda e persistência de alterações tomográficas de qualquer natureza nos 3, 6 ou 12 meses do diagnóstico.

	TC (3)	TC (6)	TC (12)	Gravidade	FIBRO (3)	FIBRO (6)	FIBRO (12)
TC (3)	1 . 32						
TC (6)	0,095 0,823 8	1 . 16					
TC (12)	0,347 0,245 13	,700* p = 0,036 9	1 . 19				
Gravidade	-0,014 0,94 32	0,061 0,823 16	0,205 0,399 19	1 . 44			
FIBRO (3)	0,015 0,945 24	0,571 0,18 7	0,552 0,098 10	,510* p = 0,011 24	1 . 24		
FIBRO (6)	-0,214 0,61 8	0,427 0,128 14	0,643 0,086 8	-0,169 0,531 16	,833* p = 0,01 8	1 . 16	
FIBRO (12)	0,323 0,332 11	0,679 0,094 7	,590* p = 0,026 14	0,112 0,691 15	,952** p = 0 10	,821* p = 0,023 7	1 . 15

Figura 5.51. Correlações: Gravidade e Tomografia. Correlações de Spearman entre gravidade da fase aguda da covid 19 e a presença de alterações na tomografia de tórax. (* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades). ** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades). ρ_s = coeficiente de correlação de Spearman; p = nível de significância; N = tamanho da amostra) (Fonte: Próprio autor, SPSS)

5.3.2 Correlação entre redução na difusão pulmonar persistente ao longo dos meses

Com relação à redução na capacidade de difusão pulmonar (DLco), o teste de correlação de Spearman mostrou (ver Tabela 5.50):

- Correlação positiva muito forte entre redução na capacidade de difusão pulmonar (DLco) aos 3 meses e sua persistência aos 6 meses (coef. de correlação de Spearman $\rho_s = 1$; $p < 0,000$).
- Correlação positiva forte entre redução na capacidade de difusão pulmonar (DLco) aos 3 meses e sua persistência aos 12 meses (coef. de correlação de Spearman ρ_s = 0,733; p = 0,025).
- Correlação positiva forte entre redução na capacidade de difusão pulmonar (DLco) aos 6 meses e sua persistência aos 12 meses (coef. de correlação de Spearman ρ_s = 0,893; p = 0,007).

	DLco (3)	DLco (6)	DLco (12)	TFP (3)	TFP (6)	TFP (12)
DLco (3)	1 . 18					
DLco (6)	ρs =1,000** . N = 4	1 . 12				
DLco (12)	ρs = 0,733* p = 0,025 N = 9	ρs = 0,893** p = 0,007 N = 7	1 . 15			
TFP (3)	ρs = 0,752** p = 0 N = 17	0,8 p = 0,2 4	0,452 p = 0,26 8	1 . 17		
TFP (6)	ρs =1,000** . N = 4	ρs = 0,993** p = 0 N = 12	ρs = 0,857* p = 0,014 N = 7	0,8 0,2 4	1 . 13	
TFP (12)	ρs = 0,733* p = 0,025 N = 9	ρs = 0,857* p = 0,014 N = 7	ρs = 0,879** p = 0 N = 15	0,69 0,058 8	ρs = 0,893** p = 0,007 N = 7	1 . 15

Figura 5.52. Correlações: DLco. Correlações de Spearman a cerca da redução na capacidade de difusão pulmonar (DLco) após a fase aguda da covid 19. (* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades). ** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades). ρ_s = coeficiente de correlação de Spearman; p = nível de significância; N = tamanho da amostra) (Fonte: Próprio autor, SPSS)

5.3.3 Correlação entre persistência de lesões tomográficas ao longo dos meses

Com relação à presença de alterações tomográficas após a fase aguda da covid 19 (ver Tabela 5.53), o teste de correlação de Spearman mostrou:

- Correlação positiva forte entre a presença de alterações tomográficas fibróticas aos 3 meses da covid 19 e sua persistência aos 6 meses (coef. de correlação de Spearman ρ_s = 0,833; p = 0,01).
- Correlação positiva muito forte entre a presença de alterações tomográficas fibróticas aos 3 meses da covid 19 e sua persistência aos 12 meses (coef. de correlação de Spearman ρ_s = 0,952; p < 0,000).
- Correlação positiva forte entre a presença de alterações tomográficas fibróticas aos 6 meses da covid 19 e sua persistência aos 12 meses (coef. de correlação de Spearman ρ_s = 0,821; p = 0,023).
- Correlação positiva forte entre a presença de alterações tomográficas associadas aos 6 meses da covid 19 e sua persistência aos 12 meses (coef. de correlação de Spearman ρ_s = 0,700; p = 0,036).
- Correlação positiva moderada de que a presença de alterações tomográficas aos 12 meses da covid 19 estejam relacionadas a lesões fortemente associadas a fibrose (coef. de correlação de Spearman ρ_s = 0,590; p = 0,026).

	TC (3)	TC (6)	TC (12)	FIBRO (3)	FIBRO (6)	FIBRO (12)
TC (3)	1 . 32					
TC (6)	0,095 p = 0,823 8	1 . 16				
TC (12)	0,347 p = 0,245 13	ρs = 0,700* p = 0,036 N = 9	1 . 19			
FIBRO (3)	0,015 0,945 24	0,571 0,18 7	0,552 0,098 10	1 . 24		
FIBRO (6)	-0,214 0,61 8	0,427 0,128 14	0,643 0,086 8	ρs = 0,833* p = 0,01 N = 8	1 . 16	
FIBRO (12)	0,323 0,332 11	0,679 0,094 7	ρs = 0,590* p = 0,026 N = 14	ρs = 0,952** p = 0 N = 10	ρs = 0,821* p = 0,023 N = 7	1 . 15

Figura 5.53. Correlações: Tomografia e fibrose. Correlações de Spearman sobre persistência de alterações tomográficas após a fase aguda da covid 19. (* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades). ** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades). ρ_s = coeficiente de correlação de Spearman; p = nível de significância; N = tamanho da amostra; FIBRO = presença de lesões fibróticas) (Fonte: Próprio autor, SPSS)

5.3.4 Correlação entre persistência de lesões tomográficas e redução da difusão pulmonar ao longo dos meses

Com relação à presença de alterações tomográficas residuais e redução na DLco esperada (ver Tabela 5.54), o teste de correlação de Spearman mostrou:

- Correlação positiva muito forte entre a redução da função pulmonar, especificamente na capacidade de difusão (DLco), aos 3 meses e a persistência de lesões tomográficas aos 6 meses pós-covid 19 (coef. de correlação de Spearman $\rho_s = 1$; $p < 0,000$).

	TC (3)	TC (6)	TC (12)	DLco (3)	DLco (6)	DLco (12)	FIBRO (3)	FIBRO (6)	FIBRO (12)
TC (3)	1 . 32								
TC (6)	0,095 0,823 8	1 . 16							
TC (12)	0,347 0,245 13	ρs = 0,700* p = 0,036 N = 9	1 . 19						
DLco (3)	0,226 0,367 18	ρs = 1,000** . N = 3	-0,024 0,955 8	1 . 18					
DLco (6)	-0,086 0,872 6	0,6 0,208 6	0,217 0,576 9	ρs = 1,000** . N = 4	1 . 12				
DLco (12)	-0,192 0,572 11	-0,4 0,6 4	-0,011 0,972 13	ρs = 0,733* p = 0,025 N = 9	ρs = 0,893** p = 0,007 N = 7	1 . 15			
FR_FIBRO_3	0,015 0,945 24	0,571 0,18 7	0,552 0,098 10	0,495 0,086 13	0,4 0,6 4	0,214 0,61 8	1 . 24		
FR_FIBRO_6	-0,214 0,61 8	0,427 0,128 14	0,643 0,086 8	0,5 0,667 3	0,143 0,787 6	0,5 0,667 3	ρs = 0,833* p = 0,01 N = 8	1 . 16	
FR_FIBRO_12	0,323 0,332 11	0,679 0,094 7	ρs = 0,590* p = 0,026 N = 14	0,257 0,623 6	0,179 0,702 7	0,083 0,831 9	ρs = 0,952** p = 0 N = 10	ρs = 0,821* p = 0,023 N = 7	1 . 15

Figura 5.54. Correlações: Tomografia e DLco. Correlações de Spearman entre persistência de alterações tomográficas e redução na DLco esperada após a fase aguda da covid 19. (* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades). ** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades). ρ_s = coeficiente de correlação de Spearman; p = nível de significância; N = tamanho da amostra; FIBRO = presença de lesões fibróticas (faveolamento, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração)) (Fonte: Próprio autor, SPSS)

5.4 Taxa de redução das lesões: achado adicional

A taxa de redução (ou aumento) da prevalência das lesões residuais ao longo de um ano após a covid 19 foi calculada. Além disso, verificou-se se a diferença entre as prevalências médias dos desfechos[22] em cada marco temporal (3, 6 e 12 meses) foi estatisticamente significativa. Essas observações sugerem o comportamento temporal das alterações pulmonares causadas pelo *sars-cov 2* no grupo populacional abordado nesta revisão sistemática. Elas contribuem na composição do quadro que representa a história natural da doença.

O teste paramétrico t para amostras pareadas e o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras relacionadas foi utilizado. O Apêndice F contém os resultados dos testes de comparação das proporções médias de alterações pulmonares ao longo do tempo. Nele também estão dispostos comentários sobre a justificativa para escolha das ferramentas estatísticas. Os testes de Wilcoxon (Z) e t-pareado (t) foram selecionados, em detrimento dos testes de Mann-Whithoy e t para amostras independentes, pois estam sendo comparados grupos relacionados. Utilizou-se o resultado do teste de Wilcoxon quando a amostra não apresentou distribuição normal (ver Tabela 5.20). O resumo dos resultados dos testes estão dispostos na Tabela 5.22.

Tabela 5.22. Comparação estatística entres prevalências médias das lesões pulmonares residuais: TC e DLco. Existe diferença significativa entre as prevalências médias de alterações observadas em tomografias e difusão pulmonar ao longo dos meses após covid 19?

	p para Wilcoxon	p para t-pareado	Taxa
TC alterada (3 meses* X 6 meses)	**0,205 (NS)**	0,136 (NS)	$\downarrow 10,5\%$
TC alterada ((3 meses* X 12 meses)	**0,027 (S)**	0,019 (S)	$\downarrow 17,9\%$
TC alterada (6 meses X 12 meses)	0,037 (S)	**0,039 (S)**	$\downarrow 12,6\%$
TC fibrótica (3 meses* X 6 meses*)	**0,104 (NS)**	0,257 (NS)	$\uparrow 2,9\%$
TC fibrótica (3 meses* X 12 meses*)	**0,120 (NS)**	0,195 (NS)	$\uparrow 4,6\%$
TC fibrótica (6 meses* X 12 meses*)	**0,118 (NS)**	0,120 (NS)	$\uparrow 7,6\%$
DLco reduzido (3 meses X 6 meses)	0,136 (NS)	**0,128 (NS)**	$\downarrow 11,5\%$
DLco reduzido (3 meses X 12 meses)	0,006 (S)	$< 0,001$ **(S)**	$\downarrow 17,9\%$
DLco reduzido (6 meses X 12 meses)	0,200 (NS)	**0,272 (NS)**	$\downarrow 2,7\%$

Legenda: * Amostras com distribuição diferente da normal (ver Tabela 5.20); NS - valor de p não significativo; S - valor de p com significância estatística; Taxa: Diferença média entre as medidas. O valor de significância p descrito para os testes é unicaudal (sintótico).

[22]Ferramentas estatísticas foram utilizadas para testar a significância da diferença das prevalências médias dos desfechos "frequência relativa de tomografias alteradas nos estudos primários"; "frequência relativa de lesões tomográficas indicativas de fibrose pulmonar"; e "frequência relativa de redução na capacidade de difusão pulmonar aferida por DLco".

De acordo com os resultados do teste de Wilcoxon, a prevalência aos 3 meses após a covid 19 de alterações tomográficas agrupadas (69%, ep = 4,5) foi semelhante à prevalência desse conjunto de lesões aos 6 meses (62%, ep = 4,9), (Z = 1,26; p = 0,208).

Em média, a prevalência de alterações tomográficas residuais aos 6 meses após a covid 19 (62%, ep = 4,9) foi menor que a prevalência de alterações tomográficas residuais aos 12 meses (54%, ep = 7), t(9) = 1,99; p = 0,039). Logo, os dados apontam para uma redução média de 13% na prevalência de tomografias alteradas aos 12 meses em relação à prevalência aos 6 meses.

O teste de Wilcoxon mostrou que a prevalência de alterações tomográficas residuais aos 3 meses após a covid 19 (69%, ep = 4,5) foi menor a que prevalência de alterações tomográficas residuais aos 12 meses (54%, ep = 7), (Z = -1,92; p sintótico = 0,027). O teste t de Student também mostrou significância na redução da prevalência das alterações tomográficas residuais dos 3 aos 12 meses: t(14) = 2,30; p = 0,019). Assim observou-se redução média de 18% (dp 7,8) na prevalência das alterações tomográficas residuais dos 3 aos 12 meses.

O teste de Wilcoxon mostrou que a prevalência de fibrose pulmonar diagnosticável por tomografia 3 meses após a covid 19 (22,5%, ep = 11,6) foi semelhante à prevalência de fibrose pulmonar aos 6 meses (26%, ep = 7), (Z = 1,26; p = 0,208). Da mesma forma, a prevalência de fibrose pulmonar diagnosticável por tomografia 3 meses após a covid 19 (22,5%, ep = 11,6) foi semelhante à prevalência de fibrose pulmonar aos 12 meses (24%, ep = 7), (Z = 1,17; p = 0,241). A prevalência de fibrose pulmonar diagnosticável por tomografia 6 meses após a covid 19 (26%, ep = 7) foi semelhante à prevalência de fibrose pulmonar aos 12 meses (24%, ep = 7), (Z = -1,18; p = 0,236). Assim, apesar das prevalências médias de alterações tomográficas sugestivas de fibrose indicarem uma tendência de alta, os testes de Wilcoxon demonstraram que não houve diferença significativa para esse desfecho ao longo dos meses.

O teste t de Student demonstrou que, em média, não houve redução significativa da prevalência da disfunção pulmonar aferida por DLco aos 6 meses (38,5%; ep = 6,6) em relação ao mensurado aos 3 meses (43%; ep = 4,4), t(3) = 1,39; p = 0,128). No entanto, houve redução estatisticamente significativa de 18% (dp 2,3) na prevalência de testes de difusão pulmonar alterados dos 12 meses (38%; ep = 4,9) em relação aos de aferidos aos 3 meses (43%; ep = 4,4); t(7) = 5,97; $p < 0{,}001$). Considerando a amostra de estudos pareáveis neste período (N = 8), a proporção média de alterações no DLco aos 3 meses corresponde a 48,8% (ep 5,1) e aos 12 meses corresponde a 30,9% (ep = 6,8) F.8.

A tabela 5.23 resume os resultados da comparação entres prevalências médias das principais lesões pulmonares descritas nas tomografias avaliadas nos estudos primários. Testes para comparação de médias pareadas auxiliaram na avaliação temporal das lesões. No Apêndice F demonstram o comportamento dos dados sobre cada tipo de lesão tomográfica quando submetidos à comparação das médias de suas prevalências.

As análises descritivas da amostra apontaram que atenuação em vidro fosco foi a alteração tomográfica mais frequente em todos os marcos temporais. A estimativa da prevalência média

de vidro fosco aos 6 meses (38%, dp = 5,8) foi 22% menor que a de 3 meses (54%, dp = 4,2); Z = -2,0, p = 0,021. Atenuação em vidro fosco foi 21% menor aos 12 meses (36,5%, dp 5,4) em relação à calculada aos 3 meses (54%, dp = 4,2); Z = 2,4, p = 0,008. Não houve diferença significativa entre a prevalência média de vidro fosco dos 6 aos 12 meses (Z = -1,5, p = 0,068).

A prevalência média de bronquiectasias e bronquiolectasias de tração aumentou em 5,1% dos 3 (21%, dp = 4,1) aos 6 meses(24,6%, dp 6,5); t(6) = -2,7 p = 0,018. Não houve diferença significativa entre a prevalência média dessas lesões dos 6 aos 12 meses; t(7) = 1,7 , p = 0,061.

Houve aumento de 8,3% no espessamento intersticial reticular entre o 6º (24,3%, dp 5) e o 12º mês (36%, dp 6,4); Z = -1,8 , p = 0,068.

Os testes de Wilcoxon ou o teste t pareado (quando apropriado) não demonstraram diferenças significativas entre as médias aferidas ao longo de um ano para a prevalência média dos demais tipos de alterações tomográficas.

Tabela 5.23. Comparação estatística entres prevalências médias das lesões pulmonares descritas nas tomografias. Existe diferença significativa entre as prevalências médias estimadas de lesões específicas observadas em tomografias ao longo dos meses após covid 19?

	p para Wilcoxon	p para t-pareado	Taxa
Vidro fosco (3 meses* X 6 meses)	**0,021 (S)**	0,027 (S)	$\downarrow$ 22%
Vidro fosco (3 meses* X 12 meses)	**0,008 (S)**	0,012 (S)	$\downarrow$ 20,5%
Vidro fosco (6 meses X 12 meses)	**0,068 (NS)**	0,058 (NS)	$\downarrow$ 6%
Consolidação (3* X 6 meses)	**0,200 (NS)**	0,094 (NS)	$\downarrow$ 3%
Consolidação (3* X 12 meses)	**0,054 (NS)**	0,216 (NS)	$\downarrow$ 1,6%
Consolidação (6 x 12 meses)	**0,242 (NS)**	0,408 (NS)	$\downarrow$ 1%
Atelectasia (3 meses X 6 meses)	**0,500 (NS)**	0,364 (NS)	$\uparrow$ 1%
Atelectasia (3 meses X 12 meses)	**0,286 (NS)**	0,378 (NS)	$\downarrow$ 1,3%
Atelectasia (6 meses X 12 meses)	**0,296 (NS)**	0,300 (NS)	$\uparrow$ 4,3%
Bandas Parenquimatosas (3 X 6)	**0,232 (NS)**	0,332 (NS)	$\downarrow$ 2,7%
Bandas Parenquimatosas (3 X 12)	**0,444 (NS)**	0,409 (NS)	$\uparrow$ 2,5%
Bandas Parenquimatosas (6 X 12)	**0,472(NS)**	0,372 (NS)	$\uparrow$ 1,9%
Reticulações (3* X 6 meses)	**0,187 (NS)**	0,300 (NS)	$\downarrow$ 2,1%
Reticulações (3 meses* X 12 meses)	**0,323 (NS)**	0,408 (NS)	$\downarrow$ 1%
Reticulações (6 X 12 meses)	**0,034 (S)**	0,043 (NS)	$\downarrow$ 8,3%
Bronquiectasias de tração(3* X 6*)	0,021 (S)	**0,018 (S)**	$\uparrow$ 5,1%
Bronquiectasias de tração (3* X 12*)	0,129 (NS)	**0,152 (NS)**	$\uparrow$ 3,8%
Bronquiectasias de tração (6* X 12*)	0,064 (NS)	**0,061 (NS)**	$\uparrow$ 6,3%
Faveolamento (3 meses* X 6 meses*)	0,054 (NS)	**0,094 (NS)**	$\uparrow$ 6%
Faveolamento (3 meses* X 12 meses)	**0,054 (NS)**	0,416 (NS)	$\uparrow$ 4%
Faveolamento (6 meses* X 12 meses)	**0,158 (NS)**	0,094 (NS)	$\uparrow$ 6%
Nódulos e Massas (3 X 6 meses)	**0,158 (NS)**	-	$\downarrow$
Nódulos e Massas (3 X 12 meses)	**0,158 (NS)**	-	$\uparrow$
Nódulos e Massas (6 X 12 meses)	**0,327 (NS)**	0,309 (NS)	$\uparrow$ 6,5%
Mosaico (3 meses* X 6 meses*)	0,090 (NS)	**0,197 (NS)**	$\downarrow$ 7%
Mosaico (3 meses* X 12 meses)	0,207 (NS)	**0,196 (NS)**	$\uparrow$ 15,3%
Mosaico (6 meses* X 12 meses)	0,090 (NS)	**0,205 (NS)**	$\uparrow$ 16,7%
ILA (3 X 6 meses)	**0,158 (NS)**	0,035 (S)	$\downarrow$ 4,5%
ILA (3 X 12 meses)	**0,090 (NS)**	0,038 (S)	$\uparrow$ 7%
ILA (6 X 12 meses)	**0,072 (NS)**	0,045 (S)	$\uparrow$ 14,5%

Legenda: * Amostras com distribuição normal (ver Tabela 5.20); NS - valor de p não significativo; S - valor de p com significância estatística; Taxa: Diferença média entre as medidas. O valor de significância p descrito para os testes é unicaudal (sintótico).

6 Análise e Discussão dos resultados

6.1 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos

Análise da qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos na amostra foi realizada através da *Escala de Newcastle-Ottawa* (NOA), buscando avaliar o rigor científico com que os estudos foram conduzidos. De acordo com seus autores [144], a NOA está em fase de validação e por isso ainda não há implicações sobre o grau de evidência científica; mas é de fácil aplicação e amplamente utilizada na literatura.

Os trabalhos foram então julgados quanto a seleção dos grupos de estudo (0-4 pontos); a comparabilidade dos grupos (0-2); e a verificação da exposição (estudos de caso-controle) ou do resultado de interesse (coorte), de zero a três pontos possíveis. Quanto maior a pontuação, melhor a qualidade da pesquisa. Cada estudo é classificado como ruim (0–4 pontos), regular (5–6 pontos) ou bom (7–9 pontos). A Tabela 6.1 apresenta os resultados obtidos após avaliação dos artigos de forma independente por dois pesquisadores (AL e MS).

Dez estudos foram classificados na categoria regular[1]. Os demais obtiveram *score* dentre 7 e 8, considerados de boa qualidade. Nenhum estudo obteve nota máxima nos critérios avaliados. Nenhum estudo foi considerado ruim pelos critérios avaliados.

6.2 Resumo geral dos resultados

44 estudos observacionais primários foram selecionados para compor esta revisão sistemática. Eles foram realizados em dezoito países (Europa, Ásia, África e América), sendo a China e a Itália os países mais representativos (12 estudos na China e 9 na Itália). A maioria dos trabalhos foi publicada no ano de 2022 (18) e 2021 (16). Foram 38 coortes e 6 estudos com delineamento caso-controle; 31 prospectivos e 13 retrospectivos. Cerca de dois terços das pesquisas foram desenvolvidas em unidade de saúde única (30 estudos) e 14 estudos envolveram várias unidades de saúde concomitantemente (multicêntricos).

Radiology (7) e Frontiers in Medicine (6) foram as revistas científicas com maior número

[1]Estudos classificados com qualidade metodológica regular pela Escala Newcastle-Ottawa: Han et al. [78, 76]; Baratella et al. [16]; Farghaly et al. [57]; Huang et al [87]; Zubairi et al [217]; Zhang et al. [209]; Estudo UKILD pós-covid 19 [172, 198, 44, 53]; Yumin Li et al. [107]; Swiss COVID lung study [102]; Chen et al. [34].

Tabela 6.1. Avaliação da qualidade metodológica pela escala de Newcastle-Ottawa para estudos observacionais não randomizados incluídos na revisão.

Estudo	Desenho	Seleção	Comparabilidade	Exposição	Total	Classificação
Han et al.	Caso-Controle	2	1	3	6	Regular
Baratella et al.	Caso-Controle	2	2	2	6	Regular
Bardakci et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Bernardinello e Coconcelli et al.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Bocchino et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Caruso et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Estudo COVID-FIBROTIC	Coorte	3	2	2	7	Boa
Estudo COVID-BioB.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Farghaly et al.	Caso-Controle	3	0	3	6	Regular
Faverio et al.	Coorte	3	2	2	7	Boa
Froidure et al.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Kumar et al.	Coorte	3	2	2	7	Boa
Huang et al.	Caso-Controle	3	0	3	6	Regular
Zubairi et al.	Coorte	3	1	2	6	Regular
Kurysdenis et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Lazar et al.	Caso-Controle	3	2	3	8	Boa
Estudo CovILD.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Zou et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Mostafa et al.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Zhang et al.	Coorte	3	1	2	6	Regular
Nabahati et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Poerio et al.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Polat et al.	Caso-Controle	3	1	3	7	Boa
Wu et al.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Van Raaij et al.	Coorte	3	2	2	7	Boa
Estudo PHENOTYPE	Coorte	3	2	3	8	Boa
Karampitsakos et al.	Coorte	3	2	2	7	Boa
Li et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Zhao et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Russo et al.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Zhou et al.	Coorte	2	2	3	7	Boa
Vural et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Estudo UKILD pós-covid 19	Coorte	2	1	2	5	Regular
Besutti et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Pan et al.	Coorte	3	1	3	7	Boa
Marando et al.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Lorent et al.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Liao et al.	Coorte	2	2	3	7	Boa
Yumin Li et al.	Coorte	3	1	2	6	Regular
Swiss COVID lung study.	Coorte	3	1	1	5	Regular
Lixue Huang et al.	Coorte	3	2	2	7	Boa
Estudo CIBERESUCICOVID	Coorte	3	2	2	7	Boa
Eberst et al.	Coorte	3	2	3	8	Boa
Chen et al.	Coorte	3	1	2	6	Regular

(A qualidade metodológica de cada estudo é classificada como ruim (0–4), regular (5–6) ou boa (7–9) no *score* total.)

de publicações. Dez estudos utilizaram algum *software* de inteligência artificial para auxiliar na identificação e quantificação de lesões tomográficas. Seis *softwares* foram mencionados.

Diferentes diretrizes para manejo da covid 19 foram utilizadas para classificar a gravidade dos doentes na fase aguda. As orientações da Organização Mundial de Saúde (10 estudos), as Diretrizes Chinesas (5 estudos) e a Definição de Berlim para SDRS (2) tiveram maior representatividade. Alguns trabalhos também avaliaram doentes com covid 19 aguda leve e/ou que não necessitaram internação hospitalar. Esses estudos somente foram incluídos detre os selecionados se discriminaram seus dados em subgrupos de gravidade, possibilitando a extração de dados referentes apenas aos doentes com história de covid 19 aguda moderada a crítica.

6.2.1 Características dos participantes:

Um total de 6994 participantes (idade média, 57 ± 8 anos, mediana 59 ± 6 anos; moda em 60 anos) foram incluídos, dos quais 59,3% eram homens. Dados de histórico de tabagismo foram apresentados em 23 estudos, e aproximadamente 70% (dp 4) dos participantes relataram nunca ter fumado. A proporção de participantes que apresentou covid 19 aguda moderada foi de 29,3 ± 28% e o subgrupo de participantes cuja fase aguda foi grave/crítica atingiu uma proporção de 70,7 ± 22%. Sete estudos avaliaram IMC dos participantes descrevendo IMC médio de 25,9 ± 2,4. Onze estudos avaliaram IMC dos participantes descrevendo IMC mediano de 26,7 ± 3. Ambas as medidas de tendência central estão localizadas na categoria de sobrepeso dos critérios da OMS.

38 estudos pesquisaram a história de doenças pregressas à covid 19 em seus participantes, totalizando 6236 pessoas. 24,4% delas não apresentavam doenças prévias. A doença mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica (27,2%), seguida de diabete mellitus (15,7%). 15,7% dos participantes já apresentavam alguma doença pulmonar crônica quando desenvolveram pneumonia por *sars-cov 2*.

Avaliação da qualidade de vida foi realizada em 19 estudos (3878 testes respondidos). A Escala de dispneia modificada do *Medical Research Council(mMRC)* da *American Thoracic Society* foi a mais utilizada (9 estudos). O sintoma de maior frequência relatado no pós-covid foi dispneia, descrito em 62,5% dos testes aos 3 meses, 40% aos 6 meses e 50% aos 12 meses. Ansiedade e/ou depressão grave foram aferidos em 20% dos participantes aos 6 meses. Aos 12 meses do diagnóstico, desnutrição foi contabilizada em 8,3% da população. A ausência de sintomas foi relatada em 12,5% dos testes aos 3 meses, 20% aos 6 meses e 16,6% aos 12 meses.

6.2.2 Sobre função pulmonar:

A função pulmonar foi avaliada em 29 estudos (66%): sendo 1822 testes aos 3 meses, 1727 testes aos 6 meses e 1358 aos 12 meses. Os exames mais frequentemente utilizados foram Teste de caminhada de 6 minutos - T6C (29,5% dos estudos), Espirometria (61,4% dos estudos) e aferição da capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono - DLco (63,6%).

As proporções médias de testes de função pulmonar abaixo do valor de referência foram heterogêneas, com amplos desvios padrão. O T6C alterado apresentou prevalência média de 42% (dp 16,9) aos 3 meses; 17% (dp 4) aos 6 meses; e 29% (dp 9,6) aos 12 meses. Os volumes espirométricos relatados mais frequentemente foram CVF, VEF1 e teste de Tiffeneau. A proporção de testes espirométricos alterados foi de a) CVF: 18% (dp 2,9), aos 3 meses; 17% (dp 4,9), aos 6 meses e 11% (dp 1,9) aos 12 meses; b) VEF1: 15,5% (dp 2,3); 15% (dp 4,9); e 10% (dp 2), 3, 6 e 12 meses respectivamente; c) Teste de Tiffeneau: 18% (dp 4,2); 7,4% (dp 2); e 18% (dp 2,7), 3, 6 e 12 meses respectivamente. Especificamente sobre a função pulmonar aferida por DLco, a análise descritiva apontou que em média 44,7% (dp 4,3) dos exames estavam alterados aos 3 meses: 40,3% (dp 6,5) aos 6 meses e 35% (dp 5,2) aos 12 meses.

Foi realizada metanálise da prevalência de redução da função pulmonar (aferida pela proporção de participantes que apresentou redução maior que 20% na capacidade de difusão do monóxido de carbono) ao longo do primeiro ano após a infecção aguda de covid 19. A estimativa combinada da prevalência de capacidade de difusão prejudicada aos 3 meses, resultante da metanálise, foi de 43,2% (IC de 95% 35–52%), com heterogeneidade estatística moderada (I^2 = 66%, p < 0,001). A estimativa combinada da prevalência de capacidade de difusão prejudicada aos 6 meses, resultante da metanálise, foi de 38,5% (IC de 95% 26–51,5%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 83%, p < 0,001). E a estimativa combinada para os 12 meses, foi de 38,4% (IC de 95% 29–48%), com heterogeneidade estatística moderada (I^2 = 62%, p < 0,001).

Esses valores foram comparados entre si para estimar a evolução temporal das lesões. Não houve variação significativa na diferença entre o 3º e o 6º mês (p = 0,128); e nem no período isolado de 6 aos 12 meses (p= 0,272). No entanto, a redução de 18% na proporção média de testes DLco alterados dos 3 aos 12 meses encontrou significância estatística no teste t-pareado (p < 0,001).

A correlação entre gravidade da doença e presença de redução nos testes de função pulmonar foi positiva aos 3 meses. Isso significa que quanto mais grave a doença aguda, maior o número de testes alterados neste período. A correlação mostrou-se moderada quando o conjunto agrupado de todos os TFP alterados (p = 0,018) foi comparado e forte se observado alteração no DLco isoladamente (p = 0,003). Não houve correlação entre a gravidade da fase aguda e a presença de alterações nos testes de função pulmonar gerais ou no DLco do 6º ao 12º mês do diagnóstico de covid 19.

6.2.3 Sobre o aspecto tomográfico dos pulmões:

Todos os 44 estudos realizaram avaliação pulmonar por tomografia em pelo menos um subgrupo dos participantes, totalizando 5776 indivíduos (82,6% da amostra total) e 8046 tomografias (média simples de 1,4 exames por paciente). 32 estudos avaliaram TC de 3 meses (3960 exames), 19 estudos avaliaram TC de 6 meses (2136 exames) e 21 estudos avaliaram TC de 12 meses (1950 exames). Nas tomografias realizadas aos 3 meses, 2508 estavam alteradas (63%,

proporção simples). As lesões mais observadas foram: atenuação em vidro fosco (53,7%; dp 4,2); bandas parenquimatosas (37%, dp 5,1); opacidades reticulares (28,5%, dp 4,1); bronquiectasias de tração (21%, dp 4,1); atelectasia (9,5%, dp 4,5); e consolidação parenquimatosa (16%, dp 3,4).

Das tomografias de 6 meses, 1229 apresentavam alterações (57,5%, proporção simples). As lesões mais observadas foram: atenuação em vidro fosco (38%, dp 5,8); bandas parenquimatosas (22,5%, dp 3,5); bronquiectasias de tração (19,5%, dp 5,5); opacidades reticulares (24,3%, dp 5); atelectasia (10%, dp 2,8); e consolidação parenquimatosa (5%, dp 1,8). E ao 12 meses, 846 TC apresentavam algum tipo de alteração (43%, proporção simples). As lesões tomográficas mais observadas foram: atenuação em vidro fosco (36,5%, dp 5,4); bandas parenquimatosas (31%, dp 7,2); bronquiectasias de tração (24,6%, dp 6,5); opacidades reticulares (36%, dp 6,4); atelectasia (16,5%, dp 8,2); e consolidação parenquimatosa (6,6%, dp 1,5).

Atenuação em vidro fosco foi a alteração mais frequente. Notando-se redução de 22% no período dos 3 aos 6 meses (p = 0,021) e de 21% dos 3 aos 12 meses (p = 0,008). Não houve diferença significativa entre a prevalência média de vidro fosco dos 6 aos 12 meses (p = 0,068). Esse achado sugere estabilidade das lesões após os 6 meses da covid 19 aguda. A prevalência média de bronquiectasias e bronquiolectasias de tração aumentou em 5,1% dos 3 aos 6 meses (p = 0,018). Não houve diferença significativa entre a prevalência média dessas lesões dos 6 aos 12 meses (p = 0,061). Houve aumento de 8,3% no espessamento intersticial (reticulação) entre o 6º (24,3%, dp 5) e o 12º mês (36%, dp 6,4); Z = -1,8 , p = 0,068.

Não foi encontrada diferença significativa entre as prevalências médias dos demais tipos de alterações tomográficas ao longo de um ano.

A análise descritiva da amostra quanto à presença de alterações tomográficas agrupadas (isto é, independentemente do aspecto das alterações) também foi realizada. Nela observou-se proporção média de exames alterados de 70% (Mín. 20% - Máx. 100%) das TCs aos 3 meses; 57% (Mín. 18% - Máx. 100%) aos 6 meses e 51% (Mín. 7% - Máx. 100%) dos testes aos 12 meses.

Foi realizada metanálise da prevalência média de alterações tomográficas agrupadas ao longo do primeiro ano após a infeção aguda de covid 19. A estimativa combinada da prevalência de lesões tomográficas aos 3 meses, resultante da metanálise, foi de 69% (IC de 95% 60–78%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 86%, p < 0,001). A estimativa combinada da prevalência de alterações tomográficas de algum tipo aos 6 meses, resultante da metanálise, foi de 62% (IC de 95% 52–71,5%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 77%, p < 0,001). A estimativa combinada da prevalência de alterações tomográficas de algum tipo aos 12 meses, resultante da metanálise, foi de 54% (IC de 95% 40–67,5%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 88%, p < 0,001).

Quanto a evolução temporal das lesões tomográficas em geral, apesar da redução nominal, não se observou variação significativa entre períodos de 3 e 6 meses (p = 0,205). No entanto, do

6º ao 12º mês, houve 13% de queda na proporção de tomografias alteradas (p = 0,039). Houve 18% de redução significativa entre o 12º e o 3º mês (p = 027).

Não houve correlação entre a gravidade da fase aguda e a persistência de alterações tomográficas gerais em nenhum marco temporal observado (3 meses [p = 0,94], 6 meses [p = 0,823] e 12 meses [0,399]).

6.2.4 Sobre a suspeita de fibrose pulmonar:

A distribuição dos dados relativos às lesões tomográficas especificamente indicativas de fibrose pulmonar apresentou também grande dispersão dos dados. Nessa categoria foram incluídos faveolamento, bronquiectasia e bronquiolectasia de tração. A análise descritiva apontou que a proporção simples de tomografias que apresentavam algum indicativo de fibrose aos 3 meses foi de 43,2%; aos 6 meses, 34% e aos 12 meses, 26%.

Foi realizada metanálise da prevalência de lesões tomográficas do tipo fibrose pulmonar ao longo do primeiro ano após a infeção aguda de covid 19. A estimativa combinada da prevalência de fibrose pulmonar aos 3 meses resultante foi de 22% (IC de 95% 13–30%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 85%, p < 0,001). A estimativa combinada da prevalência de alterações tomográficas associadas a fibrose pulmonar aos 6 meses, resultante da metanálise, foi de 23% (IC de 95% 10–35%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 87%, p < 0,001). A estimativa combinada da prevalência de alterações tomográficas de algum tipo aos 12 meses, resultante da metanálise, foi de 24% (IC de 95% 10–37,5%), com heterogeneidade estatística alta (I^2 = 88%, p < 0,001).

Não se observou redução significativa da prevalência de lesões tomográficas indicativas de fibrose entre períodos de 3 e 12 meses (p= 0,120) ou de 6 e 12 meses (p= 0,118). Assim, a prevalência média estimada de tomografias sugestivas de fibrose pulmonar foi de 24% (dp 7) um ano após covid 19.

O grupo de participantes com covid 19 aguda grave/crítica esteve fortemente correlacionado à presença de lesões indicativas de fibrose na tomografia de 3 meses($\rho_s = 0,510$; p = 0,011) apenas.

6.2.5 Estimativa de efeito: prevalência combinada por metanálise das alterações tomográficas agrupadas.

A prevalência de lesão residual no parênquima pulmonar foi definida como a relação entre o número de tomografias que apresentou alguma alteração persistente e o número total de tomografias disponíveis no período de referência. Este cálculo foi realizado para cada marco temporal (3, 6 e 12 meses). As estatísticas descritivas foram resumidas anteriormente (ver Tabela 5.20 e Figura 5.22a). As medidas sumárias resultantes de metanálise estão pormenorizadas na sessão "Metanálise e Influência de viés de publicação" e serão pontuadas a seguir. O grau de certeza

para as inferências foi de 95%.

Estimou-se que a prevalência combinada de lesões residuais na tomografia de 3 meses em participantes pós-covid moderada a crítica foi de 69% (IC de 95% 60–77,6%; $I^2 = 86\%$, $p < 0{,}001$; Egger $p = 0{,}164$). Na amostra, a prevalência variou de 20% [19] a 100% [21, 96, 99, 102, 217]. Foram incluídos dados de 32 estudos, envolvendo 3960 indivíduos. A metanálise estratificada pela gravidade da doença aguda resultou em estimativa combinada de 68,5% (IC de 95% 56–81%) de prevalência no grupo de participantes graves ou críticos; e prevalência de 83%, (IC de 95% 72–94%) no grupo de participantes com quadro agudo moderado.

Aos 6 meses, a prevalência estimada foi de que 62% dos participantes mantinham lesões tomográficas (IC de 95% 52–71,5%; $I^2 = 77\%$, $p < 0{,}001$; Egger $p = 0{,}069$). A prevalência variou de 18% [93] a 80% [34]. A metanálise estratificada pela gravidade da doença aguda resultou em estimativa combinada de 62% (IC de 95% 49–74%) de prevalência no grupo de participantes graves ou críticos; e prevalência de 60%, (IC de 95% 34–86,5%) no grupo de participantes com quadro agudo moderado.

Um ano após quadro de covid 19 moderada a crítica, a estimativa de prevalência combinada de lesões presentes em TC de tórax foi de 54% (IC de 95% 40–67,5%; $I^2 = 88\%$, $p < 0{,}001$; Egger $p = 0{,}066$). A prevalência variou de 7% [19, 21] a 80% [117]. A metanálise estratificada pela gravidade da doença aguda resultou em estimativa combinada de 55,5% (IC de 95% 36–75%) de prevalência no grupo de participantes graves ou críticos; e prevalência de 32%, (IC de 95% 0–95%) no grupo de participantes com quadro agudo moderado.

Em todas as medições, os grupos apresentaram grande dispersão dos dados (variâncias elevadas) e heterogeneidade digna de nota ($I^2 > 50\%$).

6.2.6 Estimativa de efeito: prevalência combinada por metanálise das alterações tomográficas indicativas de fibrose pulmonar.

Também foi calculada a prevalência de lesões indicativas de fibrose pulmonar, de acordo com as definições da Sociedade Fleischner [79]). Esta prevalência foi definida como a relação entre o número de tomografias lesões indicativas de fibrose pulmonar (cistos de faveolamento, bronquiectasias ou bronquiolectasias de tração) e o número total de tomografias disponíveis no período de referência.

A prevalência estimada de alterações tomográficas indicativas de fibrose pulmonar aos 3 meses foi 22% (IC de 95% 13–30%; $I^2 = 85\%$, $p < 0{,}001$; Egger $p = 0{,}927$). A prevalência na amostra variou de 1% [200] a 77% [180]. A metanálise estratificada pela gravidade da doença aguda resultou em estimativa combinada de prevalência de 31% (IC de 95% 18–44%) no grupo de participantes graves ou críticos; e prevalência de 5,6%, (IC de 95% 0–14%) no grupo de participantes com quadro agudo moderado.

Seis meses após o diagnóstico da doença aguda, a prevalência estimada de alterações tomográficas indicativas de fibrose pulmonar foi de 26% (IC de 95% 12-40%; $I^2 = 99\%$, $p < 0{,}001$;

Egger p = 0,471). A prevalência variou de 1% [200] a 97% [28]. A metanálise estratificada pela gravidade da doença aguda resultou em estimativa combinada de 23% (IC de 95% 6–41%) de prevalência no grupo de participantes graves ou críticos; e prevalência de 38%, (IC de 95% 0–77%) no grupo de participantes com quadro agudo moderado.

Um ano após a covid 19 aguda, a prevalência estimada por metanálise de alterações tomográficas indicativas de fibrose pulmonar foi de 24% (IC de 95% 10-38%; $I^2 = 88\%$, $p < 0{,}001$; Egger p = 0,702). A prevalência variou com ocorrências mínimas de 1% [109, 200] e 2% [19] e máximas de 73% [52] e 90% [69]. A metanálise estratificada pela gravidade da doença aguda resultou em estimativa combinada de 28% (IC de 95% 8–48%) de prevalência no grupo de participantes graves ou críticos; e prevalência de 6%, (IC de 95% 0–16%) no grupo de participantes com quadro agudo moderado.

6.2.7 Estimativa de efeito: prevalência combinada por metanálise da difusão pulmonar comprometida.

A medida da capacidade de difusão de monóxido de carbono pelos pulmões (DLco) foi o teste de função pulmonar mais frequentemente utilizado. Foi relatado por 28 estudos (63,6% da amostra total - 44 estudos), abrangendo 1791 pessoas aos 3 meses pós-covid 19; 1667 aos 6 meses e 1306 aos 12 meses.

Como resultado da metanálise, estimou-se que a prevalência de participantes com disfunção na difusão pulmonar aos 3 meses pós-covid foi de 43% (IC de 95% 35–52%; $I^2 = 66\%$, $p < 0{,}001$; Egger p = 0,218). Na amostra, a prevalência variou de 7% [106] e 79% [69]. A metanálise estratificada pela gravidade da doença aguda resultou em estimativa combinada de 50% (IC de 95% 36–63%) de prevalência no grupo de participantes graves ou críticos; e prevalência de 27,5%, (IC de 95% 15-40%) no grupo de participantes com quadro agudo moderado.

Aos 6 meses após internação hospitalar por covid 19 (moderada a crítica), estimou-se por metanálise que 38,5% dos participantes ainda apresentavam deficit na aferição de DLco (IC de 95% 26–51,5%; $I^2 = 83\%$, $p < 0{,}001$; Egger p = 0,325). A menor prevalência observada na amostra foi 7% [93] e o maior 84% [69]. A metanálise estratificada pela gravidade da doença resultou na estimativa combinada de 41% (IC de 95% 26–55%) de prevalência no grupo de participantes graves ou críticos; e prevalência de 32%, (IC de 95% 0-64%) no grupo de participantes com quadro agudo moderado.

Um ano após a covid 19 aguda, estimou-se que a prevalência de participantes com função pulmonar diminuída em virtude de DLco alterada foi de 38% (IC de 95% 29-48%; $I^2 = 62\%$, $p < 0{,}001$; Egger p = 0,419). Na amostra, 11% [52] e 70% [69] foram as prevalências mínimas e máximas relatadas, respectivamente. A metanálise estratificada pela gravidade da doença aguda resultou em estimativa combinada de 43% (IC de 95% 30–56%) de prevalência no grupo de participantes graves ou críticos; e prevalência de 45%, (IC de 95% 33–57%) no grupo de participantes com quadro agudo moderado.

6.2.8 Correlação entre desfechos:

Sobre a relação entre gravidade da fase aguda e a persistência agrupada de lesões tomográficas em geral, os dados da amostra não demonstraram correlação significativa em nenhum dos períodos avaliados (coeficiente de associação de Spearman), 3, 6 ou 12 meses.

Não houve correlação entre gravidade da fase aguda e presença de alterações nos testes gerais de função pulmonar ou no DLco no 6º ou 12º mês do diagnóstico de covid 19.

Houve correlação positiva moderada entre a gravidade da doença aguda e (1) presença de lesões fibróticas na tomografia de 3 meses ($\rho_s = 0,510$; p = 0,011); (2) deficiência na capacidade de difusão pulmonar/DLco aos 3 meses ($\rho_s = 0,660$; p = 0,025).

Houve correlação positiva forte entre a presença de deficiência na capacidade de difusão pulmonar/DLco aos 3 meses e sua persistência aos 12 meses (($\rho_s = 0,733$; p = 0,025). Assim como a persistência de DLco alterado aos 12 meses, dada alteração aos 6 meses ($\rho_s = 0,893$; p = 0,007).

Houve correlação positiva forte entre a presença de alguma alteração na tomografia de 6 meses e sua persistência aos 12 meses ($\rho_s = 0,700$; p = 0,036).

A presença de alterações fibróticas na tomografia de 3 meses (faveolamento, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração) mostrou correlação muito forte com sua persistência aos 6 meses ($\rho_s = 0,833$; p = 0,001) e aos 12 meses ($\rho_s = 0,952$; p < 0,001). Da mesma forma que a persistência de padrão de fibrose pulmonar na TC de 12 meses, se as lesões já estavam presentes aos 6 meses ($\rho_s = 0,821$; p = 0,023).

6.2.9 Respondendo as perguntas de pesquisa

Pergunta 1: **Qual a prevalência de lesão pulmonar residual, caracterizada por TC de tórax não normal ou por redução na DLco, em adultos previamente acometidos por pneumonia por covid 19 moderada a crítica?**

- Prevalência de tomografias alteradas:
  - 69% aos 3 meses (IC de 95% 60–77,6%; $I^2 = 86\%$, p < 0,001).
  - 62% aos 6 meses (IC de 95% 52–71,5%; $I^2 = 77\%$, p < 0,001).
  - 54% aos 12 meses (IC de 95% 40–67,5%; $I^2 = 88\%$, p < 0,001).
- Prevalência de fibrose pulmonar na tomografia:
  - 22% aos 3 meses (IC de 95% 13–30% $I^2 = 85\%$, p < 0,001).
  - 26% aos 6 meses (IC de 95% 12-40%; $I^2 = 99\%$, p < 0,001).
  - 24% aos 12 meses (IC de 95% 10-38%; $I^2 = 88\%$, p < 0,001).
- Prevalência de DLco < 80% do previsto:

- 43% aos 3 meses (IC de 95% 35–52%; $I^2 = 66\%$, p < 0,001).
- 38,5% aos 6 meses (IC de 95% 26–51,5%; $I^2 = 83\%$, p < 0,001).
- 38% aos 12 meses (IC de 95% 29-48%; $I^2 = 62\%$, p < 0,001).

Pergunta 2: **Existe relação entre a gravidade da fase aguda da covid 19 e a persistência de lesões pulmonares?**

Os dados coletados na amostra dessa revisão permitem inferir que existe correlação positiva moderada entre a gravidade da doença aguda e a presença de lesões tomográficas indicativas de fibrose pulmonar ($\rho_s = 0,510$; p = 0,011) e a capacidade de difusão pulmonar reduzida ($\rho_s = 0,660$; p = 0,025) aos 3 meses pós-covid.

Sobre a relação entre gravidade da fase aguda e persistência agrupada de lesões tomográficas em geral, os dados da amostra não demonstraram correlação significativa em nenhum dos períodos avaliados (coeficiente de associação de Spearman), 3, 6 ou 12 meses. Também não houve correlação entre a gravidade da fase aguda e presença de alterações nos testes gerais de função pulmonar ou no DLco no 6º ou 12º mês do diagnóstico de covid 19.

Pergunta 3: **Existe relação entre a prevalência de lesão tomográfica persistente e a prevalência de redução na capacidade de difusão pulmonar?**

- Os dados da amostra nos permitem inferir que existe correlação positiva forte:
  - entre a redução no DLco aos 3 meses e sua persistência aos 12 meses ($\rho_s = 0,733$; p = 0,025).
  - persistência de DLco alterado aos 12 meses, dada alteração aos 6 meses ($\rho_s = 0,893$; p = 0,007).
  - entre a presença de alguma alteração na tomografia de 6 meses e sua persistência aos 12 meses ($\rho_s = 0,700$; p = 0,036).
- Correlação positiva muito forte:
  - entre a presença de alterações fibróticas na tomografia de 3 meses e sua persistência aos 6 meses ($\rho_s = 0,833$; p = 0,001).
  - entre a presença de alterações fibróticas na tomografia de 3 meses e sua persistência aos 12 meses ($\rho_s = 0,952$; p < 0,000).
  - persistência de padrão de fibrose pulmonar na TC de 12 meses, estando as lesões presentes aos 6 meses ($\rho_s = 0,821$; p = 0,023).

6.3 Comparação dos resultados com a literatura disponível

Durante a fase de revisão de literatura, foram identificadas duas revisões sistemáticas com escopo semelhante ao delimitado neste trabalho [100, 22]. Lee et al. (2022) [100] foram publicados em meados de 2022 e incluíram estudos primários até dezembro de 2021. Bocchino et al. (2023) [22] foram publicados um ano mais tarde, incluindo estudos até janeiro de 2023. A presente revisão sistemática incluiu pesquisas publicadas de janeiro de 2020 até janeiro de 2024. Apenas o estudo de Lee et al. (2022) incluiu aferição da função pulmonar em sua análise.

A revisão sistemática de Lee et al. (2022) [100] estimou a prevalência combinada das sequelas pulmonares da covid 19, avaliadas tanto por testes de função pulmonar (incluindo DLco) quanto por tomografia computadorizada de tórax. As imagens tomográficas foram categorizadas em presença de vidro fosco, fibrose ou tomografia normal. O período de avaliação foi de 6 a 12 meses após o diagnóstico agudo. Através de buscas na PubMed, Embase e Cochrane Library, elegeram 22 estudos observacionais. A revisão sistemática conduzida por Bocchino et al. (2023) [22], por sua vez, estimou a prevalência (global e específica) de qualquer tipo de alteração pulmonar residual (fibrótico ou não) da covid 19 na TC de tórax de 1 ano. Pesquisaram as bases de dados PubMed, Web of Science, Embase e Medline e elegeram 14 estudos primários.

Esta revisão sistemática estimou a prevalência agrupada de lesão pulmonar residual visualizada em tomografia de tórax ou em teste de difusão pulmonar. Identificou as alterações tomográficas (fibróticas ou não) mais prevalentes. Também foi descrito o perfil demográfico e clínico de participantes com síndrome pós-covid 19 acompanhados. O período de avaliação foi de 3, 6 e 12 meses, separadamente, após a infecção inicial. Foram incluídas 14 bases de dados nas buscas de pesquisas primárias [2], totalizando 44 estudos primários observacionais.

Em congruência com o relatado na literatura, o teste de função pulmonar mais frequentemente aferido foi o DLco (66,3% dos estudos). Foi mensurado 45% (dp 4,3) de frequência relativa média de DLco alterado aos 3 meses (variando entre 36% a 54%). Houve redução para 40% (dp 6,5) aos 6 meses e para 35% (dp 5,2) aos 12 meses pós-covid. Na análise de subgrupos, o grupo de paciente com covid 19 aguda grave/crítica apresentou correlação forte com a presença de redução na capacidade de difusão pulmonar apenas aos 3 meses (Spearman $\rho_s = 0,510$; p = 0,011).

Para os dados desta presente revisão sistemática, a estimativa combinada (metanálise) da prevalência média de redução na difusão pulmonar foi de 43,2% (IC de 95% 34,6–52%; $I^2 = 66\%$, $p < 0,001$) aos 3 meses, 38,5% (IC de 95% 26–51,5%; $I^2 = 83\%$, $p < 0,001$) aos 6 meses e 38,4% ([IC de 95% 29–48%]; $I^2 = 62\%$, $p < 0,001$) aos 12 meses. O teste de Wilcoxon aplicado na amostra indicou que houve redução estatisticamente significativa da prevalência de função

[2]Foram pesquisadas Embase, BVS (Lilacs), Medline/Pubmed, Scopus (Elsevier), Web of Science, Cochrane e a base Cochrane para estudos sobre covid. A ProQuest Dissertations foi acessada em busca de estudos não publicados. Registros de protocolos foram pesquisados em ISRCTN, ClinicalTrials.gov, ReBEC e EU Clinical Trial Register. Trabalhos não indexados em periódicos formais da literatura científica, literatura cinzenta, foram incluídos na busca através dos dados da University of London e do Google Acadêmico.

pulmonar alterada (DLco) entre o 3º e o 12º mês (18%). Além disso, demonstrou-se forte correlação entre a presença de lesão e sua persistência. Esses números são compatíveis com a proporção conjunta (aos 6 e 12 meses) de 35% (IC de 95% 30–41%) descrita por Lee et al. (2022) [100]. Em ambos trabalhos não houve diferença significativa entre as prevalências médias no período (6 e 12 meses).

Quanto à análise tomográfica, a estimativa combinada (metanálise) da prevalência média de alterações tomográficas gerais encontrada na amostra deste trabalho foi 69% (IC de 95% 60–78%; $I^2 = 86\%$, $p < 0{,}001$), caindo para 62% aos 6 meses (IC de 95% 52–71,5%; $I^2 = 77\%$, $p < 0{,}001$) e 54% (IC de 95% 40–67,5%; $I^2 = 88\%$, $p < 0{,}001$) aos 12 meses. Houve redução de 18% na proporção de tomografias alteradas no final de 1 ano ($p = 0{,}027$). Bocchino et al. (2023) [22] descreveram prevalência combinada de 43,5% (IC 95%: 29,7-58,3%; $I^2 = 94\%$; $p = 0{,}00$) de tomografias alteradas aos 12 meses. Destaque se dá ao alto grau de heterogeneidade das amostras dos dois trabalhos.

Assim como nas revisões anteriores, a alteração tomográfica mais frequente encontrada nesta amostra foi *vidro fosco* 54% (dp 4,2); 38% (dp 5,8) e 36,5% (dp 5,4) aos 3, 6 e 12 meses. Os números foram maiores que os descritos por Lee et al. (2022) [100] (39% [IC de 95% 23–56%] aos 6 meses e 27% [IC de 95% 20–34%] aos 12 meses) e por Bocchino et al. (2023) [22] (23,8% [IC 95% 13-39,4%] aos 12 meses). Lee et al. (2022) [100] também não encontraram redução significativa na prevalência de vidro fosco dos 6 aos 12 meses.

A pesquisa de Bocchino et al. (2023) [22] relatou prevalência de *consolidação do parênquima* (2% [IC 95% 0-9,7%] aos 12 meses) menor que a observada neste trabalho (16% (dp 3,4); 5% (dp 1,8) e 7% (dp 1,5%) das tomografias aos 3, 6 e 12 meses respectivamente).

Outras lesões tomográficas descritas nesta amostra também foram relatadas por Bocchino et al. (2023) [22]. Esses autores descreveram que a prevalência de *nódulos ou massas* foi de 32%, variando de 16,2% a 55,7% aos 12 meses, prevalência semelhante às relatadas nesta pesquisa. Por outro lado, Bocchino et al. descreveram estimativas menores aos 12 meses para *reticulações*, variando de 0,8% a 42,9%; e *Bandas parenquimatosas* 20,6% (IC 95% 5,3%-54,7%) Eles não relataram a presença de *atelectasias* ou perda de volume pulmonar.

Com relação às lesões tomográficas altamente associadas a *fibrose pulmonar*, Bocchino et al. (2023) [22] relataram prevalência agrupada de bronquiectasias igual a 6,3% (IC 95% 3,5-11,3%; $I^2 = 72\%$) aos 12 meses. Estimaram a prevalência de faveolamento em 0,2% (IC 95% 0-4,1%; $I^2 = 58\%$) no período. Lee et al. (2022) [100] relataram prevalência combinada de fibrose pulmonar de 36% (IC 95% 24–47%; $I^2 = 95,1\%$) aos 6 meses e de 26% de fibrose aos 12 meses (IC 95% 11–40%; $I^2 = 97,7\%$). Lee et al. (2022) [100] consideraram indicativos de fibrose pulmonar as seguintes lesões: opacidade reticular, distorção arquitetônica, bronquiectasia de tração e faveolamento. Relataram que a duração do acompanhamento não impactou a prevalência de fibrose pulmonar ($p = 0{,}290$). Relataram ainda que na análise de subgrupo, participantes com covid 19 aguda grave mostraram uma prevalência combinada maior de fibrose pulmonar (36% vs. 18%, $p = 0{,}014$). Em sua amostra, a idade avançada (metarregressão $p = 0{,}002$) e o histórico

de tabagismo (p = 0,034) estavam associados a uma maior prevalência de fibrose pulmonar.

Esta revisão sistemática considerou indicativo de fibrose as seguintes lesões: bronquiectasia, bronquiolectasias de tração e faveolamento. A estimativa da prevalência combinada (metanálise) de fibrose pulmonar foi de 22% (IC 95% 13–30%; $I^2 = 85\%$) aos 3 meses; 23% (IC 95% 10–35%; $I^2 = 87\%$) aos 6 meses e de 24% (IC 95% 10-37,5%; $I^2 = 88\%$). Também não houve diferença significativa na prevalência ao longo do tempo (Wilcoxon p = 0,330). De forma semelhante, na análise por categoria, o grupo de paciente com covid 19 aguda grave/crítica apresentou correlação forte com a presença de lesões fibróticas na tomografia de 3 meses (Spearman ($\rho_s = 0,510$; p = 0,011). E, apesar ds dadoso não demonstrarem correlação direta entre a gravidade da doença e a presença de indicativo de fibrose pulmonar aos 6 (($\rho_s = -0,169$; p = 0,531) e 12 meses (($\rho_s = 0,1129$; p = 0,691), houve correlação muito forte entre a presença dessas lesões na tomografia de 3 meses e sua persistência aos 6 meses (($\rho_s = 0,833$; p = 0,001) e aos 12 meses (($\rho_s = 0,952$; p < 0,000).

Lee et al. (2022) [100] realizaram análises de metarregressão a fim de avaliar os fatores que contribuem para a heterogeneidade entre estudos de sua amostra, como idade, hábito tabágico e gravidade da doença aguda. Identificaram significância estatística apenas quanto a associação de covid 19 aguda crítica e uma maior prevalência de capacidade de difusão prejudicada.

6.4 Limitações do estudo

O estudo apresentou limitações. Por exemplo, não foram considerados os efeitos da variável vacinação contra covid 19 na análise.

Na maioria dos estudos primários, nenhuma tomografia computadorizada de tórax ou exame de função pulmonar estava disponível antes do início do quadro agudo. A falta de exames basais para comparação prejudica a identificação de doença pulmonar subclínica preexistente ou anomalias pulmonares intersticiais precoces.

O desfecho "função pulmonar" foi estudado apenas em participantes que necessitaram de acompanhamento por tomografia de tórax. Este fato pode restringir as conclusões referentes aos testes de função pulmonar a indivíduos com este perfil. Dificultando a extrapolação das informações para a população geral.

Lee et al. (2022) [100] pontuam que as medições de DLco são mais propensas à variabilidade entre diferentes unidades laboratoriais. Esse viés não pôde ser contornado neste trabalho.

Apesar da alta heterogeneidade da amostra selecionada, análises de metarregressão por categorias não foram realizadas. Esta técnica contribuiria para identificar fatores que justifiquem a diversidade entre estudos, aumentando o grau de certeza dos resultados. Bocchino et al. (2023) [22] também descreveram considerável heterogeneidade dos dados de sua amostra. Eles apontam que a diversidade do desenho do estudo, as particularidades nos objetivos e nos critérios de seleção dos participantes podem ser causas importantes na diferença intrínseca da amostra. Mas sugerem cautela na interpretação dos dados, pois os determinantes da heterogeneidade

permanecem desconhecidos.

Entende-se que a heterogeneidade entre os estudos também pode ser atribuída à técnica de leitura das alterações tomográficas, apesar de que maioria dos estudos tenha seguido a nomenclatura desenvolvida pela *Fleischner Society* [79]. Houve diferenças entre os autores na identificação e classificação dos tipos de lesões visualizadas, principalmente alterações intersticiais, assim como na definição de quais dentre elas caracterizariam fibrose pulmonar.

Uma vez que os dados originais coletados pelos estudos primários não estavam disponíveis, não foi possível relacionar diretamente características específicas de cada paciente. Assim, a unidade de análise se restringiu às medidas resumo apresentadas pelos estudos da amostra. Este aspecto é uma limitação à análise cruzada dos dados de subcategorias. Portanto, estudos futuros podem aprofundar as investigações sobre as alterações residuais da covid 19 em relação a características específicas da população acometida.

7 Conclusão

Existem lacunas na história natural da síndrome pós-covid 19. Esta revisão sistemática com metanálise foi proposta visando contribuir com a construção do conhecimento científico sobre a doença. Seu foco foi a sintetização das informações já publicadas a respeito das alterações residuais no parênquima pulmonar de adultos que desenvolveram infecção pulmonar moderada a crítica relacionada ao *sars-cov 2*. Amostra de 44 estudos foi selecionada, totalizando 6994 participantes que realizaram acompanhamento tomográfico de até 1 ano após o quadro agudo. Dados sobre testes de função pulmonar também foram coletados. As janelas temporais analisadas foram 3, 6 e 12 meses. A heterogeneidade dos resultados foi considerada alta, sugerindo cautela na interpretação dos dados. Mas o teste de Egger e a análise Trim-and-Fill não indicaram viés de publicação digno de nota para os desfechos principais.

Este estudo demonstrou, a partir de uma amostra aleatória de quase sete mil adultos, o perfil demográfico de pacientes que desenvolveram síndrome pós-covid. Foi possível observar que essa síndrome acometeu principalmente homens, numa proporção de 1,8 homem/mulher (1,5:1 a 2:1), não tabagistas (70% [dp 4]), com idade mediana de 59 anos (IC95% 53-65), e sobrepeso pelos critérios da OMS. Apesar de um quarto dos participantes (24%) não apresentarem doenças prévias, 27% eram hipertensos, 15% diabéticos e 10,5% relataram doença pulmonar crônica anterior à covid 19. Dispneia, fadiga, desnutrição, ansiedade e depressão foram as principais queixas compiladas pelos testes de qualidade de vida. Essas informações apontam para um grupo populacional com características dignas de nota.

Algumas implicações práticas advêm dessas observações. A princípio, torna-se mais claro o perfil de pessoas que poderia se beneficiar de forma diferenciada de ações preventivas em caso de nova disseminação infecciosa semelhante. Além disso, constituem uma primeira delimitação populacional, norteando estudos futuros que objetivem aprimorar subcategorias de maior risco para covid longo. Por outro lado, num contexto de consultório, diante de paciente com sintomas inespecíficos meses após um quadro de covid 19, esse perfil contribui para reforçar ou enfraquecer a hipótese diagnóstica de síndrome pós-covid, a depender das características do paciente em questão.

Através de metanálise e de outros testes estatísticos foi possível perceber que parcela significativa dos participantes ainda apresenta redução na função pulmonar (38,4% [IC de 95% 29–48%]; $I^2 = 62\%$, $p < 0{,}001$) e tomografia de tórax alterada (54%, ep 14, [IC de 95% 40–67,5%]; $I^2 = 88\%$, $p < 0{,}001$) um ano após o diagnóstico de covid. A taxa média de resolução tomográfica foi de 18% (dp 7,8) dos 3 aos 12 meses, com estabilidade das lesões no

período de 3 a 6 meses. A taxa média de resolução das alterações na capacidade de difusão também foi de 18% (dp 2,3) dos 3 aos 12 meses, persistindo estabilidade das lesões no período de 3 a 6 meses. A persistência de alterações gerais na tomografia aos 12 meses esteve fortemente correlacionada com a presença dessas alterações no exame de 6 meses, independentemente da gravidade da fase aguda.

Atenuação em vidro fosco foi a alteração mais frequente (38% aos 6 meses). Notando-se redução de 22% das lesões no período dos 3 aos 6 meses (p = 0,021) e estabilidade desde então. A prevalência média de bronquiectasias e bronquiolectasias de tração aumentou em 5% dos 3 aos 6 meses (p = 0,018), e então manteve-se estável em 25% até os 12 meses (p = 0,061). Reticulação intersticial não evoluiu até os 6 meses (p = 0,187), e aumentou em 8% entre o 6º e o 12º mês (p = 0,068), permanecendo em 36% nesse período. Não houve diferença significativa entre as prevalências médias dos demais tipos de alterações tomográficas ao longo de um ano. É preciso salientar que essas lesões tomográficas inespecíficas persistentes podem indicar fibrose pulmonar inicial. Assim, pacientes cujos exames permaneceram alterados aos 3 ou 6 meses do diagnóstico poderiam se beneficiar de acompanhamento médico específico com medidas que previnam fibrose ou retardem a evolução do quadro.

O grupo de paciente com covid 19 aguda grave/crítica esteve fortemente correlacionado à presença de lesões indicativas de fibrose na tomografia de 3 meses(($\rho_s = 0,510$; p = 0,011) e à redução nos testes de função pulmonar, em especial à capacidade de difusão (($\rho_s = 0,510$; p = 0,011) no mesmo período. Assim, a gravidade da covid 19 aguda foi associada ao risco de capacidade de difusão prejudicada e fibrose pulmonar nas observações de 3 meses. Mas as alterações persistentes (função/DLco e imagem/fibrose) aos 6 e 12 meses não apresentaram correlação direta com a gravidade do quadro agudo, levantando a hipótese de que outro fator de risco possa estar relacionado à permanência das lesões. Essas informações foram corroboradas pelos resultados dos testes de correlação.

Lesões tomográficas indicativas de fibrose pulmonar, quando observadas nos exames de 3 meses, não demonstraram redução significativa em sua prevalência média estimada até os 12 meses (24%, dp 7). Este fato favorece a hipótese de que uma parte das lesões pulmonares associadas ao *sars-cov 2* seja devido a processo fibrosante real e não apenas à inflamação tecidual de resolução lenta. Além disso, está em congruência com a teoria de que o *sars-cov 2* esteja relacionado à fibrose precoce do tecido respiratório. No entanto, maiores esclarecimentos se fazem necessários, em especial através de estudos com delineamento apropriado para inferir causalidade entre variáveis e estratificação de risco.

Uma das dificuldades encontradas nesta pesquisa foi a ausência de dados individualizados para cada participante dos estudos primários, relacionando suas características demográficas, seus achados tomográficos e testes de função pulmonar. Apesar disso, foi possível apresentar informações que apontam para os subgrupos mais propensos a complicações pulmonares de longo prazo na covid 19. Não é possível prever se, no advento de novas pandemias, os grupos de risco seriam os mesmos. Mas, elas são um ponto de partida que permite planejar estudos inicialmente estratificados, implementados durante e após o combate da fase aguda da nova

doença. A partir das informações aqui relatadas, esse planejamento pode reduzir a perda de dados importantes para esclarecer o comportamento e o aspecto epidemiológico da nova viremia.

Aprofundando esse raciocínio, os resultados desta pesquisa também podem embasar novas tecnologias que facilitem a coleta de dados pertinentes durante o atendimento ao paciente. Isso inclui desde (1) formulação de material didático para conscientização de profissionais da saúde da importância da coleta de dados completa e não enviesada; até a (2) construção de aplicativos e softwares de informática que agilizem o registro de dados e sua manipulação por profissionais da epidemiologia e estatística. Esses avanços tecnológicos estariam em linha com a agenda de informatização dos sistemas de saúde, incluindo o programa Saúde Digital do Ministério da Saúde do Brasil.

A análise dos dados em diferentes marcos temporais realizada nesta revisão sistemática também pode contribuir na formulação de ferramentas de ATS[1]. Para a amostra, tanto as alterações na função pulmonar quanto a presença de lesões tomográficas gerais se mantêm estáveis no período de 3 a 6 meses. Este comportamento dos dados auxilia na formulação de protocolos de boas práticas, que, por sua vez, orientam pacientes e demais agentes de saúde quanto ao tempo de interstício entre exames complementares e o tempo necessário para acompanhamento de pacientes com síndrome pós-covid 19.

Alguns aspectos dos resultados desta pesquisa merecem destaque pela divergência com os relatados até então. Dentre eles, a maior prevalência de pacientes não tabagistas na amostra. Realizar o estudo de prevalência de lesões pulmonares persistentes nos subgrupos de pessoas expostas ou não ao tabaco pode trazer maiores informações. Outro ponto relevante seria investigar possíveis fatores de confusão que podem ter interferido na ponderação dos dados. Um outro aspecto é a ausência de correlação entre a gravidade da covid19 aguda e a persistência de lesões tomográficas gerais agrupadas (fibróticas + não fibrótica) em nenhum marco temporal observado. Novamente, o estudo por subgrupos pode trazer mais luz a esta questão.

Outros desdobramentos desta revisão sistemática são possíveis. Seus resultados podem contribuir e embasar novos trabalhos, além de clarear o conhecimento atual sobre a síndrome pós-covid 19. E assim, tornar-se um elo para a construção de uma resposta cada vez mais assertiva da ciência diante de novos desafios.

[1] Avaliação de Tecnologias em Saúde

Lista de Referências

[1] B. Abbasi, M. Mezeshki-Rad, e et al. Dynamic chest CT evaluation in three cases of 2019 novel coronavirus pneumonia. *Archives of Iranian Medicine*, 23(4):277–280, 2020.

[2] B. Abbasi, M. Pezeshki-Rad, e et al. Temporal changes of lung computed tomography findings pulmonary covid-19 infection. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 53(4):564–570, 2022.

[3] H.M. Abdel-Hamid, H.I. Rizk, e S. Magdy. Occurrence of pulmonary residuals as one of the sequelae of covid-19 and it's predictors among moderate and severe cases. *Indian J Tuberc*, 68(4):450–456, 2021.

[4] P. Abrahamsohn. MOL: Histologia interativa online, 2023. 4ª ed. Disponível em: https://anatpat.unicamp.br/lamresp5.html Acessado em: 11/07/2024.

[5] S. Acharya, A.L.I. Akram, S. Bhattarai, e L. Kodali. Post-covid pulmonary complications in the outpatient setting: are we prepared for the avalanche? *Chest*, 162(4):A2486, 2022.

[6] S. Alilou, M. Zangiabadian, e et al. Radiological findings as predictors of covid-19 lung sequelae: A systematic review and meta-analysis. *Academic Radiology*, 30(12):3076–3085, 2023.

[7] R. J. Allen, B. Guillen-Guio, e et al. Genetic overlap between idiopathic pulmonary fibrosis and covid-19. *European Respiratory Journal*, 60:2103132, 2022.

[8] M. Amjad e S. Natarajan et al. A diagnostic dilemma: Covid-19 infection versus interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 207(1), 2023.

[9] K.M. Antoniou, E. Vasarmidi, e et al. European respiratory society statement on long covid follow-up. *European respiratory journal*, 60(2), 2022.

[10] T. Antony, K.V. Acharya, e et al. A silent march-post covid fibrosis in asymptomatics – a cause for concern? *Indian Journal of Tuberculosis*, 70(2):249–252, 2023.

[11] J.A.B. Araujo-Filho, M.V.Y. Sawamura, e et al. Covid-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis? *J Bras Pneumol.*, 46(2):e20200114, 2020.

[12] F. Arias, A. Chiappe, J.R. Castro, e J. Zagacet. Thin section computed tomography findings and longitudinal variations of the residual pulmonary sequelae after discharge in patients with covid 19: a short-term follow-up study. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 8(12), 2021.

[13] G.T. Axelsson, A.B. Halldorsson, e et al. Respiratory function and CT abnormalities among survivors of covid-19 pneumonia: A nationwide follow-up study. *BMJ (Open Respiratory Research)*, 9(1), 2022.

[14] K.R.S. Azevedo. Medida da capacidade de difusão: estratégias de interpretação. *Pulmão*, 27(1):45–50, 2018.

[15] J. Baddini-Martinez, J. Ferreira, e et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. official document of the brazilian thoracic association based on the GRADE methodology. *Brazilian Journal of Pulmonology*, 46(2), 2020.

[16] E. Baratella, B. Ruaro, e et al. Interstitial lung disease at high resolution CT after sars-cov-2-related acute respiratory distress syndrome according to pulmonary segmental anatomy. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 2021.

[17] P.N.V. Barbosa, A.G.V. Bitencourt, e et al. Chest CT accuracy in the diagnosis of sars-cov-2 infection: initial experience in a cancer center. *Radiologia Brasileira*, 53:211–215, 2020.

[18] M.I. Bardakci, E.N. Ozturk, e et al. Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe covid-19. *J Med Virol*, 93(9):5574–5581, 2021.

[19] N. Bernardinello, E. Cocconcelli, e et al. Predictors of pulmonary sequelae after covid-19 pneumonia: A 12-month follow-up study. *Frontiers in Medicine*, 10, 2023.

[20] G. Besutti, F. Monelli, e et al. Follow-up CT patterns of residual lung abnormalities in severe covid-19 pneumonia survivors: A multicenter retrospective study. *Tomography*, 8:1184–1195, 2022.

[21] M. Bocchino, R. Lieto, e et al. Chest ct-based assessment of 1-year outcomes after moderate covid-19 pneumonia. *Radiology*, 305(2):479–485, 2022.

[22] M. Bocchino, G. Rea, e et al. Chest CT lung abnormalities 1 year after covid 19: A systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 308(1):e230535–e230535, 2023.

[23] K.K. Brown, F.J. Martinez, e et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*, 55:2000085, 2020.

[24] J.Reidy C. Dancey e R. Rowe. *Estatística sem matemática para as ciências da saúde*. Penso, 1ª edição, 2017.

[25] A.O. Campana. Metodologia da investigação científica aplicada à área biomédica: Investigações na área médica. *J. Pneumol*, 25(2):84–93, 1999.

[26] Caroline Caramela. Predicting the progression to chronic fibrosis of lung lesions related to covid-19 infection from chest CT images, 2021. submitted: July 21, 2020.

[27] A. Carfì, R. Bernabei, e et al. Persistent symptoms in patients after acute covid-19. *JAMA*, 324(6):603–605, 2020.

[28] D. Caruso, G. Guido, e et al. Post-acute sequelae of covid-19 pneumonia: Six-month chest CT follow-up. *Radiology*, 301(2):E36–E405, 2021.

[29] C.R.R. Carvalho, R.C. Chate, e et al. Chronic lung lesions in covid-19 survivors: Predictive clinical model. *BMJ Open*, 12:e059110, 2022.

[30] R.T. Castro, L.V. Castillo, e et al. Respiratory function in patients post-infection by covid 19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*, 27(4):328–337, 2021.

[31] A.L. Cervo e P.A. Bervian. *Metodologia científica*. Prentice Hall, 5ª edição, 2002.

[32] R.C. Chate, E.K.U.N. Fonseca, R.B.D. Passos, e et al. Presentation of pulmonary infection on CT in covid-19: initial experience in brazil. *J Bras Pneumol*, 46(2):e20200121, 2020.

[33] N. Chen, M. Zhou, e et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in wuhan, china: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223):507–513, 2020.

[34] Y. Chen, C. Ding, L. Yu, e et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after sars-cov-2 infection. *Tomography*, 19(191), 2021.

[35] H. Choi, X.L. Qi, e et al. Extension of coronavirus disease 2019 on chest CT and implications for chest radiographic interpretation. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2):e200107, 2020.

[36] I. Chérrez-Ojeda, L. Gochicoa-Rangel, e et al. Follow-up of patients after covid-19 pneumonia. pulmonary sequelae. *Revista alergia Mexico*, 67(4):350–369, 2020.

[37] E. Cocconcelli, N. Bernardinello, e et al. Characteristics and prognostic factors of pulmonary fibrosis after covid-19 pneumonia. *Frontiers in Medicine*, 8:823600, 2022. PMID: 35174188; PMCID: PMC8841677.

[38] N. Compagnone, D. Palumbo, e et al. Residual lung damage following ards in covid-19 ICU survivors. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 66(2):223–231, 2022.

[39] Governo da China. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chinese Medical Journal*, 133(9):108701095, 2020. Released by National Health Commission National Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020.

[40] Ministério da Saúde do Brasil. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (covid-19) no brasil pelo ministério da saúde, 2020. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/ Acessado em: 11/07/2024.

[41] Ministério da Saúde do Brasil. Covid no brasil, 2025. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19$_{h}tml/covid - 19_{h}tml.htmlAcessadoem$: 2025/19/02.

[42] J.A. Damani, R. Lakra, e et al. Post covid 19 changes masked a malignancy: invasive mucinous adenocarcinoma. *Chest*, 162(4):A1635–A1636, 2022.

[43] A. Dangis, C. Gieraerts, e et al. Accuracy and reproducibility of low-dose submillisievert chest CT for the diagnosis of covid-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2:e200196, 2020.

[44] Universidade de Leicester. The post-hospitalisation covid-19 study (PHOSP-COVID), 2024. Disponível em: https://www.ohri.ca/programs/clinical-epidemiology/oxford.asp Acessado em: 19/08/2024.

[45] Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia. Métodos diagnósticos em pneumologia – difusão do monóxido de carbono (dlco), 2019. Disponível em: https://sppt.org.br/serie-1-metodos-diagnosticos-em-pneumologia-difusao-do-monoxido-de-carbono-dlco/ Acessado em: 23/04/2024.

[46] Comissão Nacional de Saúde da China. Diagnóstico e tratamento da pneumonia 2019-ncov na china (7ª ed.), 2020. Disponível em: http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtm Acessado em: 25/03/2023.

[47] O. Demircioglu, D. Kocakaya, e et al. New grading system for post covid 19 pulmonary fibrosis based on computed tomography findings. *Medicine (United States)*, 101(35):E30146, 2022.

[48] L. Deng, A. Khan, e et al. Follow-up study of clinical and chest CT scans in confirmed covid-19 patients. *Radiology of Infectious Diseases*, 7(3):106–113, 2020.

[49] T.D. Do, S. Skornitzke, e et al. Covid-19 pneumonia: Prediction of patient outcome by CT based quantitative lung parenchyma analysis combined with laboratory parameters. *PLoS ONE*, 17(7), 2022.

[50] CONITEC/Governo do Brasil. Tecnologias e diretrizes para tratamento e prevenção da covid-19. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/tecnologias-e-diretrizes-para-tratamento-e-prevencao-da-covid-19 Acessado em: 28/06/2024.

[51] S. Doğan, G.S. Güldiken, e et al. Impact of COVID-19 pneumonia on interstitial lung disease: semi-quantitative evaluation with computed tomography. *European Radiology*, 33(7):4758–4766, 2023.

[52] G. Eberst, F. Claudé, L. Laurent, e et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after sars-cov-2 pneumonia. *Annals of Intensive Care*, 12(23), 2022.

[53] O. Elneima, H.J.C. McAuley, e et al. Cohort profile: Post-hospitalisation covid-19 (PHOSP-COVID) study. *International Journal of Epidemiology*, 53(1), 2024.

[54] D. Esendağli, A. Yilmaz, e et al. Post covid syndrome: pulmonary complications. *Turkish journal of medical sciences*, 51(7):3359–3371, 2021.

[55] R.A. Evans, H. McAuley, e et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of covid-19 after hospitalisation (PHOSPCOVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*, 9(11):1275–1287, 2021.

[56] L. Fabbri, S. Moss, F. Khan, e et al. Post-viral parenchymal lung disease following covid-19 and viral pneumonitis hospitalisation: A systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 78(2):191–201, 2023.

[57] S. Farghaly, M. Badedi, e et al. Clinical characteristics and outcomes of post-covid-19 pulmonary fibrosis a case-control study. *Medicine (United States)*, 101(3):E28639, 2022.

[58] L.P.G. Farias, D.G. Strabelli, e et al. Thoracic tomographic manifestations in symptomatic respiratory patients with covid-19. *Radiologia Brasileira*, 53(4), 2020.

[59] P. Faverio, F. Luppi, e et al. Six-month pulmonary impairment after severe covid-19: A prospective, multicentre follow-up study. *Respiration*, 100:1078–1087, 2021.

[60] P. Faverio, F. Luppi, e et al. One-year pulmonary impairment after severe covid-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res*, 23(1):65–65, 2022.

[61] Ministério Público Federal. *Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde*. Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2014.

[62] NICE National Institute for Health e Care Excellence. Covid-19 rapid guideline: managing covid-19 (NG191). *NICE guideline*, 2024. Published: 23 March 2021 - Last updated: 8 May 2024.

[63] NICE National Institute for Health e Care Excellence. Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of covid-19. *NICE guideline*, 2024. Published: 18 December 2020 - Last updated: 25 January 2024.

[64] A. Froidure, A. Mahsouli, e et al. Integrative respiratory follow-up of severe covid-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respiratory Medicine*, 181, 2021.

[65] M.C. Garcia-Hidalgo, J. Gonzalez, e et al. CIBERESUCICOVID: Identificação de perfis de microRNA circulantes associados à função pulmonar e características radiológicas em sobreviventes de SDRA induzida por sars-cov-2. *Emerg Microbes Infect*, 11(1):1537–1549, 2022.

[66] L. Gattinoni, D. Chiumello, e et al. Covid-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*, 46:1099–1102, 2020.

[67] V. Geudens, J. Van Slambrouck, e et al. Covid 19 progression in hospitalized patients using follow up in vivo CT and ex vivo microCT. *Journal of Thoracic Disease*, 15(7):3646–3661, 2023.

[68] N. Goel, N. Goyal, e R.A.J. Kumar. Long covid mimicking interstitial lung disease: a case series. *Age (Years)*, 56(65):53, 2021.

[69] J. González, M. Zuil, I.D. Benítez, e et al. One year overview and follow-up in a post-covid consultation of critically ill patients. *Frontiers in Medicine*, 19, 2022.

[70] P.C. Gottardo e L.G.C. Correia. Protocolo clínico do centro estadual de disseminação de evidências em saúde do covid 19 da SES-PB. *Secretário da Saúde do Estado da Paraíba*, 2020.

[71] B.L. Graham, V. Brusasco, F. Burgos, e et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*, 49(1):1600016, 2018.

[72] B.L. Graham, I. Steenbruggen, M.R. Miller, e et al. Padronização da espirometria atualização de 2019. uma declaração técnica oficial da american thoracic society e da european respiratory society. *Revista Americana de Medicina Respiratória e de Cuidados*, 200:e70–e88.

[73] S.A. Guler, L.Ebner, e et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after covid-19: first results from the national prospective observational swiss covid-19 lung study. *Eur Respir J*, 57(4):e200107, 2021.

[74] N.R. Haddaway, M.J. Page, C.C. Pritchard, e L.A. McGuinness. PRISMA2020: Um pacote r e aplicativo shiny para produzir diagramas de fluxo compatíveis com PRISMA 2020, com interatividade para transparência digital otimizada e open synthesis campbell systematic reviews, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cl2.1230 Acessado em: 20/08/2024.

[75] T. Hajiro, K. Nishimura, e et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Revista Americana de Medicina Respiratória e de Cuidados*, 158(4):1185–9, 1998.

[76] Han, Y. Fan, e et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe covid-19 pneumonia. *Radiology*, 299(1):E177–E186, 2021.

[77] R. Han, L. Huang, e et al. Early clinical and CT manifestations of covid-19 pneumonia. *American Journal of Roentgenology*, 215(2), 2020.

[78] X. Han, Y. Fan, e et al. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1 year follow up CT after severe covid 19. *Radiology*, 301(3):E438–E440, 2021.

[79] D.M. Hansell, A.A. Bankier, e et al. Fleischner society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 246(3):697–722, 2008.

[80] D.M. Hansell, A.A. Bankier, e et al. Fleischner society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 246(3), 2008.

[81] Zubair Hasan, Abhinav Agrawal, e Mangala Narasimhan. Pulmonary sequelae of covid 19. In *Post COVID-19 Complications and Management*, páginas 13–24. Springer, 2022. https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-19-4407-9.

[82] H. Hatabu, G.M. Hunninghake, e et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on ct: a position paper from the fleischner society. *Lancet Respir Med.*, 8(7):726–737, 2020.

[83] B. Heyman, J. Solomon, e et al. Respiratory disease, and treatment/thematic poster session covid 19 as a cause of pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021.

[84] J.P.T. Higgins, J. Thomas, e et al. Manual cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.4. *Cochrane*, 2023. atualizado em agosto de 2023; capítulo 23.

[85] Y. Ho e A. Miethke-Morais. Covid-19: what have we learned? *J Bras Pneumol.*, 46(3):e20200216, 2020.

[86] Z.J. Hu, J. Xu, e et al. Lower circulating interferon-gamma is a risk factor for lung fibrosis in covid-19 patients. *Frontiers in Immunology*, 11, 2020.

[87] J. Huang, R. Lin, e et al. Six month follow up after recovery of covid-19 delta variant survivors via ct-based deep learning. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 10, 2023.

[88] J.L. Huang, Q. Yao, X. Gu, e et al. 1-year outcomes in hospital survivors with covid-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*, 398:747–758, 2021.

[89] Hôpital Européen Marseille. Incidence, risk factors and prognosis of pulmonary fibrosis during severe covid 19 pneumonia, 2023. submitted: July 25, 2021.

[90] L. Rundo I. Castiglioni e et al. AI applications to medical images: From machine learning to deep learning. *Phys Med*, 83:9–24, 2021.

[91] Y. Ishioka, M. Itoga, e et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after sars-cov-2 vaccination: a case series. *Chest*, 162(6):e311–e316, 2022.

[92] J. P. Kanne, B.P. Pequeno, J.H. Chung, e et al. Essentials for radiologists on covid-19: An update—radiology scientific expert panel. *Radiologia*, 296(2):E113–E114, 2020.

[93] T. Karampitsakos, V. Sotiropoulou, M. Katsaras, e et al. Post-covid-19 pulmonary fibrosis and its predictive factors: a prospective studypost-covid-19 interstitial lung disease: Insights from a machine learning radiographic model. *Frontiers in Medicine*, 9, 2023.

[94] F.K. Kommoss, C. Schwab, e et al. The pathology of severe covid-19-related lung damage mechanistic and therapeutic implications. *Dtsch Arztebl Int*, 117:500–506, 2020.

[95] K. Kumar, P. Ratnakumar, P. Ricci, e et al. Recovering from covid-19: lessons learnt from an intensive secondary care follow-up service. *Future Healthcare Journal*, 9(3):335–342, 2022.

[96] K. Kumar, R. Ratnakumar, e et al. Chest CT features and functional correlates of covid-19 at 3 months and 12 months follow-up. *Clin Med (Lond)*, 23(5):467–477, 2023.

[97] E. Kurys-Denis, A. Grzywa-Celińska, e M. Kawa. A comprehensive study of persistent changes on lung computed tomography scans of convalescent patients 3 months after recovery from severe and moderate covid-19 pneumonia. *Polish Archives of Internal Medicine*, 132(5), 2022.

[98] D. Kızılırmak, S. Sarı, e et al. Radiological findings based comparison of functional status in patients who have post-covid lung injury or idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, 23(1):234, 2023. Publisher: Springer.

[99] M. Lazar, E.C. Barbu, e et al. Interstitial lung fibrosis following covid-19 pneumonia. *Diagnostics*, 12(8), 2022.

[100] J.H. Lee, J.J. Yim, e J. Park. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*, 23(1):233, 2022.

[101] P. Lei, B. Fan, e P. Wang. Differential diagnosis for coronavirus disease (covid-19): Beyond radiologic features. *American Journal of Roentgenology*, 215:W1W1, 2020.

[102] A. Lenoir, A. Christec, L. Ebnerc, e et al. Pulmonary recovery 12 months after non-severe and severe covid-19: The prospective swiss covid-19 lung study. *Respiration*, 102:120–133, 2023.

[103] B. Li, X. Li, e et al. Diagnostic value and key features of computed tomography in coronavirus disease 2019. *Emerging Microbes amp; Infections*, 9:787–793, 2020.

[104] P. LI, H. Cai, e et al. Temporal changes in the chest based on findings from imaging in severe patients with novel coronavirus pneumonia. *Molecular Medicine Reports*, 23(6), 2021. Publisher: Spandidos Publications.

[105] Q. Li, X.T. Huang, e et al. CT features of coronavirus disease 2019 (covid-19) with an emphasis on the vascular enlargement pattern. *European respiratory journal*, 2021.

[106] X. Li, C. Shen, e et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res*, 22(1):203–203, 2021.

[107] Y. Li, X. Han, J. Huang, e et al. Follow-up study of pulmonary sequelae in discharged covid-19 patients with diabetes or secondary hyperglycemia. *European Journal of Radiology*, 144:109997, 2021.

[108] Y. Li e L. Xia. Coronavirus disease 2019 (covid-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 214:1280–1286, 2020.

[109] T. Liao, D. Meng, L. Xiong, e et al. Long-term effects of covid-19 on health care workers 1-year post-discharge in wuhan. *Infectious Diseases and Therapy*, 11:145–163, 2022.

[110] C.M.A.O. Lima. Information about the new coronavirus disease (covid-19). *Radiol Bras*, 53:V–VI, 2020.

[111] D. Liu, F. Fu, e et al. Chest CT features of patients with covid 19 pneumonia following hospital discharge. *Current Medical Imaging*, 19(8):900–906, 2023.

[112] J. Liu, H. Yu, e S. Zhang. The indispensable role of chest CT in the detection of coronavirus disease 2019 (covid-19). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47:1638–1639, 2020.

[113] Q. Long, J. Li, e et al. Follow-ups on persistent symptoms and pulmonary function among post-acute covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 8, 2021.

[114] N. Lorent, Y.V. Weygaerde, E. Claeys, e et al. Prospective longitudinal evaluation of hospitalised covid-19 survivors 3 and 12 months after discharge. *ERJ Open Research*, 8(2), 2022.

[115] A.K. Luger, L. Gruber, e et al. Chest CT of lung injury 1 year after covid-19 pneumonia: the covild study. *Radiology*, 304(2):462–470, 2022. Radiology. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35348379; PMCID: PMC8988857.

[116] A. Gholamrezanezhad S. Reddy M. Hosseiny, S. Kooraki e L. Myers. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (covid-19): Lessons from severe acute respiratory syndrome and middle east respiratory syndrome. *American Roentgen Ray Society*, 214:947–1195, 2020.

[117] M. Marando, T. Fusi-Schmidhauser, e et al. 1-year radiological, functional and quality-of-life outcomes in patients with sars-cov-2 pneumonia - a prospective observational study. *Primary Care Respiratory Medicine*, 32(8), 2022.

[118] F. Marchetti, N. Izzi, e et al. Midterm follow up chest CT findings in recovered covid 19 patients with residual symptom. *British Journal of Radiology*, 96(1141), 2023.

[119] D. Marinescu, A. Shah, e et al. Susceptibility loci for fibrotic interstitial lung disease and development of fibrosis 3 months after severe covid 19 infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 205(1), 2022.

[120] M. Marvisi, F. Ferrozzi, e et al. First report on clinical and radiological features of covid-19 pneumonitis in a caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis*, 99:485–488, 2020.

[121] L. McDonald. Healing after covid-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 320(2):L257–L265, 2021.

[122] Mediacorp. Latest covid-19 news and data, 2024. Disponível em: https://infographics.channelnewsasia.com/covid-19/map.html Acessado em: 09/09/2024.

[123] S. Mortazavi, M. Peralta-Venturina, e et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern is a frequent finding in patients with post-acute covid-19 syndrome treated with bilateral orthotopic lung transplantation: current best evidence. *Human Pathology*, 141:90–101, 2023. Publisher: Elsevier.

[124] Y. Mostafa, M.M.M. Khalil, S.N.A. Hegazy, e M.S. Daif. The outcome of pulmonary function tests and high-resolution computed tomography of chest in post-coronavirus disease 2019-confirmed cases after 3 months of recovery. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 72(1):46–57, 2023.

[125] MS/Brasil. Protocolo de manejo clínico da covid-19 na atenção especializada. *Brasil. Ministério da Saúde*, 1ª edição revisada:48, 2014. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência.

[126] A. Mulet, J. Tarrasó, e et al. Biomarkers of fibrosis in patients with covid 19 one year after hospital discharge: A prospective cohort study. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 69(3):321–327, 2023.

[127] R.A. Mustafa, N. Santesso, e et al. The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. *J Clin Epidemiol.*, 66(7):736–742, 2013.

[128] M. Nabahati, S. Ebrahimpour, e et al. Post-covid-19 pulmonary fibrosis and its predictive factors: a prospective study. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 52(1), 2021.

[129] S. Naik, S. Haldar, e et al. Post covid 19 sequelae: A prospective observational study from northern india. *Drug discoveries therapeutics*, 15(5):254–260, 2021. Publisher: International Research and Cooperation Association for BioSocio-Sciences.

[130] R.D.D. Veaux N.R. Sharpe e P.F. Velleman. *Estatística Aplicada: Administração, Economia e Negócios*. Bookman, 1ª edição, 2011.

[131] National Institute of Allergy e Infectious Diseases. Vírus sars-cov-2. National Geographic. Disponível em: https://www.nationalgeographicbrasil.com/photography/2020/03/fotos-de-microscopio-eletronico-mostram-particulas-do-virus-sars-cov-2 Acessado em: 10/05/2024.

[132] Weill Medical College of Cornell University. Post covid 19 hypoxemic respiratory failure residual pathophysiologic outcomes, 2023. Clinical trial registration. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05074875 Submitted: April 6, 2021.

[133] WHO (World Health Organization). Indicador de prevalência de sobrepeso em adultos - Índice de massa corporal (IMC) em adultos, 2024. Disponível em: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index Acessado em: 24/09/2024.

[134] WHO World Health Organization. WHO covid-19 dashboard, 2024. submitted: July 21, 2024, Organização Mundial da Saúde. Doença por coronavírus 2019 (COVID-19) Relatório de situação . https://covid19.who.int/ . (Acessado em 19 de novembro de 2020).

[135] WHO (World Health Organization) e et al. Manejo clínico da infecção respiratória aguda grave (SARI) quando há suspeita de doença covid-19. who/2019-ncov/clinical/2020.4. the 13th of march 2020. *World Health Organization. https://www. who. int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novelcov. pdf*, 2020.

[136] L.L. O'Mahoney, A. Routen, e et al. Prevalence of long-term effects in individuals diagnosed with covid-19: an updated living systematic review. *eClinicalMedicine*, 55:101762, 2023.

[137] M.J. Page, J.E. McKenzie, e et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, page 71, 2021.

[138] F. Pan, L. Yang, B. Liang, e et al. Chest CT patterns from diagnosis to 1 year of follow-up in patients with covid-19. *Radiology*, 302:709–719, 2022.

[139] Y. Pan, H.X., S. Zhou, e et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-ncov): a study of 63 patients in wuhan, china. *European Radiology*, 30(6):3306–3309, 2020.

[140] T. Patel, V. Meena, e et al. High resolution computed tomography findings of pulmonary fibrosis in covid 19 survivors and its association with inflammatory markers: A retrospective study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 16(1):EC05–EC09, 2022.

[141] S. Patil, A. Acharya, e et al. Does follow-up D-dimer level help in predicting oxygenation status, ventilatory support requirement, lung fibrosis, and thromboembolic events in coronavirus disease 2019 pneumonia? a prospective observational study in a tertiary care setting in india. *Ann Afr Med*, 22(3):286–292, 2023-07.

[142] P. Pednekar, K. Amoah, e et al. Case report: bullous lung disease following covid-19. *Frontiers in Medicine*, 8:770778, 2021.

[143] S. Pengfei, X.Lu, C. Xu, W. Sol, e B. Pan. Understanding of covid-19 based on current evidence. *Journal of Medical Virology*, 92(6):548–551, 2020.

[144] J. Peterson, V. Welch, M. Losos, P.J. Tugwell, e Ottawa Hospital Research Institute. The newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2011. Disponível em: https://www.ohri.ca/programs/clinical-epidemiology/oxford.asp Acessado em: 03/05/2023.

[145] R.F. Plata, S.L.H. Iglesias, e et al. Risk of pulmonary fibrosis and persistent symptoms post-covid-19 in a cohort of outpatient health workers. *Viruses*, 14(9):1843, 2022.

[146] A. Poerio, E. Carlicchi, e et al. Evolution of covid-19 pulmonary fibrosis–like residual changes over time — longitudinal chest CT up to 9 months after disease onset: a single-center case series. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 4(1), 2022.

[147] G. Polat, Ö. Özdemir, e et al. Factors affecting the risk of interstitial lung disease development in hospitalized patients with covid 19 pneumonia. *Respir Care*, 67(10):1272–1281, 2022.

[148] The ERS Global Lung Function Initiative; S.S. Quanjer, T.J. Cole, X. Baur, e et al. Valores de referência multiétnicos para espirometria na faixa etária de 3 a 95 anos: equações globais de função pulmonar de 2012. *European Respiratory Journal*, 40:1324–1343, 2012.

[149] G. Raghu, H.R. Collard, e et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(3):788–824, 2011.

[150] ARDS Definition Task Force: V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, e et al. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition. *JAMA*, 307(23):2526–2533, 2012.

[151] C.A. Raptis, M.M. Hammer, e et al. Chest CT and coronavirus disease (covid-19): A critical review of the literature to date. *AJR Am J Roentgenol*, 215:839–842, 2020.

[152] Rebrats. Diretrizes metodológicas - elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. *Brasil. Ministério da Saúde*, 1:132, 2014. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde.

[153] G.D. Rubin, C.J. Ryerson, e et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleichner society. *Radiology*, 296:172–180, 2020.

[154] G. Russo, N. Flor, e et al. Six-month pulmonary impairment after severe covid-19: A prospective, multicentre follow-up studylung ultrasound in the follow-up of severe covid-19 pneumonia: six months evaluation and comparison with CT. *Intern Emerg Med*, 17:2261–2268, 2022.

[155] S. Balakrishnan S. Salehi, A. Abedi e A. Gholamrezanezhad. Coronavirus disease 2019 (covid-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR*, 215:87–93, 2020.

[156] W. Li S. Wang, Y. Zha e et al. A fully automatic deep learning system for covid-19 diagnostic and prognostic analysis. *Eur Respir J*, 56, 2020.

[157] H. Saeed, Q. Jawed, e et al. Cryptogenic organizing pneumonia: a diagnostic dilemma in a world dominated by covid 19 pneumonia. *Chest*, 162(4):A960–A961, 2022.

[158] B. Safont, J. Tarraso, e et al. Lung function, radiological findings and biomarkers of fibrogenesis in a cohort of covid-19 patients six months after hospital discharge. *Archivos de Bronconeumologia*, 58(2):142–149, 2022.

[159] R.F. Sampaio e M.C. Mancini. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisionterapia*, 11(1):83–89, 2007.

[160] M.V. Santos. Resumo sobre espirometria: indicações, aspectos técnicos e mais!, 2022. Disponível em: https://med.estrategia.com/portal/conteudos-gratis/exames/resumo-sobre-espirometria-indicacoes-procedimento-e-muito-mais/ Acessado em: 28/12/2022.

[161] A. Sanyaolu, A. Marinkovic, e et al. Post-acute sequelae in covid-19 survivors: an overview. *SN comprehensive clinical medicine*, 4(1):91, 2022. Publisher: Springer.

[162] B.P. Shelley. Gaps in knowledge: unmasking post acute covid 19 syndrome and potential long-term complications in covid 19 survivors. *Archives of Medicine and Health Sciences*, 8(2):173–185, 2020.

[163] H. Shoji, E.K.U.N. Fonseca, e et al. Relatório estruturado de tomografia computadorizada de tórax para a pandemia do covid-19. *Einstein*, 18:eED5720, 2020.

[164] R.G.L Silva e J.A.B. Iriart. Como a comunidade internacional da medicina de precisão tem se posicionado diante dos desafios impostos pela pandemia da covid-19? *Cad. Saúde Pública*, 37(4):e00296920, 2021.

[165] S. Simpson, F.U. Kay, S. Abbara, e et al. Radiological society of north america expert consensus statement on reporting chest CT findings related to covid-19. endorsed by the society of thoracic radiology, the american college of radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2:e200152, 2020.

[166] British Thoracic Society. British thoracic society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of covid-19 pneumonia. *British Thoracic Society*, 1(2), 2020.

[167] M. Somnath, B. Mukta, B. Uday, e B. Samik. Sirtuins as endogenous regulators of lung fibrosis: A current perspective. *Life Sciences*, 258:118201, 2020.

[168] C.D.F. Souza, J.P.S. Paiva, e et al. Spatiotemporal evolution of case fatality rates of covid 19 in brazil, 2020. *J Bras Pneumol.*, 46(4):e20200208, 2020.

[169] M. Stahl, C. Hackenbroch, e et al. An underestimated risk? when long covid becomes life threatening! massive and rapidly progressing pulmonary fibrosis with a pattern of systemic sclerosis following mildly symptomatic covid 19 infections. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 207(1), 2023.

[170] S. Stanojevic, B.L. Graham, e B.G. Cooper et al. Official ERS technical standards: Global lung function initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for caucasians. *European Respiratory Journal*, 50:1700010, 2017.

[171] K. Steinestel, A. Czech, e et al. Clinical, radiological, and histopathological features of pulmonary post covid syndrome : A form of autoimmune-mediated interstitial lung disease? *Pathologe*, 42(Suppl 2):160–164, 2021.

[172] I. Stewart, J. Jacob, e et al. Residual lung abnormalities after covid-19 hospitalization: Interim analysis of the UKILD post–covid-19 study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 207(6), 2023.

[173] J.L. Sturgill, K.P. Mayer, e et al. Post-intensive care syndrome and pulmonary fibrosis in patients surviving ARDS pneumonia of covid 19 and non-covid 19 etiologies. *Sci Rep*, 13(1):6554–6554, 2023.

[174] P. Sun, X. Lu, e et al. Understanding of covid-19 based on current evidence. *J Med Virol*, 92:548–551, 2020.

[175] Z. Sun. Diagnostic value of chest CT in coronavirus disease 2019 (covid-19). *Current Medical Imaging*, 16(4):274 – 275, 2020.

[176] T. Tang, M. Bidon, e et al. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Research*, 178:104792, 2020.

[177] S.E. Tanni, A.T. Fabro, e et al. Pulmonary fibrosis secondary to covid-19: a narrative review. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 15(6):791–803, 2021.

[178] J. Tarraso, B. Safont, e et al. Lung function and radiological findings 1 year after covid-19: a prospective follow-up. *Respir Res*, 23(1):242–242, 2022.

[179] K.K. To, S. Sridhar, e et al. Lessons learned 1 year after sars-cov-2 emergence leading to covid 19 pandemic. *Emerging microbes infections*, 10(1):507–535, 2021. Publisher: Taylor & Francis.

[180] A. Torres, M. Arguimbau, J. Bermejo-Martín, e et al. CIBERESUCICOVID: A strategic project for a better understanding and clinical management of covid-19 in critical patients. *Archivos de Bronconeumología*, 57, supplemento 2:1–2, 2021.

[181] A.K.R. Tripathi e L.M. Pinto. Long covid: And the fire rages on. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 38(6):564, 2021. Publisher: Wolters Kluwer-Medknow Publications.

[182] R. Tyagi, D. Bajaj, A. Parihar, e S. Kant. Peculiar high resolution computed tomography patterns in post-covid fibrosis. *European respiratory journal*, 58(suppl 65), 2021.

[183] S.J. Tzotzos, B. Fischer, e H. Fischer et al. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with covid-19: a global literature survey. *Crit Care*, 24:516, 2020.

[184] A. Tzouvelekis, T. Karampitsakos, e et al. Corrigendum: Post-covid-interstitial lung disease: Insights from a machine learning radiographic model. *Immune-Mediated Lung Injury*, page 89, 2023. Publisher: Frontiers Media SA.

[185] B.F.M. van Raaij, J.L. Stöger, e et al. Fibrotic-like abnormalities notably prevalent one year after hospitalization with covid-19. *Respir Med Res*, 82:100973–100973, 2022.

[186] B. Vijayakumar, J. Tonkin, e et al. Ct lung abnormalities after covid-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology*, 303(2):444–454, 2022.

[187] V. Visco, C. Vitale, e et al. Post covid 19 infections and evolution of pulmonary and cardiac lesions–the battle has just started. *J Clin Med*, 11(3):524, 2022.

[188] A. Vogler, J. Andrew, e et al. Prevalence and clinical outcomes of covid-associated pulmonary fibrosis. In *Open Forum Infectious Diseases*, volume 9, páginas ofac492–364. Oxford University Press US, 2022.

[189] V.A. Voicu. Post covid 19 sequelae or persistent covid 19 disease. *Journal of Hypertension Research*, 7(3):84–89, 2021. Publisher: Publishing House of the Romanian Academy.

[190] A. Vural e A.N. Kahraman. Pulmonary fibrotic-like changes on follow-up chest CT exam in patients recovering from covid-19 pneumonia. *Tuberk Toraks*, 64(4):492–498, 2021.

[191] D.T. Wade. Rehabilitation after covid-19: an evidence-based approach. *Clinical Medicine*, 20(4):359–365, 2020.

[192] Y. Wang, C.D. Chengjun, e et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with covid-19 pneumonia: A longitudinal study. *Radiology*, 296(2):E55–E64, 2020.

[193] Y. Wang, L. Gargani, e et al. Usefulness of lung ultrasound b-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a literature review. *Arthritis Research Therapy*, 19(1):206, 2017.

[194] A. Watanabe, M. So, e et al. One-year follow-up CT findings in covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 27(8):605–616, 2022.

[195] W. Richard Webb, Nestor L. Müller, e David P. Naidich. *High-resolution CT of the lung*. Guanabara Koogan, 3ª edição, 2001. traduzido por Edson Marchiori et al.

[196] J. Wei, H. Yang, e et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (covid 19) after hospital discharge. *J Xray Sci Technol*, 28(3):383–389, 2020.

[197] WHO. Clinical management of covid-19: interim guidance. *World Health Organization*, page 62, 2020. Organização Pan-Americana da Saúde.

[198] J.M. Wild, J.C. Porter, P.L. Molyneaux, e et al. Understanding the burden of interstitial lung disease post-covid-19: the UK interstitial lung disease-long covid study (UKILD-long covid). *BMJ Open Respiratory Research*, 8:e001049, 2021.

[199] S. Willi, R. Lüthold, e et al. Covid sequelae in adults aged less than years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*, 40:101995, 2021.

[200] X. Wu, X. Liu, e et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following covid-19-related hospitalisation: a prospective study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(7):747–754, 2021.

[201] T. Xia, J. Li, J. Gao, e X. Xu. Small solitary ground-glass nodule on CT as an initial manifestation of coronavirus disease 2019 (covid-19) pneumonia. *Korean Journal of Radiology*, 21(5):545–549, 2020.

[202] Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, e et al. Pathological findings of covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8:420–422, 2020.

[203] R. Yang, X. Li, e et al. Chest CT severity score: An imaging tool for assessing severe covid-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2):e200047, 2020.

[204] Z.L. Yang, C. Chen, e et al. Fibrotic changes depicted by thin section CT in patients with covid 19 at the early recovery stage: Preliminary experience. *Frontiers in Medicine*, 7(Seg. Medicina Pulmonar):605088, 2020.

[205] R. Yasin, A.A.K. Goma, e et al. Predicting lung fibrosis in post covid 19 patients after discharge with follow-up chest CT findings. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 52(118), 2021.

[206] S.H. Yoon, K.H., e et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (covid-19): Analysis of nine patients treated in korea. *Korean J Radiol.*, 21:494–500, 2020.

[207] F. Yu, J. Zhou, e et al. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from covid 19 pneumonia: Preliminary experience. *Am J Emerg Med*, 38(10):2134–2138, 2020.

[208] A. Zangrillo, A. Belletti, e et al. One-year multidisciplinary follow-up of patients with covid-19 requiring invasive mechanical ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 36(5):1354–1363, 2022.

[209] C. Zhang, X. Li, e et al. Thin-section computed tomography findings and longitudinal variations of the residual pulmonary sequelae after discharge in patients with covid-19: a short-term follow-up study. *European Radiology*, 31(9):7172–7183, 2021.

[210] J. Zhang, T. Xiao, Y. Cai, e B. Chen. Structure of sars-cov-2 spike protein. *Current Opinion in Virology*, 50:173–182, 2021.

[211] W. Zhao, Z. Zhong, e et al. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study. *American Journal of Roentgenology*, 214(5):1072–1077, 2020.

[212] X. Zhao, J.M. Nicholls, e Y.G. Chen. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with [smad3] and modulates transforming growth factor-signaling. *The Journal of Biological Chemisthy*, 283(6):3272–3280, 2008.

[213] Y. Zhao, Y. Shangc, e et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of covid-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*, 25, 2020.

[214] M. Zhou, J. Xu, T. Liao, e et al. Comparison of residual pulmonary abnormalities 3 months after discharge in patients who recovered from covid-19 of different severity. *Frontiers in Medicine*, 8:682087, 2021.

[215] J.N. Zou, L. Sun, e et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in covid 19 patients as assessed by ai assisted chest HRCT. *PLoS One*, 16(3):e0248957–e0248957, 2021.

[216] Z.Y. Zu, M.D. Jiang, e et al. Coronavirus disease 2019 (covid-19): A perspective from china. *Radiology*, 21:E15–E25, 2020.

[217] B.S. Zubairi, A. Shaikh, e et al. Persistence of post-covid lung parenchymal abnormalities during the three-month follow-up. *Adv Respir Med*, 89(5):477–483, 2021.

Apêndice A

Estratégia de busca

Estratégia de busca aplicada a cada base de dados no período de 17 a 20 de janeiro de 2024.

- Embase
  (adult OR adults OR 'adult health' OR 'adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'aged patient' OR 'aged people' OR 'aged person' OR 'aged subject' OR elderly OR 'elderly patient' OR 'elderly people' OR 'elderly person') AND ('2019 ncov disease' OR '2019 ncov infection' OR '2019 new coronavirus' OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019 novel coronavirus outbreak' OR '2019 novel coronavirus pneumonia' OR '2019 novel coronaviruses' OR '2019-20 china pneumonia outbreak' OR '2019-20 wuhan coronavirus outbreak' OR '2019-ncov' OR '2019-ncov acute respiratory disease' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov diseases' OR '2019-ncov infection' OR '2019-ncov infections' OR '2019-ncov outbreak' OR '2019-ncov pneumonia' OR ('2019-novel coronavirus' AND '2019-ncov' AND infection) OR '2019-novel coronavirus pneumonia' OR 'chronic covid syndrome' OR 'chronic covid-19' OR ('coronavirus 2' AND sars) OR 'coronavirus disease 19' OR 'coronavirus disease 2' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease 2019 pneumonia' OR 'coronavirus disease 2019 virus' OR 'coronavirus disease-19' OR 'coronavirus infection 2019' OR (coronavirus AND '2019 novel') OR (coronavirus AND wuhan) OR covid OR 'covid 19' OR 'covid 19 induced pneumonia' OR 'covid 19 virus' OR 'covid 19 virus disease' OR 'covid 19 virus infection' OR 'covid 2019' OR 'covid long-hauler' OR 'covid-19' OR 'covid-19 induced pneumonia' OR 'covid-19 long-hauler' OR 'covid-19 pneumonia' OR 'covid-19 pneumonitis' OR 'covid-19 post-acute sequelae' OR ('covid-19 syndrome' AND 'post-acute') OR 'covid-19 virus' OR 'covid-19 virus disease' OR 'covid-19 virus diseases' OR 'covid-19 virus infection' OR 'covid-19 virus infections' OR 'covid-19 viruses' OR ('covid-19' AND 'long haul') OR 'covid-2019 pneumonia' OR (covid AND 'long-haul') OR covid19 OR 'covid19 virus' OR 'covid19 viruses' OR ('disease 2019' AND coronavirus) OR (disease AND '2019-ncov') OR (disease AND 'covid-19 virus') OR (infection AND '2019-ncov') OR (infection AND 'covid-19 virus') OR (infection AND 'sars-cov-2') OR 'long covid' OR 'long haul covid' OR 'long haul covid 19' OR 'long haul covid-19' OR 'long haul covid-19s' OR 'long hauler covid' OR 'long-haul covid' OR 'long-haul covids' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'new coronavirus pneumonia' OR ('novel coronavirus' AND '2019-ncov') OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infected pneumonia' OR 'novel coronavirus infection 2019' OR 'novel coronavirus pneumonia' OR ('novel coronavirus' AND 2019) OR 'pasc post acute sequelae of covid 19' OR 'paucisymptomatic coronavirus disease 2019' OR 'pneumonia by sars-cov-2' OR 'pneumonia caused by sars-cov-2' OR 'pneumonia caused by sarscov-2' OR 'pneumonia due to sars-cov-2' OR 'pneumonia due to sarscov-2' OR 'post acute covid 19 syndrome' OR 'post acute covid-19 syndrome' OR 'post acute sequelae of covid 19' OR 'post acute sequelae of sars cov 2 infection' OR 'post covid 19 fatigue' OR 'post covid 19 syndrome' OR 'post covid conditions' OR 'post covid fatigue' OR 'post covid impairment' OR 'post covid syndrome' OR 'post-acute covid syndrome' OR 'post-acute covid-19' OR 'post-acute covid-19 fatigue' OR 'post-acute covid-19 syndrome' OR 'post-acute covid-19 syndromes' OR 'post-acute sequelae of covid-19' OR 'post-acute sequelae of sars-cov-2 infection' OR 'post-covid condition' OR 'post-covid conditions' OR 'post-covid-19 condition' OR 'sars coronavirus 2' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars coronavirus 2 pneumonia' OR 'sars cov 2

infection' OR 'sars cov 2 virus' OR 'sars-cov-2' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov-2 infections' OR 'sars-cov-2 pneumonia' OR 'sars-cov-2 pneumonitis' OR 'sars-cov-2 viral pneumonia' OR 'sars-cov-2 virus' OR 'sars-cov-2 virus pneumonia' OR 'sars-cov-2 viruses' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR 'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'sarscov2 pneumonia' OR 'severe acute respiratory syndrome 2' OR 'severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome cov-2 infection' OR ('virus disease' AND 'covid-19') OR ('virus infection' AND 'covid-19') OR (virus AND 'covid-19') OR (virus AND 'sars-cov-2') OR (viruses AND covid19) OR 'wuhan coronavirus' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'wuhan coronavirus outbreak' OR 'wuhan coronavirus pneumonia' OR 'wuhan seafood market pneumonia' OR 'wuhan seafood market pneumonia virus') AND (tomography AND 'x-ray computed' OR 'ct scan' OR tomographies OR tomography OR 'x-ray computed tomography' OR (tomography AND 'x-ray computerized') OR (tomography AND 'x ray computerized') OR 'computed x ray tomography' OR 'x-ray computer assisted tomography' OR 'x ray computer assisted tomography' OR (tomography AND 'x-ray computer assisted') OR (tomography AND 'x ray computer assisted') OR ('computerized tomography' AND 'x ray') OR ('computerized tomography' AND 'x-ray') OR 'x-ray computerized tomography' OR 'ct x ray' OR 'ct x rays' OR ('x ray' AND ct) OR ('x rays' AND ct) OR tomodensitometry OR (tomography AND 'x ray computed') OR ('x ray tomography' AND computed) OR ('x-ray tomography' AND computed) OR 'computed x-ray tomography' OR (tomographies AND 'computed x-ray') OR (tomography AND 'computed x-ray') OR (tomography AND 'xray computed') OR ('computed tomography' AND xray) OR 'xray computed tomography' OR ('cat scan' AND 'x ray') OR ('cat scan' AND 'x-ray') OR ('cat scans' AND 'x-ray') OR (scan AND 'x-ray cat') OR (scans AND 'x-ray cat') OR 'x-ray cat scan' OR 'x-ray cat scans' OR (tomography AND 'transmission computed') OR ('computed tomography' AND transmission) OR 'transmission computed tomography' OR ('ct scan' AND 'x-ray') OR ('ct scan' AND 'x ray') OR ('ct scans' AND 'x-ray') OR (scan AND 'x-ray ct') OR (scans AND 'x-ray ct') OR 'x-ray ct scan' OR 'x-ray ct scans' OR ('computed tomography' AND 'x-ray') OR ('computed tomography' AND 'x ray') OR 'x ray computerized tomography' OR 'cine-ct' OR 'cine ct' OR 'electron beam computed tomography' OR 'electron beam tomography' OR ('beam tomography' AND electron) OR (tomography AND 'electron beam') OR (tomography AND 'x-ray computerized axial') OR (tomography AND 'x ray computerized axial') OR 'x-ray computerized axial tomography' OR 'x ray computerized axial tomography' OR 'x-ray computed tomography/exp' OR 'ct scanning') AND ('pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'alveolar interstitial syndrome':ti,ab OR (alveolitides:ti,ab AND fibrosing:ti,ab) OR (alveolitis:ti,ab AND fibrosing:ti,ab) OR 'chronic diffuse interstitial fibrosis':ti,ab OR 'chronic interstitial pneumonia':ti,ab OR 'chronic lung disease':ti,ab OR 'chronic pneumopathy':ti,ab OR 'chronic pulmonary disease':ti,ab OR 'diffuse interstitial fibrosis':ti,ab OR 'diffuse interstitial lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse interstitial pneumopathy':ti,ab OR 'diffuse interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'diffuse lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse parenchyma lung disease':ti,ab OR 'diffuse parenchymal lung disease':ti,ab OR 'diffuse parenchymal lung diseases':ti,ab OR 'diffuse parenchymal pulmonary disease':ti,ab OR 'diffuse parenchymal pulmonary disorder':ti,ab OR 'diffuse pulmonary fibrosis':ti,ab OR (fibroses:ti,ab AND pulmonary:ti,ab) OR 'fibrosing alveolitides':ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'fibrosis pulmonis':ti,ab OR (fibrosis:ti,ab AND lung:ti,ab) OR (fibrosis:ti,ab AND pulmonary:ti,ab) OR 'interstitial alveolar syndrome':ti,ab OR 'interstitial fibrosis':ti,ab OR 'interstitial lung disease':ti,ab OR 'interstitial lung diseases':ti,ab OR 'interstitial lung disorder':ti,ab OR 'interstitial lung fibrosis':ti,ab OR 'interstitial lung syndrome':ti,ab OR 'in-

terstitial pneumonia':ti,ab OR 'interstitial pneumonias':ti,ab OR 'interstitial pneumonitides':ti,ab OR 'interstitial pneumonitis':ti,ab OR 'interstitial pneumopathy':ti,ab OR 'interstitial pulmonary disease':ti,ab OR 'interstitial pulmonary disorder':ti,ab OR 'interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'interstitial pulmonary syndrome':ti,ab OR 'interstitial syndrome':ti,ab OR 'lung alveolar fibrosis':ti,ab OR 'lung chronic disease':ti,ab OR ('lung disease':ti,ab AND chronic:ti,ab) OR ('lung disease':ti,ab AND interstitial:ti,ab) OR ('lung diseases':ti,ab AND interstitial:ti,ab) OR 'lung fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung fibrosis':ti,ab OR ('lung fibrosis':ti,ab AND interstitial:ti,ab) OR 'lung interstitial fibrosis':ti,ab OR 'lung interstitial syndrome':ti,ab OR 'lung parenchymal fibrosis':ti,ab OR 'lung sclerosis':ti,ab OR (pneumonia:ti,ab AND interstitial:ti,ab) OR (pneumonias:ti,ab AND interstitial:ti,ab) OR (pneumonitides:ti,ab AND interstitial:ti,ab) OR (pneumonitis:ti,ab AND interstitial:ti,ab) OR (pneumopathy:ti,ab AND interstitial:ti,ab) OR pneumosclerosis:ti,ab OR 'pulmonary fibroses':ti,ab OR ('pulmonary fibrosis':ti,ab AND interstitial:ti,ab) OR 'pulmonary interstitial fibrosis':ti,ab OR 'pulmonary interstitial syndrome':ti,ab OR 'pulmonary sclerosis':ti,ab OR 'fibrosing alveolitis/exp':ti,ab OR 'lung fibrosis/exp':ti,ab OR 'chronic lung disease/exp':ti,ab OR 'interstitial syndrome/exp':ti,ab OR 'interstitial lung disease/exp':ti,ab) AND [humans]/lim AND ('coronavirus disease 2019'/dm OR 'interstitial lung disease'/dm) AND 'ct scanner'/dv

- BVS (Lilacs)
  (Adult OR aged) AND (Covid-19 OR Sars-Cov-2 OR "Post-Acute COVID-19 Syndrome"OR "Long Covid"OR "Covid-19 pneumonia") AND ("Pulmonary Fibrosis"OR ("Lung Diseases"AND Interstitial) OR "fibrosing alveolitis"OR "lung fibrosis"OR "chronic lung disease"OR "interstitial syndrome"OR "interstitial lung disease") AND (Tomography OR "X-ray computed tomography"OR (Tomography AND "X-Ray Computed"))

- Medline/ Pubmed
  (Adult OR Adults OR Adult Health OR adult/exp OR aged/exp OR (aged patient) OR (aged people) OR (aged person) OR (aged subject) OR (elderly) OR (elderly patient) OR (elderly people) OR (elderly person)) AND (((2019 nCoV Disease) OR (2019 nCoV Infection) OR (2019 New Coronavirus) OR (2019 novel coronavirus disease) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (2019 Novel Coronavirus Outbreak) OR (2019 Novel Coronavirus Pneumonia) OR (2019 Novel Coronaviruses) OR (2019-20 China Pneumonia Outbreak) OR (2019-20 Wuhan Coronavirus Outbreak) OR (2019-nCoV) OR (2019-nCoV Acute Respiratory Disease) OR (2019-nCoV disease) OR (2019-nCoV Diseases) OR (2019-nCoV infection) OR (2019-nCoV Infections) OR (2019-nCoV Outbreak) OR (2019-nCoV pneumonia) OR (2019-Novel Coronavirus AND 2019-nCoV AND Infection) OR (2019-Novel Coronavirus Pneumonia) OR (chronic COVID syndrome) OR (chronic COVID-19) OR (Coronavirus 2 AND SARS) OR (Coronavirus Disease 19) OR (coronavirus disease 2) OR (coronavirus disease 2019) OR (coronavirus disease 2019 pneumonia) OR (Coronavirus Disease 2019 Virus) OR (coronavirus disease-19) OR (coronavirus infection 2019) OR (Coronavirus AND 2019 Novel) OR (Coronavirus AND Wuhan) OR COVID OR (COVID 19) OR (COVID 19 induced pneumonia) OR (COVID 19 Virus) OR (COVID 19 Virus Disease) OR (COVID 19 Virus Infection) OR (COVID 2019) OR (COVID long-hauler) OR (COVID-19) OR (COVID-19 induced pneumonia) OR (COVID-19 long-hauler) OR (COVID-19 pneumonia) OR (COVID-19 pneumonitis) OR (COVID-19 Post-Acute Sequelae) OR (COVID-19 Syndrome AND Post-Acute) OR (COVID-19 Virus) OR (COVID-19 Virus Disease) OR (COVID-19 Virus Diseases) OR (COVID-19 Virus Infection) OR (COVID-19 Virus Infections) OR (COVID-19 Viruses) OR (COVID-19 AND Long Haul) OR (COVID-2019 pneumonia) OR (COVID AND Long-Haul) OR COVID19 OR (COVID19 Virus) OR (COVID19 Viruses) OR (Disease 2019 AND Corona-

virus) OR (Disease AND 2019-nCoV) OR (Disease AND COVID-19 Virus) OR (Infection AND 2019-nCoV) OR (Infection AND COVID-19 Virus) OR (Infection AND SARS-CoV-2) OR (Long COVID) OR (long haul COVID) OR (Long Haul COVID 19) OR (long haul COVID-19) OR (Long Haul COVID-19s) OR (long hauler COVID) OR (Long-Haul COVID) OR (Long-Haul COVIDs) OR (nCoV 2019 disease) OR (nCoV 2019 infection) OR (new coronavirus pneumonia) OR (Novel coronavirus AND 2019-nCoV) OR (novel coronavirus 2019 disease) OR (novel coronavirus 2019 infection) OR (novel coronavirus disease 2019) OR (novel coronavirus infected pneumonia) OR (novel coronavirus infection 2019) OR (Novel Coronavirus Pneumonia) OR (novel coronavirus pneumonia) OR (Novel Coronavirus AND 2019) OR (PASC Post Acute Sequelae of COVID 19) OR (paucisymptomatic coronavirus disease 2019) OR (pneumonia by SARS-CoV-2) OR (pneumonia caused by SARS-CoV-2) OR (pneumonia caused by SARSCoV-2) OR (pneumonia due to SARS-CoV-2) OR (pneumonia due to SARSCoV-2) OR (Post Acute COVID 19 Syndrome) OR (Post Acute COVID-19 Syndrome) OR (Post Acute Sequelae of COVID 19) OR (Post Acute Sequelae of SARS CoV 2 Infection) OR (post COVID 19 fatigue) OR (post COVID 19 syndrome) OR (Post COVID Conditions) OR (post COVID fatigue) OR (post COVID impairment) OR (post COVID syndrome) OR (post-acute COVID syndrome) OR (post-acute COVID-19) OR (post-acute COVID-19 fatigue) OR (post-acute COVID-19 syndrome) OR (Post-Acute COVID-19 Syndromes) OR (Post-Acute COVID-19 Syndromes) OR (Post-Acute Sequelae of COVID-19) OR (Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection) OR (Post-COVID Condition) OR (Post-COVID Conditions) OR (post-COVID-19 condition) OR (SARS Coronavirus 2) OR (SARS Coronavirus 2 Infection) OR (SARS coronavirus 2 pneumonia) OR (SARS CoV 2 Infection) OR (SARS CoV 2 Virus) OR (SARS-CoV-2) OR (SARS-CoV-2 disease) OR (SARS-CoV-2 Infection) OR (SARS-CoV-2 Infections) OR (SARS-CoV-2 pneumonia) OR (SARS-CoV-2 pneumonitis) OR (SARS-CoV-2 viral pneumonia) OR (SARS-CoV-2 Virus) OR (SARS-CoV-2 virus pneumonia) OR (SARS-CoV-2 Viruses) OR (SARS-CoV2 disease) OR (SARS-CoV2 infection) OR (SARSCoV2 disease) OR (SARSCoV2 infection) OR (SARSCoV2 pneumonia) OR (severe acute respiratory syndrome 2) OR (severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection) OR (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection) OR (severe acute respiratory syndrome CoV-2 infection) OR (Virus Disease AND COVID-19) OR (Virus Infection AND COVID-19) OR (Virus AND COVID-19) OR (Virus AND SARS-CoV-2) OR (Viruses AND COVID19) OR (Wuhan Coronavirus) OR (Wuhan coronavirus disease) OR (Wuhan Coronavirus Infection) OR (Wuhan Coronavirus Outbreak) OR (Wuhan Coronavirus Pneumonia) OR (Wuhan Seafood Market Pneumonia) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus))) AND ((Tomography AND X-Ray Computed) OR (CT scan) OR Tomographies OR Tomography OR (X-Ray Computed Tomography) OR (Tomography AND X-Ray Computerized) OR (Tomography AND X Ray Computerized) OR (Computed X Ray Tomography) OR (X-Ray Computer Assisted Tomography) OR (X Ray Computer Assisted Tomography) OR (Tomography AND X-Ray Computer Assisted) OR (Tomography AND X Ray Computer Assisted) OR (Computerized Tomography AND X Ray) OR (Computerized Tomography AND X-Ray) OR (X-Ray Computerized Tomography) OR (CT X Ray) OR (CT X Rays) OR (X Ray AND CT) OR (X Rays AND CT) OR Tomodensitometry OR (Tomography AND X Ray Computed) OR (X Ray Tomography AND Computed) OR (X-Ray Tomography AND Computed) OR (Computed X-Ray Tomography) OR (Tomographies AND Computed X-Ray) OR (Tomography AND Computed X-Ray) OR (Tomography AND Xray Computed) OR (Computed Tomography AND Xray) OR (Xray Computed Tomography) OR (CAT Scan AND X Ray) OR (CAT Scan AND X-Ray) OR (CAT Scans AND X-Ray) OR (Scan AND X-Ray CAT) OR (Scans AND X-Ray CAT) OR (X-Ray CAT Scan) OR (X-Ray CAT Scans) OR

(Tomography AND Transmission Computed) OR (Computed Tomography AND Transmission) OR (Transmission Computed Tomography) OR (CT Scan AND X-Ray) OR (CT Scan AND X Ray) OR (CT Scans AND X-Ray) OR (Scan AND X-Ray CT) OR (Scans AND X-Ray CT) OR (X-Ray CT Scan) OR (X-Ray CT Scans) OR (Computed Tomography AND X-Ray) OR (Computed Tomography AND X Ray) OR (X Ray Computerized Tomography) OR (Cine-CT) OR (Cine CT) OR (Electron Beam Computed Tomography) OR (Electron Beam Tomography) OR (Beam Tomography AND Electron) OR (Tomography AND Electron Beam) OR (Tomography AND X-Ray Computerized Axial) OR (Tomography AND X Ray Computerized Axial) OR (X-Ray Computerized Axial Tomography) OR (X Ray Computerized Axial Tomography) OR (x-ray computed tomography/exp) OR (ct scanning)) AND ((Pulmonary Fibrosis) OR (alveolar interstitial syndrome) OR (Alveolitides AND Fibrosing) OR (alveolitis AND fibrosing) OR (chronic diffuse interstitial fibrosis) OR (chronic interstitial pneumonia) OR (chronic lung disease) OR (chronic pneumopathy) OR (chronic pulmonary disease) OR (diffuse interstitial fibrosis) OR (diffuse interstitial lung fibrosis) OR (diffuse interstitial pneumopathy) OR (diffuse interstitial pulmonary fibrosis) OR (diffuse lung fibrosis) OR (diffuse parenchyma lung disease) OR (Diffuse Parenchymal Lung Disease) OR (Diffuse Parenchymal Lung Diseases) OR (diffuse parenchymal pulmonary disease) OR (diffuse parenchymal pulmonary disorder) OR (diffuse pulmonary fibrosis) OR (Fibroses AND Pulmonary) OR (Fibrosing Alveolitides) OR (Fibrosing Alveolitis) OR (fibrosis pulmonis) OR (fibrosis AND lung) OR (Fibrosis AND Pulmonary) OR (interstitial alveolar syndrome) OR (interstitial fibrosis) OR (interstitial lung disease) OR (Interstitial Lung Diseases) OR (interstitial lung disorder) OR (interstitial lung fibrosis) OR (interstitial lung syndrome) OR (Interstitial Pneumonia) OR (Interstitial Pneumonias) OR (Interstitial Pneumonitides) OR (Interstitial Pneumonitis) OR (interstitial pneumopathy) OR (interstitial pulmonary disease) OR (interstitial pulmonary disorder) OR (interstitial pulmonary fibrosis) OR (interstitial pulmonary fibrosis) OR (interstitial pulmonary syndrome) OR (interstitial syndrome) OR (lung alveolar fibrosis) OR (lung chronic disease) OR (lung disease AND chronic) OR (lung disease AND interstitial) OR (lung diseases AND interstitial) OR (lung fibrosing alveolitis) OR (lung fibrosis) OR (lung fibrosis AND interstitial) OR (lung interstitial fibrosis) OR (lung interstitial syndrome) OR (lung parenchymal fibrosis) OR (lung sclerosis) OR (Pneumonia AND Interstitial) OR (Pneumonias AND Interstitial) OR (Pneumonitides AND Interstitial) OR (Pneumonitis AND Interstitial) OR (pneumopathy AND interstitial) OR (pneumosclerosis) OR (Pulmonary Fibroses) OR (pulmonary fibrosis AND interstitial) OR (pulmonary interstitial fibrosis) OR (pulmonary interstitial syndrome) OR (pulmonary sclerosis) OR (fibrosing alveolitis/exp) OR (lung fibrosis/exp) OR (chronic lung disease/exp) OR (interstitial syndrome/exp) OR (interstitial lung disease/exp))

- Google Acadêmico
  tomography AND "lung fibrosis"AND "covid 19"AND "covid long"AND adult

- ISRCTN
  Tomography and (Adult OR aged) and ("Lung Diseases"AND Interstitial)

- ClinicalTrials.gov
  covid-19 AND "Tomography, X-ray Computed"AND "lung fibrosis

- ReBEC
  covid AND "lung fibrosis AND tomography

- EU Clinical Trial Register
  (Adult OR aged) AND (Covid-19 OR Sars-Cov-2 OR "Post-Acute COVID-19 Syndrome"OR

"Long Covid"OR "Covid-19 pneumonia") AND ("Pulmonary Fibrosis"OR ("Lung Diseases"AND Interstitial) OR "fibrosing alveolitis"OR "lung fibrosis"OR "chronic lung disease"OR "interstitial syndrome"OR "interstitial lung disease") AND (Tomography OR "X-ray computed tomography"OR (Tomography AND "X-Ray Computed"))

- University of London
  (Adult OR aged) AND (Covid-19 OR Sars-Cov-2 OR "Post-Acute COVID-19 Syndrome"OR "Long Covid"OR "Covid-19 pneumonia") AND ("Pulmonary Fibrosis"OR ("Lung Diseases"AND Interstitial) OR "fibrosing alveolitis"OR "lung fibrosis"OR "chronic lung disease"OR "interstitial syndrome"OR "interstitial lung disease") AND (Tomography OR "X-ray computed tomography"OR (Tomography AND "X-Ray Computed"))

- Scopus (Elsevier)
  (Adult OR Adults OR "Adult Health"OR adult/exp OR aged/exp OR "aged patient"OR "aged people"OR "aged person"OR "aged subject"OR elderly OR "elderly patient"OR "elderly people"OR "elderly person") AND ("2019 nCoV Disease"OR "2019 nCoV Infection"OR "2019 New Coronavirus"OR "2019 novel coronavirus disease"OR "2019 novel coronavirus infection"OR "2019 Novel Coronavirus Outbreak"OR "2019 Novel Coronavirus Pneumonia"OR "2019 Novel Coronaviruses"OR "2019-20 China Pneumonia Outbreak"OR "2019-20 Wuhan Coronavirus Outbreak"OR 2019-nCoV OR "2019-nCoV Acute Respiratory Disease"OR "2019-nCoV disease"OR "2019-nCoV Diseases"OR "2019-nCoV infection"OR "2019-nCoV Infections"OR "2019-nCoV Outbreak"OR "2019-nCoV pneumonia"OR ("2019-Novel Coronavirus"AND 2019-nCoV AND Infection) OR "2019-Novel Coronavirus Pneumonia"OR "chronic COVID syndrome"OR "chronic COVID-19"OR ("Coronavirus 2"AND SARS) OR "Coronavirus Disease 19"OR "coronavirus disease 2"OR "coronavirus disease 2019"OR "coronavirus disease 2019 pneumonia"OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"OR "coronavirus disease-19"OR "coronavirus infection 2019"OR (Coronavirus AND "2019 Novel") OR (Coronavirus AND Wuhan) OR COVID OR "COVID 19"OR "COVID 19 induced pneumonia"OR "COVID 19 Virus"OR "COVID 19 Virus Disease"OR "COVID 19 Virus Infection"OR "COVID 2019"OR "COVID long-hauler"OR COVID-19 OR "COVID-19 induced pneumonia"OR "COVID-19 long-hauler"OR "COVID-19 pneumonia"OR "COVID-19 pneumonitis"OR "COVID-19 Post-Acute Sequelae"OR ("COVID-19 Syndrome"AND Post-Acute) OR "COVID-19 Virus"OR "COVID-19 Virus Disease"OR "COVID-19 Virus Diseases"OR "COVID-19 Virus Infection"OR "COVID-19 Virus Infections"OR "COVID-19 Viruses"OR (COVID-19 AND "Long Haul") OR "COVID-2019 pneumonia"OR (COVID AND Long-Haul) OR COVID19 OR "COVID19 Virus"OR "COVID19 Viruses"OR ("Disease 2019"AND Coronavirus) OR (Disease AND 2019-nCoV) OR (Disease AND "COVID-19 Virus") OR (Infection AND 2019-nCoV) OR (Infection AND "COVID-19 Virus") OR (Infection AND SARS-CoV-2) OR "Long COVID"OR "long haul COVID"OR "Long Haul COVID 19"OR "long haul COVID-19"OR "Long Haul COVID-19s"OR "long hauler COVID"OR "Long-Haul COVID"OR "Long-Haul COVIDs"OR "nCoV 2019 disease"OR "nCoV 2019 infection"OR "new coronavirus pneumonia"OR ("Novel coronavirus"AND 2019-nCoV) OR "novel coronavirus 2019 disease"OR "novel coronavirus 2019 infection"OR "novel coronavirus disease 2019"OR "novel coronavirus infected pneumonia"OR "novel coronavirus infection 2019"OR "Novel Coronavirus Pneumonia"OR "novel coronavirus pneumonia"OR ("Novel Coronavirus"AND 2019) OR "PASC Post Acute Sequelae of COVID 19"OR "paucisymptomatic coronavirus disease 2019"OR "pneumonia by SARS-CoV-2"OR "pneumonia caused by SARS-CoV-2"OR "pneumonia caused by SARSCoV-2"OR "pneumonia due to SARS-CoV-2"OR "pneumonia due to SARSCoV-2"OR "Post Acute COVID 19 Syndrome"OR "Post Acute COVID-19 Syndrome"OR "Post Acute Sequelae of COVID

19"OR "Post Acute Sequelae of SARS CoV 2 Infection"OR "post COVID 19 fatigue"OR "post COVID 19 syndrome"OR "Post COVID Conditions"OR "post COVID fatigue"OR "post COVID impairment"OR "post COVID syndrome"OR "post-acute COVID syndrome"OR "post-acute COVID-19"OR "post-acute COVID-19 fatigue"OR "post-acute COVID-19 syndrome"OR "Post-Acute COVID-19 Syndromes"OR "Post-Acute COVID-19 Syndromes"OR "Post-Acute Sequelae of COVID-19"OR "Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection"OR "Post-COVID Condition"OR "Post-COVID Conditions"OR "post-COVID-19 condition"OR "SARS Coronavirus 2"OR "SARS Coronavirus 2 Infection"OR "SARS coronavirus 2 pneumonia"OR "SARS CoV 2 Infection"OR "SARS CoV 2 Virus"OR SARS-CoV-2 OR "SARS-CoV-2 disease"OR "SARS-CoV-2 Infection"OR "SARS-CoV-2 Infections"OR "SARS-CoV-2 pneumonia"OR "SARS-CoV-2 pneumonitis"OR "SARS-CoV-2 viral pneumonia"OR "SARS-CoV-2 Virus"OR "SARS-CoV-2 virus pneumonia"OR "SARS-CoV-2 Viruses"OR "SARS-CoV2 disease"OR "SARS-CoV2 infection"OR "SARSCoV2 disease"OR "SARSCoV2 infection"OR "SARSCoV2 pneumonia"OR "severe acute respiratory syndrome 2"OR "severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia"OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection"OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection"OR "severe acute respiratory syndrome CoV-2 infection"OR ("Virus Disease"AND COVID-19) OR ("Virus Infection"AND COVID-19) OR (Virus AND COVID-19) OR (Virus AND SARS-CoV-2) OR (Viruses AND COVID19) OR "Wuhan Coronavirus"OR "Wuhan coronavirus disease"OR "Wuhan Coronavirus Infection"OR "Wuhan Coronavirus Outbreak"OR "Wuhan Coronavirus Pneumonia"OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia"OR "Wuhan seafood market pneumonia virus") AND ((Tomography AND "X-Ray Computed") OR "CT scan"OR Tomographies OR Tomography OR "X-Ray Computed Tomography"OR (Tomography AND "X-Ray Computerized") OR (Tomography AND "X Ray Computerized") OR "Computed X Ray Tomography"OR "X-Ray Computer Assisted Tomography"OR "X Ray Computer Assisted Tomography"OR (Tomography AND "X-Ray Computer Assisted") OR (Tomography AND "X Ray Computer Assisted") OR ("Computerized Tomography"AND "X Ray") OR ("Computerized Tomography"AND X-Ray) OR "X-Ray Computerized Tomography"OR "CT X Ray"OR "CT X Rays"OR ("X Ray"AND CT) OR ("X Rays"AND CT) OR Tomodensitometry OR (Tomography AND "X Ray Computed") OR ("X Ray Tomography"AND Computed) OR ("X-Ray Tomography"AND Computed) OR "Computed X-Ray Tomography"OR (Tomographies AND "Computed X-Ray") OR (Tomography AND "Computed X-Ray") OR (Tomography AND "Xray Computed") OR ("Computed Tomography"AND Xray) OR "Xray Computed Tomography"OR ("CAT Scan"AND "X Ray") OR ("CAT Scan"AND X-Ray) OR ("CAT Scans"AND X-Ray) OR (Scan AND "X-Ray CAT") OR (Scans AND "X-Ray CAT") OR "X-Ray CAT Scan"OR "X-Ray CAT Scans"OR (Tomography AND "Transmission Computed") OR ("Computed Tomography"AND Transmission) OR "Transmission Computed Tomography"OR ("CT Scan"AND X-Ray) OR ("CT Scan"AND "X Ray") OR ("CT Scans"AND X-Ray) OR (Scan AND "X-Ray CT") OR (Scans AND "X-Ray CT") OR "X-Ray CT Scan"OR "X-Ray CT Scans"OR ("Computed Tomography"AND X-Ray) OR ("Computed Tomography"AND "X Ray") OR "X Ray Computerized Tomography"OR Cine-CT OR "Cine CT"OR "Electron Beam Computed Tomography"OR "Electron Beam Tomography"OR ("Beam Tomography"AND Electron) OR (Tomography AND "Electron Beam") OR (Tomography AND "X-Ray Computerized Axial") OR (Tomography AND "X Ray Computerized Axial") OR "X-Ray Computerized Axial Tomography"OR "X Ray Computerized Axial Tomography"OR "x-ray computed tomography/exp"OR "ct scanning") AND ("Pulmonary Fibrosis"OR "alveolar interstitial syndrome"OR (Alveolitides AND Fibrosing) OR (alveolitis AND fibrosing) OR "chronic diffuse interstitial fibrosis"OR "chronic interstitial pneumonia"OR "chronic lung disease"OR "ch-

ronic pneumopathy"OR "chronic pulmonary disease"OR "diffuse interstitial fibrosis"OR "diffuse interstitial lung fibrosis"OR "diffuse interstitial pneumopathy"OR "diffuse interstitial pulmonary fibrosis"OR "diffuse lung fibrosis"OR "diffuse parenchyma lung disease"OR "Diffuse Parenchymal Lung Disease"OR "Diffuse Parenchymal Lung Diseases"OR "diffuse parenchymal pulmonary disease"OR "diffuse parenchymal pulmonary disorder"OR "diffuse pulmonary fibrosis"OR (Fibroses AND Pulmonary) OR "Fibrosing Alveolitides"OR "Fibrosing Alveolitis"OR "fibrosis pulmonis"OR (fibrosis AND lung) OR (Fibrosis AND Pulmonary) OR "interstitial alveolar syndrome"OR "interstitial fibrosis"OR "interstitial lung disease"OR "Interstitial Lung Diseases"OR "interstitial lung disorder"OR "interstitial lung fibrosis"OR "interstitial lung syndrome"OR "Interstitial Pneumonia"OR "Interstitial Pneumonias"OR "Interstitial Pneumonitides"OR "Interstitial Pneumonitis"OR "interstitial pneumopathy"OR "interstitial pulmonary disease"OR "interstitial pulmonary disorder"OR "interstitial pulmonary fibrosis"OR "interstitial pulmonary fibrosis"OR "interstitial pulmonary syndrome"OR "interstitial syndrome"OR "lung alveolar fibrosis"OR "lung chronic disease"OR ("lung disease"AND chronic) OR ("lung disease"AND interstitial) OR ("lung diseases"AND interstitial) OR "lung fibrosing alveolitis"OR "lung fibrosis"OR ("lung fibrosis"AND interstitial) OR "lung interstitial fibrosis"OR "lung interstitial syndrome"OR "lung parenchymal fibrosis"OR "lung sclerosis"OR (Pneumonia AND Interstitial) OR (Pneumonias AND Interstitial) OR (Pneumonitides AND Interstitial) OR (Pneumonitis AND Interstitial) OR (pneumopathy AND interstitial) OR pneumosclerosis OR "Pulmonary Fibroses"OR ("pulmonary fibrosis"AND interstitial) OR "pulmonary interstitial fibrosis"OR "pulmonary interstitial syndrome"OR "pulmonary sclerosis"OR "fibrosing alveolitis/exp"OR "lung fibrosis/exp"OR "chronic lung disease/exp"OR "interstitial syndrome/exp"OR "interstitial lung disease/exp")

- Cochrane
  (Adult OR aged) AND (Covid-19 OR Sars-Cov-2 OR "Post-Acute COVID-19 Syndrome"OR "Long Covid"OR "Covid-19 pneumonia") AND ("Pulmonary Fibrosis"OR ("Lung Diseases"AND Interstitial) OR "fibrosing alveolitis"OR "lung fibrosis"OR "chronic lung disease"OR "interstitial syndrome"OR "interstitial lung disease") AND (Tomography OR "X-ray computed tomography"OR (Tomography AND "X-Ray Computed"))

- Cochrane para estudos sobre covid
  Tomography and (Adult OR aged) and ("Lung Diseases"AND Interstitial)

- Web of Science
  (((AB=((Adult OR Adults OR "Adult Health"OR adult/exp OR aged/exp OR "aged patient"OR "aged people"OR "aged person"OR "aged subject"OR elderly OR "elderly patient"OR "elderly people"OR "elderly person"))) AND AB=(("2019 nCoV Disease"OR "2019 nCoV Infection"OR "2019 New Coronavirus"OR "2019 novel coronavirus disease"OR "2019 novel coronavirus infection"OR "2019 Novel Coronavirus Outbreak"OR "2019 Novel Coronavirus Pneumonia"OR "2019 Novel Coronaviruses"OR "2019-20 China Pneumonia Outbreak"OR "2019-20 Wuhan Coronavirus Outbreak"OR 2019-nCoV OR "2019-nCoV Acute Respiratory Disease"OR "2019-nCoV disease"OR "2019-nCoV Diseases"OR "2019-nCoV infection"OR "2019-nCoV Infections"OR "2019-nCoV Outbreak"OR "2019-nCoV pneumonia"OR ("2019-Novel Coronavirus"AND 2019-nCoV AND Infection) OR "2019-Novel Coronavirus Pneumonia"OR "chronic COVID syndrome"OR "chronic COVID-19"OR ("Coronavirus 2"AND SARS) OR "Coronavirus Disease 19"OR "coronavirus disease 2"OR "coronavirus disease 2019"OR "coronavirus disease 2019 pneumonia"OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"OR "coronavirus disease-19"OR "coronavirus infection 2019"OR (Coronavirus AND "2019 Novel") OR (Coronavirus AND Wuhan) OR COVID OR "COVID

19”OR ”COVID 19 induced pneumonia”OR ”COVID 19 Virus”OR ”COVID 19 Virus Disease”OR ”COVID 19 Virus Infection”OR ”COVID 2019”OR ”COVID long-hauler”OR COVID-19 OR ”COVID-19 induced pneumonia”OR ”COVID-19 long-hauler”OR ”COVID-19 pneumonia”OR ”COVID-19 pneumonitis”OR ”COVID-19 Post-Acute Sequelae”OR (”COVID-19 Syndrome”AND Post-Acute) OR ”COVID-19 Virus”OR ”COVID-19 Virus Disease”OR ”COVID-19 Virus Diseases”OR ”COVID-19 Virus Infection”OR ”COVID-19 Virus Infections”OR ”COVID-19 Viruses”OR (COVID-19 AND ”Long Haul”) OR ”COVID-2019 pneumonia”OR (COVID AND Long-Haul) OR COVID19 OR ”COVID19 Virus”OR ”COVID19 Viruses”OR (”Disease 2019”AND Coronavirus) OR (Disease AND 2019-nCoV) OR (Disease AND ”COVID-19 Virus”) OR (Infection AND 2019-nCoV) OR (Infection AND ”COVID-19 Virus”) OR (Infection AND SARS-CoV-2) OR ”Long COVID”OR ”long haul COVID”OR ”Long Haul COVID 19”OR ”long haul COVID-19”OR ”Long Haul COVID-19s”OR ”long hauler COVID”OR ”Long-Haul COVID”OR ”Long-Haul COVIDs”OR ”nCoV 2019 disease”OR ”nCoV 2019 infection”OR ”new coronavirus pneumonia”OR (”Novel coronavirus”AND 2019-nCoV) OR ”novel coronavirus 2019 disease”OR ”novel coronavirus 2019 infection”OR ”novel coronavirus disease 2019”OR ”novel coronavirus infected pneumonia”OR ”novel coronavirus infection 2019”OR ”Novel Coronavirus Pneumonia”OR ”novel coronavirus pneumonia”OR (”Novel Coronavirus”AND 2019) OR ”PASC Post Acute Sequelae of COVID 19”OR ”paucisymptomatic coronavirus disease 2019”OR ”pneumonia by SARS-CoV-2”OR ”pneumonia caused by SARS-CoV-2”OR ”pneumonia caused by SARSCoV-2”OR ”pneumonia due to SARS-CoV-2”OR ”pneumonia due to SARSCoV-2”OR ”Post Acute COVID 19 Syndrome”OR ”Post Acute COVID-19 Syndrome”OR ”Post Acute Sequelae of COVID 19”OR ”Post Acute Sequelae of SARS CoV 2 Infection”OR ”post COVID 19 fatigue”OR ”post COVID 19 syndrome”OR ”Post COVID Conditions”OR ”post COVID fatigue”OR ”post COVID impairment”OR ”post COVID syndrome”OR ”post-acute COVID syndrome”OR ”post-acute COVID-19”OR ”post-acute COVID-19 fatigue”OR ”post-acute COVID-19 syndrome”OR ”Post-Acute COVID-19 Syndromes”OR ”Post-Acute COVID-19 Syndromes”OR ”Post-Acute Sequelae of COVID-19”OR ”Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection”OR ”Post-COVID Condition”OR ”Post-COVID Conditions”OR ”post-COVID-19 condition”OR ”SARS Coronavirus 2”OR ”SARS Coronavirus 2 Infection”OR ”SARS coronavirus 2 pneumonia”OR ”SARS CoV 2 Infection”OR ”SARS CoV 2 Virus”OR SARS-CoV-2 OR ”SARS-CoV-2 disease”OR ”SARS-CoV-2 Infection”OR ”SARS-CoV-2 Infections”OR ”SARS-CoV-2 pneumonia”OR ”SARS-CoV-2 pneumonitis”OR ”SARS-CoV-2 viral pneumonia”OR ”SARS-CoV-2 Virus”OR ”SARS-CoV-2 virus pneumonia”OR ”SARS-CoV-2 Viruses”OR ”SARS-CoV2 disease”OR ”SARS-CoV2 infection”OR ”SARSCoV2 disease”OR ”SARSCoV2 infection”OR ”SARSCoV2 pneumonia”OR ”severe acute respiratory syndrome 2”OR ”severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia”OR ”Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”OR ”Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection”OR ”severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection”OR ”severe acute respiratory syndrome CoV-2 infection”OR (”Virus Disease”AND COVID-19) OR (”Virus Infection”AND COVID-19) OR (Virus AND COVID-19) OR (Virus AND SARS-CoV-2) OR (Viruses AND COVID19) OR ”Wuhan Coronavirus”OR ”Wuhan coronavirus disease”OR ”Wuhan Coronavirus Infection”OR ”Wuhan Coronavirus Outbreak”OR ”Wuhan Coronavirus Pneumonia”OR ”Wuhan Seafood Market Pneumonia”OR ”Wuhan seafood market pneumonia virus”))) AND AB=(((Tomography AND ”X-Ray Computed”) OR ”CT scan”OR Tomographies OR Tomography OR ”X-Ray Computed Tomography”OR (Tomography AND ”X-Ray Computerized”) OR (Tomography AND ”X Ray Computerized”) OR ”Computed X Ray Tomography”OR ”X-Ray Computer Assisted Tomography”OR ”X Ray Computer Assisted Tomography”OR (Tomography AND ”X-Ray Computer Assisted”) OR (Tomography AND ”X Ray Computer Assisted”) OR

("Computerized Tomography"AND "X Ray") OR ("Computerized Tomography"AND X-Ray) OR "X-Ray Computerized Tomography"OR "CT X Ray"OR "CT X Rays"OR ("X Ray"AND CT) OR ("X Rays"AND CT) OR Tomodensitometry OR (Tomography AND "X Ray Computed") OR ("X Ray Tomography"AND Computed) OR ("X-Ray Tomography"AND Computed) OR "Computed X-Ray Tomography"OR (Tomographies AND "Computed X-Ray") OR (Tomography AND "Computed X-Ray") OR (Tomography AND "Xray Computed") OR ("Computed Tomography"AND Xray) OR "Xray Computed Tomography"OR ("CAT Scan"AND "X Ray") OR ("CAT Scan"AND X-Ray) OR ("CAT Scans"AND X-Ray) OR (Scan AND "X-Ray CAT") OR (Scans AND "X-Ray CAT") OR "X-Ray CAT Scan"OR "X-Ray CAT Scans"OR (Tomography AND "Transmission Computed") OR ("Computed Tomography"AND Transmission) OR "Transmission Computed Tomography"OR ("CT Scan"AND X-Ray) OR ("CT Scan"AND "X Ray") OR ("CT Scans"AND X-Ray) OR (Scan AND "X-Ray CT") OR (Scans AND "X-Ray CT") OR "X-Ray CT Scan"OR "X-Ray CT Scans"OR ("Computed Tomography"AND X-Ray) OR ("Computed Tomography"AND "X Ray") OR "X Ray Computerized Tomography"OR Cine-CT OR "Cine CT"OR "Electron Beam Computed Tomography"OR "Electron Beam Tomography"OR ("Beam Tomography"AND Electron) OR (Tomography AND "Electron Beam") OR (Tomography AND "X-Ray Computerized Axial") OR (Tomography AND "X Ray Computerized Axial") OR "X-Ray Computerized Axial Tomography"OR "X Ray Computerized Axial Tomography"OR "x-ray computed tomography/exp"OR "ct scanning"))) AND AB=(("Pulmonary Fibrosis"OR "alveolar interstitial syndrome"OR (Alveolitides AND Fibrosing) OR (alveolitis AND fibrosing) OR "chronic diffuse interstitial fibrosis"OR "chronic interstitial pneumonia"OR "chronic lung disease"OR "chronic pneumopathy"OR "chronic pulmonary disease"OR "diffuse interstitial fibrosis"OR "diffuse interstitial lung fibrosis"OR "diffuse interstitial pneumopathy"OR "diffuse interstitial pulmonary fibrosis"OR "diffuse lung fibrosis"OR "diffuse parenchyma lung disease"OR "Diffuse Parenchymal Lung Disease"OR "Diffuse Parenchymal Lung Diseases"OR "diffuse parenchymal pulmonary disease"OR "diffuse parenchymal pulmonary disorder"OR "diffuse pulmonary fibrosis"OR (Fibroses AND Pulmonary) OR "Fibrosing Alveolitides"OR "Fibrosing Alveolitis"OR "fibrosis pulmonis"OR (fibrosis AND lung) OR (Fibrosis AND Pulmonary) OR "interstitial alveolar syndrome"OR "interstitial fibrosis"OR "interstitial lung disease"OR "Interstitial Lung Diseases"OR "interstitial lung disorder"OR "interstitial lung fibrosis"OR "interstitial lung syndrome"OR "Interstitial Pneumonia"OR "Interstitial Pneumonias"OR "Interstitial Pneumonitides"OR "Interstitial Pneumonitis"OR "interstitial pneumopathy"OR "interstitial pulmonary disease"OR "interstitial pulmonary disorder"OR "interstitial pulmonary fibrosis"OR "interstitial pulmonary fibrosis"OR "interstitial pulmonary syndrome"OR "interstitial syndrome"OR "lung alveolar fibrosis"OR "lung chronic disease"OR ("lung disease"AND chronic) OR ("lung disease"AND interstitial) OR ("lung diseases"AND interstitial) OR "lung fibrosing alveolitis"OR "lung fibrosis"OR ("lung fibrosis"AND interstitial) OR "lung interstitial fibrosis"OR "lung interstitial syndrome"OR "lung parenchymal fibrosis"OR "lung sclerosis"OR (Pneumonia AND Interstitial) OR (Pneumonias AND Interstitial) OR (Pneumonitides AND Interstitial) OR (Pneumonitis AND Interstitial) OR (pneumopathy AND interstitial) OR pneumosclerosis OR "Pulmonary Fibroses"OR ("pulmonary fibrosis"AND interstitial) OR "pulmonary interstitial fibrosis"OR "pulmonary interstitial syndrome"OR "pulmonary sclerosis"OR "fibrosing alveolitis/exp"OR "lung fibrosis/exp"OR "chronic lung disease/exp"OR "interstitial syndrome/exp"OR "interstitial lung disease/exp"))

- ProQuest Dissertations
  (Adult OR Adults OR "Adult Health"OR adult/exp OR aged/exp OR "aged patient"OR "aged people"OR "aged person"OR "aged subject"OR elderly OR "elderly patient"OR "elderly pe-

ople"OR "elderly person") AND ("2019 nCoV Disease"OR "2019 nCoV Infection"OR "2019 New Coronavirus"OR "2019 novel coronavirus disease"OR "2019 novel coronavirus infection"OR "2019 Novel Coronavirus Outbreak"OR "2019 Novel Coronavirus Pneumonia"OR "2019 Novel Coronaviruses"OR "2019-20 China Pneumonia Outbreak"OR "2019-20 Wuhan Coronavirus Outbreak"OR 2019-nCoV OR "2019-nCoV Acute Respiratory Disease"OR "2019-nCoV disease"OR "2019-nCoV Diseases"OR "2019-nCoV infection"OR "2019-nCoV Infections"OR "2019-nCoV Outbreak"OR "2019-nCoV pneumonia"OR ("2019-Novel Coronavirus"AND 2019-nCoV AND Infection) OR "2019-Novel Coronavirus Pneumonia"OR "chronic COVID syndrome"OR "chronic COVID-19"OR ("Coronavirus 2"AND SARS) OR "Coronavirus Disease 19"OR "coronavirus disease 2"OR "coronavirus disease 2019"OR "coronavirus disease 2019 pneumonia"OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"OR "coronavirus disease-19"OR "coronavirus infection 2019"OR (Coronavirus AND "2019 Novel") OR (Coronavirus AND Wuhan) OR COVID OR "COVID 19"OR "COVID 19 induced pneumonia"OR "COVID 19 Virus"OR "COVID 19 Virus Disease"OR "COVID 19 Virus Infection"OR "COVID 2019"OR "COVID long-hauler"OR COVID-19 OR "COVID-19 induced pneumonia"OR "COVID-19 long-hauler"OR "COVID-19 pneumonia"OR "COVID-19 pneumonitis"OR "COVID-19 Post-Acute Sequelae"OR ("COVID-19 Syndrome"AND Post-Acute) OR "COVID-19 Virus"OR "COVID-19 Virus Disease"OR "COVID-19 Virus Diseases"OR "COVID-19 Virus Infection"OR "COVID-19 Virus Infections"OR "COVID-19 Viruses"OR (COVID-19 AND "Long Haul") OR "COVID-2019 pneumonia"OR (COVID AND Long-Haul) OR COVID19 OR "COVID19 Virus"OR "COVID19 Viruses"OR ("Disease 2019"AND Coronavirus) OR (Disease AND 2019-nCoV) OR (Disease AND "COVID-19 Virus") OR (Infection AND 2019-nCoV) OR (Infection AND "COVID-19 Virus") OR (Infection AND SARS-CoV-2) OR "Long COVID"OR "long haul COVID"OR "Long Haul COVID 19"OR "long haul COVID-19"OR "Long Haul COVID-19s"OR "long hauler COVID"OR "Long-Haul COVID"OR "Long-Haul COVIDs"OR "nCoV 2019 disease"OR "nCoV 2019 infection"OR "new coronavirus pneumonia"OR ("Novel coronavirus"AND 2019-nCoV) OR "novel coronavirus 2019 disease"OR "novel coronavirus 2019 infection"OR "novel coronavirus disease 2019"OR "novel coronavirus infected pneumonia"OR "novel coronavirus infection 2019"OR "Novel Coronavirus Pneumonia"OR "novel coronavirus pneumonia"OR ("Novel Coronavirus"AND 2019) OR "PASC Post Acute Sequelae of COVID 19"OR "paucisymptomatic coronavirus disease 2019"OR "pneumonia by SARS-CoV-2"OR "pneumonia caused by SARS-CoV-2"OR "pneumonia caused by SARSCoV-2"OR "pneumonia due to SARS-CoV-2"OR "pneumonia due to SARSCoV-2"OR "Post Acute COVID 19 Syndrome"OR "Post Acute COVID-19 Syndrome"OR "Post Acute Sequelae of COVID 19"OR "Post Acute Sequelae of SARS CoV 2 Infection"OR "post COVID 19 fatigue"OR "post COVID 19 syndrome"OR "Post COVID Conditions"OR "post COVID fatigue"OR "post COVID impairment"OR "post COVID syndrome"OR "post-acute COVID syndrome"OR "post-acute COVID-19"OR "post-acute COVID-19 fatigue"OR "post-acute COVID-19 syndrome"OR "Post-Acute COVID-19 Syndromes"OR "Post-Acute COVID-19 Syndromes"OR "Post-Acute Sequelae of COVID-19"OR "Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection"OR "Post-COVID Condition"OR "Post-COVID Conditions"OR "post-COVID-19 condition"OR "SARS Coronavirus 2"OR "SARS Coronavirus 2 Infection"OR "SARS coronavirus 2 pneumonia"OR "SARS CoV 2 Infection"OR "SARS CoV 2 Virus"OR SARS-CoV-2 OR "SARS-CoV-2 disease"OR "SARS-CoV-2 Infection"OR "SARS-CoV-2 Infections"OR "SARS-CoV-2 pneumonia"OR "SARS-CoV-2 pneumonitis"OR "SARS-CoV-2 viral pneumonia"OR "SARS-CoV-2 Virus"OR "SARS-CoV-2 virus pneumonia"OR "SARS-CoV-2 Viruses"OR "SARS-CoV2 disease"OR "SARS-CoV2 infection"OR "SARSCoV2 disease"OR "SARSCoV2 infection"OR "SARSCoV2 pneumonia"OR "severe acute respiratory syndrome 2"OR "severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia"OR "Severe Acute

Respiratory Syndrome Coronavirus 2"OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection"OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection"OR "severe acute respiratory syndrome CoV-2 infection"OR ("Virus Disease"AND COVID-19) OR ("Virus Infection"AND COVID-19) OR (Virus AND COVID-19) OR (Virus AND SARS-CoV-2) OR (Viruses AND COVID19) OR "Wuhan Coronavirus"OR "Wuhan coronavirus disease"OR "Wuhan Coronavirus Infection"OR "Wuhan Coronavirus Outbreak"OR "Wuhan Coronavirus Pneumonia"OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia"OR "Wuhan seafood market pneumonia virus") AND ((Tomography AND "X-Ray Computed") OR "CT scan"OR Tomographies OR Tomography OR "X-Ray Computed Tomography"OR (Tomography AND "X-Ray Computerized") OR (Tomography AND "X Ray Computerized") OR "Computed X Ray Tomography"OR "X-Ray Computer Assisted Tomography"OR "X Ray Computer Assisted Tomography"OR (Tomography AND "X-Ray Computer Assisted") OR (Tomography AND "X Ray Computer Assisted") OR ("Computerized Tomography"AND "X Ray") OR ("Computerized Tomography"AND X-Ray) OR "X-Ray Computerized Tomography"OR "CT X Ray"OR "CT X Rays"OR ("X Ray"AND CT) OR ("X Rays"AND CT) OR Tomodensitometry OR (Tomography AND "X Ray Computed") OR ("X Ray Tomography"AND Computed) OR ("X-Ray Tomography"AND Computed) OR "Computed X-Ray Tomography"OR (Tomographies AND "Computed X-Ray") OR (Tomography AND "Computed X-Ray") OR (Tomography AND "Xray Computed") OR ("Computed Tomography"AND Xray) OR "Xray Computed Tomography"OR ("CAT Scan"AND "X Ray") OR ("CAT Scan"AND X-Ray) OR ("CAT Scans"AND X-Ray) OR (Scan AND "X-Ray CAT") OR (Scans AND "X-Ray CAT") OR "X-Ray CAT Scan"OR "X-Ray CAT Scans"OR (Tomography AND "Transmission Computed") OR ("Computed Tomography"AND Transmission) OR "Transmission Computed Tomography"OR ("CT Scan"AND X-Ray) OR ("CT Scan"AND "X Ray") OR ("CT Scans"AND X-Ray) OR (Scan AND "X-Ray CT") OR (Scans AND "X-Ray CT") OR "X-Ray CT Scan"OR "X-Ray CT Scans"OR ("Computed Tomography"AND X-Ray) OR ("Computed Tomography"AND "X Ray") OR "X Ray Computerized Tomography"OR Cine-CT OR "Cine CT"OR "Electron Beam Computed Tomography"OR "Electron Beam Tomography"OR ("Beam Tomography"AND Electron) OR (Tomography AND "Electron Beam") OR (Tomography AND "X-Ray Computerized Axial") OR (Tomography AND "X Ray Computerized Axial") OR "X-Ray Computerized Axial Tomography"OR "X Ray Computerized Axial Tomography"OR "x-ray computed tomography/exp"OR "ct scanning") AND ("Pulmonary Fibrosis"OR "alveolar interstitial syndrome"OR (Alveolitides AND Fibrosing) OR (alveolitis AND fibrosing) OR "chronic diffuse interstitial fibrosis"OR "chronic interstitial pneumonia"OR "chronic lung disease"OR "chronic pneumopathy"OR "chronic pulmonary disease"OR "diffuse interstitial fibrosis"OR "diffuse interstitial lung fibrosis"OR "diffuse interstitial pneumopathy"OR "diffuse interstitial pulmonary fibrosis"OR "diffuse lung fibrosis"OR "diffuse parenchyma lung disease"OR "Diffuse Parenchymal Lung Disease"OR "Diffuse Parenchymal Lung Diseases"OR "diffuse parenchymal pulmonary disease"OR "diffuse parenchymal pulmonary disorder"OR "diffuse pulmonary fibrosis"OR (Fibroses AND Pulmonary) OR "Fibrosing Alveolitides"OR "Fibrosing Alveolitis"OR "fibrosis pulmonis"OR (fibrosis AND lung) OR (Fibrosis AND Pulmonary) OR "interstitial alveolar syndrome"OR "interstitial fibrosis"OR "interstitial lung disease"OR "Interstitial Lung Diseases"OR "interstitial lung disorder"OR "interstitial lung fibrosis"OR "interstitial lung syndrome"OR "Interstitial Pneumonia"OR "Interstitial Pneumonias"OR "Interstitial Pneumonitides"OR "Interstitial Pneumonitis"OR "interstitial pneumopathy"OR "interstitial pulmonary disease"OR "interstitial pulmonary disorder"OR "interstitial pulmonary fibrosis"OR "interstitial pulmonary fibrosis"OR "interstitial pulmonary syndrome"OR "interstitial syndrome"OR "lung alveolar fibrosis"OR "lung chronic disease"OR ("lung disease"AND chronic) OR ("lung disease"AND inters-

titial) OR (”lung diseases”AND interstitial) OR ”lung fibrosing alveolitis”OR ”lung fibrosis”OR (”lung fibrosis”AND interstitial) OR ”lung interstitial fibrosis”OR ”lung interstitial syndrome”OR ”lung parenchymal fibrosis”OR ”lung sclerosis”OR (Pneumonia AND Interstitial) OR (Pneumonias AND Interstitial) OR (Pneumonitides AND Interstitial) OR (Pneumonitis AND Interstitial) OR (pneumopathy AND interstitial) OR pneumosclerosis OR ”Pulmonary Fibroses”OR (”pulmonary fibrosis”AND interstitial) OR ”pulmonary interstitial fibrosis”OR ”pulmonary interstitial syndrome”OR ”pulmonary sclerosis”OR ”fibrosing alveolitis/exp”OR ”lung fibrosis/exp”OR ”chronic lung disease/exp”OR ”interstitial syndrome/exp”OR ”interstitial lung disease/exp”)

Apêndice B

Estudos incluídos na revisão sistemática:

Na amostra de 44 estudos observacionais, oito publicaram seus resultados em mais de um artigo. Nas Tabelas B.1, B.2, B.3 e B.4 foram incluídos título e referências sobre todas as publicações cujos resultados contribuíram para extração de dados relevantes para o escopo desta revisão sistemática.

Tabela B.1. Apresentação dos estudos primários incluídos na Revisão Sistemática e artigos de resultados publicados.

Estudo	Título	Ano	Revista
Han et al [76]	Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia	2021	Radiology
Han et al [78]	Fibrotic Interstitial Lung Abnormalities at 1 year Follow up CT after Severe Covid 19	2021	Radiology
Baratella et al [16]	Interstitial lung disease at high resolution ct after sars-cov-2-related acute respiratory	2021	Journal of Clinical Medicine
Bardakci et al [18]	Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe COVID-19	2021	Journal of Medical Virology
Bernardinello e Coconcelli et al [37]	Characteristics and Prognostic Factors of Pulmonary Fibrosis After COVID-19 Pneumonia	2022	Frontiers in Medicine
Bernardinello [19] e Coconcelli et al	Predictors of pulmonary sequelae after {COVID}-19 pneumonia: A 12-month follow-up study	2023	Frontiers in Medicine
Bocchino et al [21]	Chest CT-based Assessment of 1-year Outcomes after Moderate COVID-19 Pneumonia	2022	Radiology
Caruso et al [28]	Post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia: Six-month chest CT follow-up	2021	Radiology
Estudo COVID-FIBROTIC [126]	Biomarkers of Fibrosis in Patients with Covid 19 One Year After Hospital Discharge: A Prospective Cohort Study	2023	American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology
Estudo COVID-FIBROTIC [158]	Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge	2022	Archivos de Bronconeumología
Estudo COVID-FIBROTIC [178]	Lung function and radiological findings 1 year after COVID-19: a prospective follow-up	2022	Respiratory Research
Estudo COVID-BioB [38]	Residual lung damage following ARDS in COVID-19	2022	Acta anaesthesiologica Scandinavica
Estudo COVID-BioB [208]	One-Year Multidisciplinary Follow-Up of Patients With COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation	2022	Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia
Farghaly et al [57]	Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis A case-control study	2022	Medicine (United States)
Faverio et al [60]	One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study	2022	Respiratory Research
Faverio et al [59]	Six-Month Pulmonary Impairment after Severe COVID-19: A Prospective, Multicentre Follow-Up Study	2021	Respiration

Tabela B.2. Apresentação dos estudos primários incluídos na Revisão Sistemática e artigos de resultados publicados.

Estudo	Título	Ano	Revista
Kumar et al [96]	Chest {CT} features and functional correlates of COVID-19 at 3 months and 12 months follow-up	2023	Clinical Medicine
Froidure et al [64]	Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae	2021	Respiratory Medicine
Kumar et al [95]	Recovering from COVID-19: lessons learnt from an intensive secondary care follow-up service	2022	Future Healthcare Journal
Huang et al [87]	Six month follow up after recovery of COVID-19 Delta variant survivors via CT-based deep learning	2023	Frontiers in Medicine
Zubairi et al [217]	Persistence of post-COVID lung parenchymal abnormalities during the three-month follow-up	2021	Advances in Respiratory Medicine
Kurysdenis et al [97]	A comprehensive study of persistent changes on lung computed tomography scans of convalescent patients 3 months after recovery from severe and moderate COVID-19 pneumonia	2022	Polish Archives of Internal Medicine
Lazar et al [99]	Interstitial Lung Fibrosis Following COVID-19 Pneumonia	2022	Diagnostics
Estudo CovILD [115]	Chest CT of Lung Injury 1 Year after COVID-19 Pneumonia: the CovILD Study	2022	Radiology
Zou et al [215]	The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in Covid 19 patients as assessed by AI assisted chest HRCT	2021	PLoS One
Mostafa et al [124]	The outcome of pulmonary function tests and high-resolution computed tomography of chest in post-coronavirus disease 2019 confirmed cases after 3 months of recovery	2023	Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis
Zhang et al [209]	Thin-section computed tomography findings and longitudinal variations of the residual pulmonary sequelae after discharge in patients with COVID-19: a short-term follow-up study	2021	European Radiology
Nabahati et al [128]	Post-COVID-19 pulmonary fibrosis and its predictive factors: a prospective study	2021	Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine
Poerio et al [146]	Evolution of COVID-19 Pulmonary Fibrosis–Like Residual Changes Over Time - Longitudinal Chest CT up to 9 Months After Disease Onset: a Single-Center Case Series	2022	SN Comprehensive Clinical Medicine

Tabela B.3. Apresentação dos estudos primários incluídos na Revisão Sistemática e artigos de resultados publicados.

Estudo	Título	Ano	Revista
Polat et al [147]	Factors Affecting the Risk of Interstitial Lung Disease Development in Hospitalized Patients With Covid 19 Pneumonia	2022	Respiratory Care
Wu et al [200]	3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study	2021	The Lancet Respiratory Medicine
Van Raaij et al [185]	Fibrotic-like abnormalities notably prevalent one year after hospitalization with COVID-19	2022	Respiratory Medicine and Research
Estudo PHENOTYPE [186]	CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge	2022	Radiology
Karampitsakos et al [93]	Post-COVID-19 pulmonary fibrosis and its predictive factors: a prospective studyPost-COVID-19 interstitial lung disease: Insights from a machine learning radiographic model	2023	Frontiers in Medicine
Li et al [106]	Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study	2021	Respiratory Reseach
Zhao et al [213]	Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery	2020	Clinical Medicine
Russo et al [154]	Lung ultrasound in the follow-up of severe COVID-19 pneumonia: six months evaluation and comparison with CT	2022	Internal and Emergency Medicine
Zhou et al [214]	Comparison of Residual Pulmonary Abnormalities 3 Months After Discharge in Patients Who Recovered From COVID-19 of Different Severity	2021	Frontiers in Medicine
Vural et al [190]	Pulmonary fibrotic-like changes on follow-up chest CT exam in patients recovering from COVID-19 pneumonia	2021	Tuberk Toraks
Estudo UKILD pós-COVID-19 [172]	Residual Lung Abnormalities after COVID-19 Hospitalization: Interim Analysis of the UKILD Post–COVID-19 Study	2023	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
Estudo UKILD pós-COVID-19 [198]	Understanding the burden of interstitial lung disease post-COVID-19: the UK Interstitial Lung Disease-Long COVID Study (UKILD-Long COVID)	2021	BMJ Open Respiratory Research

Tabela B.4. Apresentação dos estudos primários incluídos na Revisão Sistemática e artigos de resultados publicados.

Estudo	Título	Ano	Revista
Estudo UKILD pós-COVID-19 [55]	Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSPCOVID): a UK multicentre, prospective cohort study	2021	Lancet Respir Med
Estudo UKILD pós-COVID-19 [53]	Cohort Profile: Post-Hospitalisation COVID-19 (PHOSP-COVID) study	2024	International Journal of Epidemiology
Besutti et al [20]	Follow-Up CT Patterns of Residual Lung Abnormalities in Severe COVID-19 Pneumonia Survivors: A Multicenter Retrospective Study	2022	Tomography
Pan et al [138]	Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID-19	2022	Radiology
Marando et al [117]	1-year radiological, functional and quality-of-life outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia - A prospective observational study	2022	Primary Care Respiratory Medicine
Lorent et al [114]	Prospective longitudinal evaluation of hospitalised COVID-19 survivors 3 and 12 months after discharge	2022	ERJ Open Research - European Respiratory Society
Liao et al [109]	Long-Term Effects of COVID-19 on Health Care Workers 1-Year Post-Discharge in Wuhan	2022	Infectious Diseases and Therapy
Yumin Li et al [107]	Follow-up study of pulmonary sequelae in discharged COVID-19 patients with diabetes or secondary hyperglycemia	2021	European Journal of Radiology
Swiss COVID lung study [102]	Pulmonary Recovery 12 Months after Non-Severe and Severe COVID-19: The Prospective Swiss COVID-19 Lung Study	2023	Respiration
Lixue Huang et al [88]	1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study	2021	Lancet
Estudo CIBERESUCICOVID [65]	Projeto CIBERESUCICOVID (COV20/00110, ISCIII). Identificação de perfis de microRNA circulantes associados à função pulmonar e características radiológicas em sobreviventes de SDRA induzida por SARS-CoV-2	2021	Emerging Microbes & Infections
Estudo CIBERESUCICOVID [180]	CIBERESUCICOVID: A strategic project for a better understanding and clinical management of COVID-19 in critical patients	2021	Archivos de Bronconeumología
Estudo CIBERESUCICOVID [69]	Inflammation and Organic Damage in COVID-19: What Have We Learned 2 Years Into the Pandemic?	2022	Frontiers in Medicine
Eberst et al [52]	Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unisurvivors after SARS-CoV-2 pneumonia	2022	Annals of Intensive Care
Chen et al [34]	One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection	2021	Tomography

Apêndice C

Estudos excluídos na fase de seleção

Exposição de motivos para exclusão de uma pesquisa primária durante a fase de seleção para compor a base de dados da revisão sistemática.

1. Estudo não finalizado ou cujo texto não foi encontrado na íntegra.
    - Predicting the Progression to Chronic Fibrosis of Lung Lesions Related to Covid 19 Infection From Chest CT Images [26]
    - Incidence, Risk Factors and Prognosis of Pulmonary Fibrosis During Severe covid 19 Pneumonia [89]
    - Post covid 19 Hypoxemic Respiratory Failure Residual Pathophysiologic Outcomes [132]
2. A população incluída no estudo diverge dos critérios de inclusão desta revisão sistemática.
    - Impact of covid 19 pneumonia on interstitial lung disease: semi-quantitative evaluation with computed tomography [51]
3. Desenho do estudo diverge dos critérios de inclusão desta revisão sistemática.
    - A Diagnostic Dilemma: covid 19 Infection Versus Interstitial Lung Disease [8]
    - European Respiratory Society statement on long COVID follow up [9]
    - Infected Cavitations, Bullae and Interstitial Lung Disease in a covid 19 Patient in Lima, Peru [12]
    - Chest CT Lung Abnormalities 1 Year after covid 19: A Systematic Review and Meta-Analysis [22]
    - Post covid 19 changes masked a malignancy: invasive mucinous adenocarcinoma [42]
    - Post covid syndrome: pulmonary complications [54]
    - Covid 19 progression in hospitalized patients using follow up in vivo CT and ex vivo microCT [67]
    - Long covid mimicking interstitial lung disease: a case series [68]
    - Pulmonary Sequelae of Covid 19 [81]
    - Lower Circulating Interferon-Gamma Is a Risk Factor for Lung Fibrosis in Covid 19 Patients [86]
    - Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease After SARS-CoV-2 Vaccination: a Case Series [91]

- Postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a state of-the art review [91]
- Radiological findings based comparison of functional status in patients who have post-covid lung injury or idiopathic pulmonary fibrosis [98]
- Nonspecific interstitial pneumonia pattern is a frequent finding in patients with post acute covid 19 syndrome treated with bilateral orthotopic lung transplantation: current best evidence [123]
- Prevalence of long term effects in individuals diagnosed with covid 19: an updated living systematic review [136]
- Case report: bullous lung disease following covid 19 [142]
- Factors Affecting the Risk of Interstitial Lung Disease Development in Hospitalized Patients With Covid 19 Pneumonia [147]
- Cryptogenic organizing pneumonia: a diagnostic dilemma in a world dominated by covid 19 pneumonia [157]
- Post acute sequelae in Covid 19 survivors: an overview [161]
- Gaps in knowledge: unmasking post acute covid 19 syndrome and potential long-term complications in covid 19 survivors [162]
- An Underestimated Risk? When Long Covid Becomes Life Threatening! Massive and Rapidly Progressing Pulmonary Fibrosis With a Pattern of Systemic Sclerosis Following Mildly Symptomatic covid 19 Infections [169]
- Clinical, radiological, and histopathological features of pulmonary post covid syndrome : A form of autoimmune-mediated interstitial lung disease? [171]
- Post intensive care syndrome and pulmonary fibrosis in patients surviving ARDS pneumonia of covid 19 and non-covid 19 etiologies [173]
- Lessons learned 1 year after Sars-CoV-2 emergence leading to covid 19 pandemic [179]
- Long covid: And the fire rages on [181]
- Corrigendum: Post-covid-interstitial lung disease: Insights from a machine learning radiographic model [184]
- Peculiar high resolution computed tomography patterns in post covid fibrosis [182]
- Post covid 19 infections and evolution of pulmonary and cardiac lesions the battle has just started [187]
- Post covid 19 sequelae or persistent covid 19 disease [189]
- Covid sequelae in adults aged less than years: A systematic review [199]
- New grading system for post covid 19 pulmonary fibrosis based on computed tomography findings [47]

- Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from covid 19 pneumonia: Preliminary experience [207]
- First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution [120]
- Fibrotic Changes Depicted by Thin Section CT in Patients With Covid 19 at the Early Recovery Stage: Preliminary Experience [204]

4. Os desfechos do estudo não incluem os desfechos de interesse desta revisão sistemática.

   - Covid 19 pneumonia: Prediction of patient outcome by CT based quantitative lung parenchyma analysis combined with laboratory parameters [49]
   - Midterm follow up chest CT findings in recovered Covid 19 patients with residual symptoms [118]
   - Post covid 19 sequelae: A prospective observational study from Northern India [129]
   - Does follow up D dimer level help in predicting oxygenation status, ventilatory support requirement, lung fibrosis, and thromboembolic events in coronavirus disease 2019 pneumonia? A prospective observational study in a tertiary care setting in India [141]

5. O estudo avalia pacientes na fase aguda da Covid ou com menos de três meses do diagnóstico

   - Temporal changes of lung computed tomography findings pulmonary covid 19 infection [2]
   - Occurrence of pulmonary residuals as one of the sequelae of COVID-19 and it's predictors among moderate and severe cases [3]
   - Interstitial lung disease at high resolution ct after sars-cov-2-related acute respiratory distress syndrome according to pulmonary segmental anatomy [16]
   - Follow up study of clinical and chest CT scans in confirmed covid 19 patients [48]
   - Respiratory disease, and treatment/thematic poster session covid 19 as a cause of pulmonary fibrosis [83]
   - Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study [106]
   - Temporal changes in the chest based on findings from imaging in severe patients with novel coronavirus pneumonia [104]
   - Chest CT Features of Patients with Covid 19 Pneumonia Following Hospital Discharge [111]
   - Susceptibility Loci for Fibrotic Interstitial Lung Disease and Development of Fibrosis 3 Months After Severe Covid 19 Infection [119]

- High Resolution Computed Tomography Findings of Pulmonary Fibrosis in Covid 19 Survivors and its Association with Inflammatory Markers: A Retrospective Study [140]
- Prevalence and Clinical Outcomes of covid Associated Pulmonary Fibrosis [188]
- Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (covid 19) after hospital discharge [196]

Apêndice D

Variáveis de interesse

Listam-se abaixo os dados extraídos dos estudos primários. Essas variáveis refletem dados qualitativos e demográficos, desfechos de interesse e suas unidades de medição.

Características dos estudos primários

- Identificação do Estudo
- Ano Publicação
- Periódico no qual o estudo foi publicado
- Cidade
- País
- Cenário (se apenas um serviço de saúde estava envolvido na pesquisa ou e mais de um)
- Intervalo e Duração da seleção dos participantes (média de dias) - corresponde ao período de recrutamento dos participantes e/ou o período em que os participantes recrutados apresentaram a fase aguda da covid 19)

- Desenho do Estudo
- Linha do tempo do estudo
- Número de indivíduos que foram avaliados por tomografia de tórax em algum momento no estudo, 3 meses ou mais após a covid
- Número total de indivíduos avaliados no estudo, com e sem análise por tomografia
- Objetivos principais

- Critérios de inclusão e de exclusão específicos a respeito da gravidade do quadro agudo da covid
- Critérios de inclusão e de exclusão específicos a respeito da história de doença pulmonar crônica anterior ao covid 19 nos participantes incluídos no estudo

Dados demográficos da população incluídas nos estudos primários

- Idade da população
- Número total de homens e de mulheres
- Índice de massa corporal
- Hábito tabágico
- Sobre comorbidades
  - Número de indivíduos sem comorbidade declarada no momento do diagnóstico de covid
  - Número de indivíduos portadores de doença pulmonar crônica prévia (fibrose, dpoc pneumonites intersticiais, etc) no momento do diagnóstico de covid
  - Número de indivíduos portadores de doenças cardiovasculares (exceto hipertensos) no momento do diagnóstico de covid
  - Número de indivíduos hipertensos
  - Número de indivíduos portadores de doenças auto-imunes em geral no momento do diagnóstico de covid 19
  - Número de indivíduos portadores de doenças oncológicas em geral no momento do diagnóstico de covid 19
  - Número de indivíduos portadores de doenças metabólicas (exceto diabetes e obesidade) no momento do diagnóstico de covid 19
  - Número de indivíduos com diabetes
  - Número de indivíduos obesos
  - Número de indivíduos com outras doenças/não individualizadas

- Sobre a gravidade da doença aguda
  - Número de indivíduos graves: Classificação de Gravidade do quadro agudo de covid, na internação, para os participantes incluídos no estudo
  - Número de indivíduos com covid moderado: Classificação de Gravidade do quadro agudo de covid, na internação, para os participantes incluídos no estudo
  - Qual protocolo foi utilizado para classificar a gravidade dos participantes?
  - Número de indivíduos que necessitaram ventilação mecânica invasiva IMV durante internação por covid 19.

Desfecho avaliação da função pulmonar

- Realizou-se TC6min (teste de caminhada de 6 minutos)?
- Achado mais relevante no teste de caminhada
- Realizou Testes de função respiratória - TFP?
- Quais testes de função pulmonar foram usados?
- Padrão TFP mais comum aos 3, 6 e aos 12 meses (anormalidades restritivas [CVF<80% + VEF1/CVF $< 0,7$], anormalidades obstrutivas [VEF1/CVF $< 0,7$ ou VEF1/CVF% $< 80\%$ do valor previsto ou capacidade de difusão reduzida dos pulmões para monóxido de carbono (DLco) $< 75\%$]).
- Anormalidades na função pulmonar medida pela capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono - DLco.

Desfecho avaliação da qualidade de vida referida

- Aplicou algum Questionário sobre Qualidade de Vida?
- Qual Questionário sobre Qualidade de Vida foi utilizado?
- Achado mais relevante no Questionário sobre Qualidade de Vida aplicado aos 3, 6 e 12 meses meses pós-covid

Desfecho utilização de inteligência artificial no processo avaliativo

- Utilizou inteligência artificial na avaliação tomográfica?
- Qual *software* foi usado?
- Função da inteligência artificial

Anormalidades pulmonares residuais descritas na tomografia de tórax

- Foi utilizada técnica de tomografia com protocolo de dose baixa?
- Amostra total que realizou tomografia a cada aferição (aos 3, 6 e 12 meses)
- Período em que realizou a tomografia (aos 3, 6 e 12 meses)
- Número de indivíduos com tomografia de tórax normal no período.

- Número de indivíduos com tomografia de tórax alterada no período (lesões tomográficas residuais).

- Tipos de lesões tomográficas residuais:
  - Alterações alveolares ou intersticiais que podem estar associadas à fibrose pulmonar
    - Opacidade em vidro fosco
    - Consolidação pulmonar
    - Atelectasia
    - Atenuação em mosaico
    - Nódulos ou massas
    - Reticulação (Opacidades intersticiais como espessamento septal inter ou intralobular)
    - Interface irregular (ILA) entre estruturas vasculares e parênquima sugerindo espessamento irregular do interstício peribroncovascular.
    - Bandas parenquimatosas
  - Alterações muito sugestivas de fibrose
    - Faveolamento (opacidades intersticiais fibróticas)
    - Dilatação brônquica (Bronquiectasia e bronquiolectasia de tração)

- Padrão das alterações pulmonares
  - Padrão pneumonia (PNM) em organização
  - Padrão PNM intersticial inespecífica
  - Padrão PNM intersticial habitual
  - Padrão PNM intersticial habitual provável

Apêndice E

Anormalidades tomográficas e da função pulmonar

Uma visão geral das anormalidades pulmonares encontradas nos estudos primários está disposta nessa sessão. Os dados foram organizados por período de aferição. Eles correspondem ao numerador (ocorrências da lesão correspondente) e ao denominador (número total de exames realizados no período - normais e patológicas). Entre parênteses, a frequência relativa resultante.

A Tabela E.1 resume a prevalência de quaisquer anormalidades pulmonares residuais na TC de tórax 3 meses após covid 19. As Tabelas E.2 e E.3 resumem a distribuição de prevalência de quaisquer anormalidades pulmonares residuais na TC de tórax aos 6 e 12 meses, respectivamente. Foram apresentadas as proporções das lesões individualizadas por tipo de alteração separadamente, além da proporção agrupada. A Tabela E.4 resume a prevalência agrupada de quaisquer anormalidades pulmonares residuais nos testes de função pulmonar e separadamente nas DLco 3, 6 e 12 meses após covid 19.

Tabela E.1. Distribuição de prevalência de quaisquer anormalidades pulmonares residuais na TC de tórax 3 meses após covid 19.

Estudo	Qualquer Anormal.	Vidro Fosco	Consol.	Atelec.	Espes. Septal	Bronq.	Retic.	Faveol.	Bandas	Mosaico	Nód. Massas
Baratella et al.	43/44 (98)	33/44 (75)	13/44 (30)	NR	NR	14/44 (32)	15/44 (34)	NR	37/44 (84)	NR	NR
Bardakci et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bernardinello e Coconcelli et al.˜	45/220 (20)	17/220 (8)	2/220 (1)	NR	NR	NR	12/220 (5)	NR	NR	NR	NR
Besutti et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bocchino et al.	84/84 (100)	79/84 (94)	11/84 (13)	8/84 (10)	NR	2/84 (2)	2/84 (2)	NR	36/84 (43)	NR	NR
Caruso et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Chen et al.	8/10 (80)	4/10 (40)	NR	NR	NR	NR	4/10 (4)	NR	1/10 (10)	NR	NR
Eberst et al.	77/80 (96)	56/80 (70)	NR	NR	NR	53/80 (66)	69/80 (86)	6/80 (8)	NR	NR	NR
CIBERESUCICOVID	71/99 (72)	56/99 (57)	17/99 (17)	22/99 (22)	NR	76/99 (77)	81/99 (82)	NR	NR	29/99 (29)	33/99 (33)
Covid-BioB	25/42 (60)	13/42 (31)	NR	NR	NR	12/42 (29)	12/42 (29)	8/42 (19)	NR	NR	NR
Covid-Fibrotic	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
CovILD	54/86 (63)	50/86 (58)	6/86 (7)	NR	NR	6/86 (7)	45/86 (52)	NR	27/86 (31)	NR	NR
Phenotype	41/73 (56)	35/73 (48)	5/73 (7)	NR	NR	9/73 (12)	10/73 (14)	NR	27/73 (37)	NR	NR
UKILD pos-covid19	166/209 (79)	166/209 (79)	NR	NR	NR	NR	48/209 (23)	NR	NR	NR	NR
Farghaly et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Faverio et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Froidure et al.	22/107 (21)	73/107 (68)	8/107 (7)	NR	NR	22/107 (21)	26/107 (24)	NR	NR	NR	NR
Han et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Huang et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Karampitsakos et al.	173/232 (75)	123/232 (53)	NR	NR	NR	NR	59/232 (25)	14/232 (6)	NR	NR	NR
Kumar et al.	56/56 (100)	36/56 (64)	9/56 (16)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2/56 (4)	NR
Kurysdenis et al.	105/107 (98)	85/107 (79)	12/107 (11)	NR	72/107 (67)	8/107 (7)	8/107 (7)	6/107 (6)	NR	6/107 (6)	20/107 (19)
Lazar et al.	100/100 (100)	68/100 (68)	NR	NR	NR	42/100 (42)	15/100 (15)	4/100 (4)	64/100 (64)	NR	NR
Li et al.	135/289 (47)	97/289 (34)	NR	NR	33/289 (11)	21/289 (7)	11/289 (4)	NR	130/289 (45)	NR	NR
Liao et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lixue Huang et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lorent et al.	158/297 (53)	137/297 (46)	19/297 (6)	NR	NR	49/297 (16)	107/297 (36)	NR	NR	2/297 (1)	NR
Marando et al.	32/39 (82)	23/39 (59)	1/39 (3)	NR	NR	NR	NR	NR	27/39 (69)	NR	NR
Mostaf et al.	35/100 (35)	20/100 (20)	NR	2/100 (2)	4/100 (4)	NR	NR	NR	7/100 (7)	NR	NR
Nabahati et al.	151/173 (87)	68/173 (39)	81/173 (47)	NR	NR	11/173 (6)	75/173 (43)	4/173 (2)	58/173 (34)	17/173 (10)	NR
Pan et al.	81/209 (39)	78/209 (37)	5/209 (2)	8/209 (4)	29/209 (14)	25/209 (12)	31/209 (15)	NR	72/209 (34)	NR	NR
Poerio et al.	5/22 (23)	6/22 (27)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3/22 (14)	NR	NR
Polat et al.	212/446 (48)	82/446 (18)	NR	NR	94/446 (21)	72/446 (16)	94/446 (21)	3/446 (1)	94/446 (21)	NR	NR
Russo et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Swiss COVID lung	25/25 (100)	10/25 (40)	3/25 (12)	NR	21/25 (84)	5/25 (20)	10/25 (40)	NR	10/25 (40)	24/25 (96)	NR
Van Raaij et al.	54/66 (82)	48/66 (73)	1/66 (2)	NR	NR	8/66 (12)	6/66 (9)	8/66 (12)	12/66 (18)	NR	NR
Vural et al.	29/84 (35)	NR	NR	NR	NR	29/84 (35)	NR	29/84 (35)	29/84 (35)	NR	NR
Wu et al.	65/83 (78)	65/83 (780	NR	NR	NR	1/83 (1)	28/83 (34)	NR	9/83 (11)	2/83 (2)	NR
Yumin Li et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zhang et al.	74/122 (61)	63/122 (52)	4/122 (3)	NR	31/122 (25)	14/122 (11)	7/122 (6)	44/122 (36)	39/122 (32)	NR	NR
Zhao et al.	39/55 (71)	7/55 (13)	NR	NR	NR	NR	15/55 (27)	NR	NR	3/55 (5)	NR
Zhou et al.	74/87 (85)	69/87 (79)	61/87 (70)	NR	57/87 (66)	4/87 (5)	10/87 (11)	NR	NR	NR	NR
Zou et al.	239/284 (84)	192/284 (68)	NR	NR	111/284 (39)	86/284 (30)	111/284 (39)	86/284 (30)	214/284 (75)	NR	NR
Zubairi etal.	30/30 (100)	27/30 (90)	10/30 (33)	NR	NR	4/30 (13)	14/30 (47)	12/30 (40)	NR	2/30 (7)	NR

(Nota - Os dados são numerador e denominador, com a porcentagem em parênteses. NR: não relatado. Anormal: anormalidade; Consol: consolidação parenquimatosa; Atelec: atelectasia; Espes: espessamento; Bronq: bronquiectasia e bronquiolectasia de tração; Retic: reticulação; Faveol: faveolamento; Mosaico: atenuação em mosaico; Nód: nódulos pulmonares.)

Tabela E.2. Distribuição de prevalência de quaisquer anormalidades pulmonares residuais na TC de tórax 6 meses após covid 19.

Estudo	Qualquer Anormal.	Vidro Fosco	Consol.	Atelec.	Espes. Septal	Bronq.	Bandas	Retic.	Faveol.	Mosaico	Nód. Massas
Baratella et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bardakci et al.	39/60 (65)	NR	NR	NR	26/60 (43)	NR	NR	12/60 (20)	1/60 (2)	NR	NR
Bernardinello e Coconcelli et al.˜	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Besutti et al.	180/405 (44)	153/405 (38)	4/405 (1)	14/405 (3)	32/405 (8)	52/405 (13)	11/405 (3)	22/405 (5)	3/405 (1)	14/405 (3)	2/405 (0)
Bocchino et al.	50/84 (60)	17/84 (20)	NR	12/84 (14)	NR	9/84 (11)	20/84 (24)	2/84 (2)	NR	NR	NR
Caruso et al.	85/118 (72)	49/118 (42)	2/118 (2)	NR	NR	29/118 (25)	NR	33/118 (28)	85/118 (72)	NR	NR
Chen et al.	12/15 (80)	3/15 (20)	NR	NR	NR	NR	NR	4/15 (27)	NR	1/15 (7)	NR
Eberst et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
CIBERESUCICOVID	59/81 (73)	32/81 (40)	12/81 (15)	17/81 (21)	NR	65/81 (80)	NR	62/81 (77)	NR	33/81 (41)	38/81 (47)
Covid-BioB	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Covid-Fibrotic	149/226 (66)	108/226 (48)	NR	NR	NR	47/226 (21)	50/226 (22)	43/226 (19)	NR	NR	NR
CovILD	47/70 (67)	39/70 (56)	1/70 (1)	NR	NR	6/70 (9)	16/70 (23)	39/70 (56)	NR	NR	NR
E. Phenotype	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
UKILD pos-covid19	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Farghaly et al.	32/32 (100)	29/32 (91)	3/32 (9)	NR	NR	NR	NR	NR	8/32 (25)	NR	NR
Faverio et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Froidure et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Han et al.	71/114 (62)	20/114 (18)	6/114 (5)	12/114 (11)	59/114 (52)	27/114 (24)	32/114 (28)	36/114 (32)	35/114 (31)	NR	13/114 (11)
Huang et al.	21/41 (51)	NR	NR	NR	NR	NR	14/41 (34)	1/41 (2)	NR	NR	5/41 (12)
Karampitsakos et al	13/71 (18)	13/71 (18)	NR	NR	NR	NR	NR	13/71 (18)	13/71 (18)	NR	NR
Kumar et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kurysdenis et al.˜	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lazar et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Li et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Liao et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lixue Huang et al.	39/39 (100)	32/39 (82)	NR	NR	18/39 (46)	NR	3/39 (8)	1/39 (3)	NR	NR	NR
Lorent et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Marando et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Mostaf et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nabahati et al.	62/62 (100)	NR	NR	NR	NR	11/62 (18)	22/62 (35)	26/62 (42)	4/62 (6)	NR	NR
Pan et al.	56/208 (27)	53/208 (25)	3/208 (1)	7/208 (93)	19/208 (9)	24/208 (12)	56/208 (27)	28/208 (13)	NR	NR	NR
Poerio et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Polat et al.	157/212 (74)	75/212 (35)	NR	NR	37/212 (17)	56/212 (26)	94/212 (44)	94/212 (44)	7/212 (3)	NR	NR
Russo et al.	40/74 (54)	5/74 (7)	NR	NR	26/74 (35)	2/74 (3)	22/74 (30)	NR	NR	NR	NR
Swiss COVID lung	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Van Raaij et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Vural et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Wu et al.	40/83 (48)	38/83 (46)	NR	NR	NR	1/83 (1)	4/83 (5)	13/83 (16)	NR	3/83 (40)	NR
Yumin Li et al.	77/141 (55)	29/141 (21)	8/141 (6)	13/141 (9)	19/141 (13)	16/141 (11)	13/141 (9)	13/141 (9)	NR	NR	12/141 (9)
Zhang et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zhao et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zhou et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zou et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zubairi et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

(Nota - Os dados são numerador e denominador, com a porcentagem em parênteses. NR: não relatado. Anormal: anormalidade; Consol: consolidação parenquimatosa; Atelec: atelectasia; Espes: espessamento; Bronq: bronquiectasia e bronquiolectasia de tração; Retic: reticulação; Faveol: faveolamento; Mosaico: atenuação em mosaico; Nód: nódulos pulmonares.)

Tabela E.3. Distribuição de prevalência de quaisquer anormalidades pulmonares residuais na TC de tórax 12 meses após covid 19.

Estudo	Qualquer Anormal.	Vidro Fosco	Consol.	Atelec.	Espes. Septal	Bronq.	Bandas	Retic.	Faveol.	Mosaico	Nód. Massas
Baratella et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bardakci et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bernardinello e Coconcelli et al.˜	24/347 (7)	19/347 (5)	2/347 (1)	NR	21/347 (6)	7/347 (2)	16/347 (5)	NR	NR	NR	NR
Besutti et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bocchino et al.	6/84 (7)	2/84 (2)	NR	2/84 (2)	NR	4/84 (5)	3/84 (4)	2/84 (2)	NR	NR	NR
Caruso et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Chen et al.	8/12(67)	1/12(8)	NR	NR	NR	NR	NR	4/12(33)	NR	1/12(8)	NR
Eberst et al.	60/64(94)	32/64(50)	NR	NR	NR	44/64(69)	NR	51/64(80)	3/64 (5)	NR	NR
CIBERESUCICOVID	37/41 (90)	20/41 (49)	3/41 (7)	11/41 (27)	NR	37/41 (90)	NR	41/41 (100)	NR	37/41 (90)	18/41 (44)
Covid-BioB	4/36 (11)	NR	NR	NR	NR	4/36 (11)	NR	4/36 (11)	4/36 (11)	NR	NR
Covid-Fibrotic	46/126 (37)	71/126 (56)	25/126 (20)	NR	NR	48/126 (38)	52/126 (41)	53/126 (42)	NR	NR	NR
CovILD	49/91 (54)	40/91 (44)	NR	NR	NR	9/91 (10)	4/91 (4)	40/91 (44)	NR	31/91 (34)	NR
Phenotype	6/32 (19)	27/32 (84)	NR	NR	NR	NR	27/32 (84)	NR	NR	NR	NR
UKILD pos-covid19	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Farghaly et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Faverio et al.	178/270 (66)	139/270 (51)	8/270 (3)	NR	NR	14/270 (5)	70/270 (26)	98/270 (36)	3/270 (1)	61/270 (23)	NR
Froidure et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Han et al.	45/62 (73)	7/62 (11)	6/62 (10)	21/62 (34)	45/62 (73)	27/62 (44)	28/62 (45)	32/62 (52)	35/62 (56)	NR	17/62 (27)
Huang et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Karampitsakos etal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kumar et al.	45/45(100)	24/45(53)	4/45(9)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1/45 (2)	NR
Kurysdenis et al	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lazar et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Li et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Liao et al.	63/158 (40)	43/158 (27)	7/158 (4)	NR	10/158 (6)	2/158 (1)	5/158 (3)	2/158 (1)	NR	NR	NR
Lixue Huang et al.	33/38 (87)	29/38(76)	1/38 (3)	NR	23/38(61)	NR	8/38 (21)	7/38(18)	NR	NR	NR
Lorent et al.	68/105(65)	39/105(37)	1/105 (1)	NR	NR	21/105(20)	NR	58/105	NR	NR	NR
Marando et al.	30/31(97)	21/31(68)	3/31(10)	NR	NR	NR	23/31(74)	NR	NR	NR	NR
Mostaf et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nabahati et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pan et al.	53/209 (25)	50/209 (24)	3/209 (1)	7/209 (3)	17/209 (8)	14/209 (7)	53/209 (25)	28/209 (13)	NR	NR	NR
Poerio et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Polat et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Russo et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Swiss COVID lung	25/25 (100)	2/25 (8)	3/25 (12)	NR	19/25 (76)	8/25 (32)	18/25 (72)	11/25 (44)	NR	24/25 (96)	NR
Van Raaij et al.	34/66(52)	19/66(29)	3/66(5)	NR	NR	23/66(35)	26/66(39)	14/66(21)	23/66(35)	NR	NR
Vural et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Wu et al.	20/83 (24)	19/83 (23)	NR	NR	NR	1/83 (1)	1/83 (1)	4/83 (5)	NR	3/83 (4)	NR
Yumin Li et al.	12/25(48)	6/25(24)	NR	NR	9/25(36)	6/25(24)	5/25(20)	7/25(28)	NR	NR	NR
Zhang et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zhao et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zhou et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zou et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zubairi et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

(Nota - Os dados são numerador e denominador, com a porcentagem em parênteses. NR: não relatado. Anormal: anormalidade; Consol: consolidação parenquimatosa; Atelec: atelectasia; Espes: espessamento; Bronq: bronquiectasia e bronquiolectasia de tração; Retic: reticulação; Faveol: faveolamento; Mosaico: atenuação em mosaico; Nód: nódulos pulmonares.)

Tabela E.4. Distribuição de prevalência agrupada de quaisquer anormalidades pulmonares residuais nos testes de função pulmonar e separadamente nas DLco 3, 6 e 12 meses após covid 19.

Estudo	3 meses		6 meses		12 meses	
	TFP	DLco	TFP	DLco	TFP	DLco
Baratella et al.	12/30 (40)	12/27 (44)	NR	NR	NR	NR
Bardakci et al.	NR	NR	27/59 (46)	NR	NR	NR
Bernardinello e Coconcelli et al.	NR	NR	32/220 (15)	32/220 (15)	NR	NR
Besutti et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bocchino et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Caruso et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Chen et al.	NR	NR	NR	NR	3/16 (19)	2/16 (13)
Eberst et al.	50/85 (59)	36/85 (42)	26/80 (33)	12/78 (15)	18/73 (25)	8/71 (11)
CIBERESUCICOVID	77/97 (79)	77/94 (82)	66/78 (85)	66/79 (84)	29/38 (76)	26/37 (70)
Covid-BioB	29/41 (71)	29/41 (71)	NR	NR	46/117 (39)	46/71 (65)
Covid-Fibrotic	NR	NR	147/313 (47)	147/313 (47)	NR	NR
CovILD	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Phenotype	18/39 (46)	18/39 (46)	NR	NR	7/33 (21)	7/31 (23)
UKILD pos-covid 19	29/82 (35)	25/62 (40)	NR	NR	NR	NR
Farghaly et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Faverio et al.	NR	NR	142/312 (46)	142/312 (46)	129/287 (45)	129/287 (45)
Froidure et al.	58/122 (48)	58/122 (48)	NR	NR	NR	NR
Han et al.	NR	NR	27/104 (26)	27/104 (26)	13/62 (21)	13/62 (21)
Huang et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Karampitsakos et al.	71/232 (31)	71/232 (31)	17/232 (7)	17/232 (7)	NR	NR
Kumar et al.	91/226 (40)	91/226 (40)	NR	NR	4/27 (15)	4/27 (15)
Kurysdenis et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lazar et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Li et al.	52/147 (35)	10/147 (7)	NR	NR	NR	NR
Liao et al.	NR	NR	33/99 (33)	33/99 (33)	59/144 (41)	59/144 (41)
Lixue Huang et al.	NR	NR	39/70 (56)	39/70 (56)	38/70 (54)	38/70 (54)
Lorent et al.	117/299 (39)	117/299 (39)	NR	NR	56/222 (25)	56/222 (25)
Marando et al.	39/39 (100)	22/39 (56)	NR	NR	38/38 (100)	18/38 (47)
Mostaf et al.	41/100 (41)	41/100 (41)	NR	NR	NR	NR
Nabahati et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pan et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Poerio et al.	NR	NR	5/8(63)	5/8 (63)	NR	NR
Polat et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Russo et al.	NR	NR	27/69 (390	27/69 (39)	NR	NR
Swiss COVID lung	NR	NR	NR	NR	62/96 (65)	62/95 (65)
Van Raaij et al.	17/52 (33)	17/52 (33)	NR	NR	12/52 (23)	12/52 (23)
Vural et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Wu et al.	46/83 (55)	46/83 (55)	45/83 (54)	45/83 (54)	27/83 (33)	27/83 (33)
Yumin Li et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zhang et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zhao et al.	9/55 (16)	9/55 (16)	NR	NR	NR	NR
Zhou et al.	40/85 (47)	40/85 (47)	NR	NR	NR	NR
Zou et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zubairi et al.	3/8 (38)	2/3 (67)	NR	NR	NR	NR

(Nota - Os dados são numerador e denominador, com a porcentagem em parênteses. NR: não relatado. TFP: teste de função pulmonar em geral. DLco: capacidade dos pulmões de transferir monóxido de carbono do ar inspirado para os glóbulos vermelhos nos capilares pulmonares)

Apêndice F

Testes estatísticos para comparação das alterações pulmonares ao longo de um ano

Neste tópico foram apresentados os resultados dos testes de comparação das proporções médias de alterações pulmonares ao longo do tempo. O objetivo foi avaliar se a diferença entre o resultado aferido no mês 3 e aquele aferido no mês 12 é estatisticamente significativa. O mesmo raciocínio foi feito para os pares mês 3 e mês 6; e mês 6 e mês 12. Desta forma, foi avaliada a diferença entre os resultados apresentados na metanálise para as variáveis "ocorrências das alterações tomográficas agrupadas"; "redução na capacidade de difusão pelos pulmões (DLco)"; e "lesões tomográficas indicativas de fibrose pulmonar".

A fim de definir qual teste estatístico para comparar médias seria utilizado, foi observada inicialmente qual a relação entre as amostras: independência ou pareamento. Essa definição não pareceu trivial, uma vez que nem todos estudos aferiram os desfechos nos três marcos temporais, ou seja, não eram pareáveis. Optou-se por interpretar as amostras como pareadas, pois a evolução *temporal* das alterações foi utilizada como parâmetro base.

Duas situações vieram à tona. No primeiro caso encontram-se os estudos que não apresentaram aferição em um dos tempos. Um exemplo é a pesquisa conduzida por Froidure et al. (2021) [64] que relatou dados sobre o 3º e não sobre o 6º. O teste calcula a medida de tendência central das diferenças entre as aferições 3º e do 6º, excluindo o referido estudo do N amostral.

No segundo caso encontram-se os estudos que aferiram os dados nos dois marcos temporais. Esse subgrupo constitui a verdadeira amostra utilizada pela calcular a comparação entre as proporções médias. Nos estudos primários, os participantes observados no 6º mês foram todos ou uma parte daqueles observados no 3º mês. E, da mesma forma, os observados no 12º o foram nos meses anteriores. Por essa razão, os testes estatísticos para amostras pareadas foram os eleitos.

As variáveis comparadas são qualitativas e as condições de aleatoriedade e normalidade foram testadas (as estatísticas foram descritas na sessão de apresentação de resultados). A seguir demonstram-se resultados do teste t para amostras pareadas (paramétrico) e do teste de Wilcoxon (não paramétrico). Optou-se por realizar ambos os testes pois os conjuntos de ocorrências foi menor que 40 pares, mesmos nas amostras cuja distribuição era normal. O resultado descrito no corpo da dissertação se refere ao teste de Wilcoxon.

As Figuras F.1, F.2 e F.3 se referem às alterações agrupadas em tomografia de tórax.

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	Proporção	71.33	9	18.908	6.303
	Proporção6	60.78	9	25.994	8.665

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	Proporção & Proporção6	9	.320	.201	.402

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
					95% Intervalo de Confiança da Diferença					
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	Proporção - Proporção6	10.556	26.815	8.938	-10.056	31.167	1.181	8	.136	.272

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	Proporção - Proporção6	d de Cohen	26.815	.394	-.298	1.063
		Correção de Hedges	29.705	.355	-.269	.959

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre Proporção e Proporção6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.401	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	9
Estatística de teste	12.000
Erro padrão	7.141
Estatística de Teste Padronizado	-.840
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.401

(b)

Figura F.1. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências encontrada na metanálise de lesões residuais na tomografia de tórax realizadas no 3º e no 6º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	Proporção	72.07	15	23.699	6.119
	Proporção12	54.13	15	36.355	9.387

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	Proporção & Proporção12	15	.566	.014	.028

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	95% Intervalo de Confiança da Diferença Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	Proporção - Proporção12	17.933	30.146	7.784	1.239	34.628	2.304	14	.019	.037

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	Proporção - Proporção12	d de Cohen	30.146	.595	.035	1.137
		Correção de Hedges	31.891	.562	.033	1.075

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre Proporção e Proporção12 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.055	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	15
Estatística de teste	18.000
Erro padrão	14.305
Estatística de Teste Padronizado	-1.922
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.055

(b)

Figura F.2. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências encontrada na metanálise de lesões residuais na tomografia de tórax realizadas no 3º e no 12º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	Proporção6	63.80	10	19.355	6.121
	Proporção12	51.20	10	28.110	8.889

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	Proporção6 & Proporção12	10	.702	.012	.024

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	Proporção6 - Proporção12	12.600	20.023	6.332	-1.724	26.924	1.990	9	.039	.078

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	Proporção6 - Proporção12	d de Cohen	20.023	.629	-.068	1.298
		Correção de Hedges	21.910	.575	-.062	1.186

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre Proporção12 e Proporção6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.074	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	10
Estatística de teste	45.000
Erro padrão	9.785
Estatística de Teste Padronizado	1.788
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.074

(b)

Figura F.3. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências encontrada na metanálise de lesões residuais na tomografia de tórax realizadas no 6º e no 12º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

As Figuras F.4, F.5 e F.6 se referem às alterações em tomografia de tórax indicativas de fibrose pulmonar (cistos de faveolamento, bronquiectasia de tração e bronquiolectasias de tração).

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	Proporção	19.89	9	25.683	8.561
	Propor_FIBRO_6	22.78	9	23.172	7.724

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	Proporção & Propor_FIBRO_6	9	.870	.001	.002

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	95% Intervalo de Confiança da Diferença Superior				
Par 1	Proporção - Propor_FIBRO_6	-2.889	12.683	4.228	-12.638	6.860	-.683	8	.257	.514

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	Proporção - Propor_FIBRO_6	d de Cohen	12.683	-.228	-.883	.441
		Correção de Hedges	14.050	-.206	-.797	.399

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre Proporção e Propor_FIBRO_6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.208	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	9
Estatística de teste	27.000
Erro padrão	7.141
Estatística de Teste Padronizado	1.260
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.208

(b)

Figura F.4. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências encontrada na metanálise de lesões residuais na tomografia de tórax indicativas de fibrose pulmonar realizadas no 3º e no 6º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	Proporção	25.55	11	28.215	8.507
	Propr_FIBRO_12	30.18	11	32.242	9.721

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	Proporção & Propr_FIBRO_12	11	.848	<.001	<.001

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	Proporção - Propr_FIBRO_12	-4.636	17.125	5.163	-16.141	6.868	-.898	10	.195	.390

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	Proporção - Propr_FIBRO_12	d de Cohen	17.125	-.271	-.867	.338
		Correção de Hedges	18.558	-.250	-.800	.312

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre Proporção e Propr_FIBRO_12 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.241	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	11
Estatística de teste	39.000
Erro padrão	9.804
Estatística de Teste Padronizado	1.173
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.241

(b)

Figura F.5. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências encontrada na metanálise de lesões residuais na tomografia de tórax indicativas de fibrose pulmonar realizadas no 3º e no 12º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	Propor_FIBRO_6	24.75	8	27.520	9.730
	Propr_FIBRO_12	32.38	8	39.551	13.983

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	Propor_FIBRO_6 & Propr_FIBRO_12	8	.937	<.001	<.001

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	Propor_FIBRO_6 - Propr_FIBRO_12	-7.625	16.792	5.937	-21.664	6.414	-1.284	7	.120	.240

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	Propor_FIBRO_6 - Propr_FIBRO_12	d de Cohen	16.792	-.454	-1.171	.291
		Correção de Hedges	18.906	-.403	-1.040	.259

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre Propr_FIBRO_12 e Propor_FIBRO_6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.236	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	8
Estatística de teste	7.000
Erro padrão	5.906
Estatística de Teste Padronizado	-1.185
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.236

(b)

Figura F.6. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências encontrada na metanálise de lesões residuais na tomografia de tórax indicativas de fibrose pulmonar realizadas no 6º e no 12º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

E as Figuras F.7, F.8 e F.9 se referem à proporção de participantes com aferição de DLco $\leq$ 80% do previsto.

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	Proporção	51.75	4	20.646	10.323
	Prop_DLco_6	40.25	4	36.216	18.108

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	Proporção & Prop_DLco_6	4	.981	.010	.019

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	Proporção - Prop_DLco_6	11.500	16.462	8.231	-14.695	37.695	1.397	3	.128	.257

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	Proporção - Prop_DLco_6	d de Cohen	16.462	.699	-.457	1.773
		Correção de Hedges	22.750	.505	-.331	1.283

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre Proporção e Prop_DLco_6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.273	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	4
Estatística de teste	2.000
Erro padrão	2.739
Estatística de Teste Padronizado	-1.095
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.273

(b)

Figura F.7. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências encontrada na metanálise da proporção de participantes com aferição de DLco $\leq$ 80% realizadas no 3º e no 6º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	Proporção	48.75	8	14.538	5.140
	Prop_DLco_12	30.88	8	19.276	6.815

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	Proporção & Prop_DLco_12	8	.912	<.001	.002

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	Proporção - Prop_DLco_12	17.875	8.459	2.991	10.803	24.947	5.977	7	<.001	<.001

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	Proporção - Prop_DLco_12	d de Cohen	8.459	2.113	.809	3.379
		Correção de Hedges	9.524	1.877	.719	3.002

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre Proporção e Prop_DLco_12 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.012	Rejeitar a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	8
Estatística de teste	.000
Erro padrão	7.133
Estatística de Teste Padronizado	-2.524
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.012

(b)

Figura F.8. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências encontrada na metanálise da proporção de participantes com aferição de DLco $\leq$ 80% realizadas no 3º e no 12º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	Prop_DLco_6	45.25	8	21.419	7.573
	Prop_DLco_12	42.50	8	20.522	7.256

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	Prop_DLco_6 & Prop_DLco_12	8	.832	.005	.010

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	Prop_DLco_6 - Prop_DLco_12	2.750	12.186	4.308	-7.438	12.938	.638	7	.272	.544

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	Prop_DLco_6 - Prop_DLco_12	d de Cohen	12.186	.226	-.485	.921
		Correção de Hedges	13.720	.200	-.430	.818

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre Prop_DLco_12 e Prop_DLco_6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.401	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	8
Estatística de teste	24.000
Erro padrão	7.141
Estatística de Teste Padronizado	.840
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.401

(b)

Figura F.9. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências encontrada na metanálise da proporção de participantes com aferição de DLco $\leq$ 80% realizadas no 6º e no 12º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

A tabela 5.23 resume os resultados da comparação entres prevalências médias das principais lesões pulmonares descritas nas tomografias avaliadas nos estudos primários.

As Figuras F.10, F.11 e F.12 se referem às prevalências de atenuação em vidro fosco nas tomografia de tórax.

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcVdFo3	54.38	8	23.850	8.432
	TcVdFo6	32.5000	8	14.02039	4.95696

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcVdFo3 & TcVdFo6	8	.072	.433	.866

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas							Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	95% Intervalo de Confiança da Diferença Superior	t	df	Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcVdFo3 - TcVdFo6	21.87500	26.78719	9.47070	-.51965	44.26965	2.310	7	.027	.054

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcVdFo3 - TcVdFo6	d de Cohen	26.787	.817	-.014	1.606
		Correção de Hedges	30.159	.725	-.012	1.426

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcVdFo3 e TcVdFo6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.042	Rejeitar a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	8
Estatística de teste	3.500
Erro padrão	7.133
Estatística de Teste Padronizado	-2.033
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.042

(b)

Figura F.10. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de atenuação em vidro fosco encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 6º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcVdFo3	55.14	14	21.162	5.656
	TcVdFo12	34.5714	14	24.90818	6.65699

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcVdFo3 & TcVdFo12	14	.140	.316	.633

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
					95% Intervalo de Confiança da Diferença					
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcVdFo3 - TcVdFo12	20.57143	30.33838	8.10827	3.05457	38.08829	2.537	13	.012	.025

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcVdFo3 - TcVdFo12	d de Cohen	30.338	.678	.084	1.252
		Correção de Hedges	32.241	.638	.079	1.178

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcVdFo12 e TcVdFo3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.017	Rejeitar a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	14
Estatística de teste	90.500
Erro padrão	15.922
Estatística de Teste Padronizado	2.387
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.017

(b)

Figura F.11. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de atenuação em vidro fosco encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcVdFo6	37.6000	10	20.90295	6.61009
	TcVdFo12	31.7000	10	23.73488	7.50563

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcVdFo6 & TcVdFo12	10	.892	<.001	<.001

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcVdFo6 - TcVdFo12	5.90000	10.71292	3.38772	-1.76356	13.56356	1.742	9	.058	.116

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	TcVdFo6 - TcVdFo12	d de Cohen	10.71292	.551	-.131	1.206
		Correção de Hedges	11.72252	.503	-.119	1.102

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcVdFo6 e TcVdFo12 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.139	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	10
Estatística de teste	13.000
Erro padrão	9.804
Estatística de Teste Padronizado	-1.479
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.139

(b)

Figura F.12. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de atenuação em vidro fosco encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 6º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

As Figuras F.13, F.14 e F.15 se referem às prevalências de consolidação pulmonar nas tomografia de tórax.

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcCon3	8.67	3	7.638	4.410
	TcCon6	5.6667	3	8.08290	4.66667

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcCon3 & TcCon6	3	.945	.106	.212

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
					95% Intervalo de Confiança da Diferença					
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcCon3 - TcCon6	3.00000	2.64575	1.52753	-3.57241	9.57241	1.964	2	.094	.188

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcCon3 - TcCon6	d de Cohen	2.646	1.134	-.451	2.607
		Correção de Hedges	4.689	.640	-.254	1.471

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcCon12 e TcCon3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.400	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	8
Estatística de teste	14.500
Erro padrão	4.757
Estatística de Teste Padronizado	.841
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.400

(b)

Figura F.13. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de consolidação encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 6º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcCon12	5.7500	8	4.43203	1.56696
	TcCon3	7.38	8	6.632	2.345

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcCon12 & TcCon3	8	.567	.071	.142

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	95% Intervalo de Confiança da Diferença Superior				
Par 1	TcCon12 - TcCon3	-1.62500	5.50162	1.94512	-6.22447	2.97447	-.835	7	.216	.431

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcCon12 - TcCon3	d de Cohen	5.50162	-.295	-.995	.424
		Correção de Hedges	6.19411	-.262	-.884	.376

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcCon6 e TcCon3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.109	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	3
Estatística de teste	6.000
Erro padrão	1.871
Estatística de Teste Padronizado	1.604
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.109

(b)

Figura F.14. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de consolidação encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcCon12	6.0000	3	4.58258	2.64575
	TcCon6	7.0000	3	7.21110	4.16333

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcCon12 & TcCon6	3	.454	.350	.700

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
					95% Intervalo de Confiança da Diferença					
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcCon12 - TcCon6	-1.00000	6.55744	3.78594	-17.28958	15.28958	-.264	2	.408	.816

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcCon12 - TcCon6	d de Cohen	6.55744	-.152	-1.275	1.005
		Correção de Hedges	11.62276	-.086	-.720	.567

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcCon12 e TcCon6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.655	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	3
Estatística de teste	2.000
Erro padrão	1.118
Estatística de Teste Padronizado	.447
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.655

(b)

Figura F.15. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de consolidação encontradas na metanálise de lesões residuais na tomografia de tórax realizadas no 6º e no 12º após covid 19 é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

As Figuras F.16, F.17 e F.18 se referem às prevalências de atelectasia nas tomografia de tórax.

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcAtel3	12.0000	3	9.16515	5.29150
	TcAtel6	12.6667	3	9.07377	5.23874

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcAtel3 & TcAtel6	3	.950	.101	.202

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	95% Intervalo de Confiança da Diferença Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcAtel3 - TcAtel6	-.66667	2.88675	1.66667	-7.83775	6.50442	-.400	2	.364	.728

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcAtel3 - TcAtel6	d de Cohen	2.88675	-.231	-1.357	.945
		Correção de Hedges	5.11663	-.130	-.765	.533

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcAtel3 e TcAtel6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	1.000	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	3
Estatística de teste	3.000
Erro padrão	1.837
Estatística de Teste Padronizado	.000
Sinal assintótico (teste de dois lados)	1.000

(b)

Figura F.16. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de atelectasias encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 6º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcAtel12	10.6667	3	14.15392	8.17177
	TcAtel3	12.0000	3	9.16515	5.29150

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcAtel12 & TcAtel3	3	.933	.117	.235

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	95% Intervalo de Confiança da Diferença Superior				
Par 1	TcAtel12 - TcAtel3	-1.33333	6.50641	3.75648	-17.49614	14.82948	-.355	2	.378	.757

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcAtel12 - TcAtel3	d de Cohen	6.50641	-.205	-1.329	.964
		Correção de Hedges	11.53231	-.116	-.750	.544

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcAtel12 e TcAtel3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.593	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	3
Estatística de teste	4.000
Erro padrão	1.871
Estatística de Teste Padronizado	.535
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.593

(b)

Figura F.17. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de atelectasias encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcAtel12	16.5000	4	16.42153	8.21077
	TcAtel6	12.2500	4	7.45542	3.72771

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcAtel12 & TcAtel6	4	.461	.269	.539

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcAtel12 - TcAtel6	4.25000	14.56880	7.28440	-18.93222	27.43222	.583	3	.300	.601

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	TcAtel12 - TcAtel6	d de Cohen	14.56880	.292	-.735	1.275
		Correção de Hedges	20.13374	.211	-.532	.923

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcAtel6 e TcAtel12 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.593	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	4
Estatística de teste	4.000
Erro padrão	1.871
Estatística de Teste Padronizado	.535
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.593

(b)

Figura F.18. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de atelectasias encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 6º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

As Figuras F.19, F.20 e F.21 se referem às prevalências de bandas parenquimatosas nas tomografia de tórax.

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcBa3	29.00	6	11.296	4.612
	TcBa6	26.3333	6	13.10979	5.35205

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcBa3 & TcBa6	6	.338	.256	.513

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcBa3 - TcBa6	2.66667	14.12327	5.76580	-12.15479	17.48813	.462	5	.332	.663

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	TcBa3 - TcBa6	d de Cohen	14.123	.189	-.628	.988
		Correção de Hedges	16.798	.159	-.528	.831

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcBa6 e TcBa3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.463	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	6
Estatística de teste	14.000
Erro padrão	4.770
Estatística de Teste Padronizado	.734
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.463

(b)

Figura F.19. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de bandas parenquimatosas encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 6º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcBa12	37.8750	8	34.67991	12.26120
	TcBa3	35.38	8	17.443	6.167

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcBa12 & TcBa3	8	.528	.089	.179

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
					95% Intervalo de Confiança da Diferença					
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcBa12 - TcBa3	2.50000	29.47154	10.41976	-22.13882	27.13882	.240	7	.409	.817

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcBa12 - TcBa3	d de Cohen	29.47154	.085	-.612	.776
		Correção de Hedges	33.18108	.075	-.544	.689

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcBa12 e TcBa3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.889	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	8
Estatística de teste	17.000
Erro padrão	7.141
Estatística de Teste Padronizado	-.140
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.889

(b)

Figura F.20. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de bandas parenquimatosas encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcBa12	20.1250	8	16.75400	5.92343
	TcBa6	18.2500	8	9.31589	3.29366

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcBa12 & TcBa6	8	.402	.161	.323

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	95% Intervalo de Confiança da Diferença Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcBa12 - TcBa6	1.87500	15.55118	5.49817	-11.12611	14.87611	.341	7	.372	.743

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcBa12 - TcBa6	d de Cohen	15.55118	.121	-.579	.812
		Correção de Hedges	17.50859	.107	-.515	.721

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcBa12 e TcBa6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.944	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	8
Estatística de teste	17.500
Erro padrão	7.133
Estatística de Teste Padronizado	-.070
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.944

(b)

Figura F.21. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de bandas parenquimatosas encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 6º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

As Figuras F.22, F.23 e F.24 se referem às prevalências de reticulações intersticiais nas tomografia de tórax.

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcRet3	34.89	9	23.380	7.793
	TcRet6	32.7778	9	23.92059	7.97353

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcRet3 & TcRet6	9	.880	<.001	.002

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
					95% Intervalo de Confiança da Diferença					
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcRet3 - TcRet6	2.11111	11.60220	3.86740	-6.80713	11.02935	.546	8	.300	.600

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcRet3 - TcRet6	d de Cohen	11.602	.182	-.483	.836
		Correção de Hedges	12.853	.164	-.436	.754

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcRet6 e TcRet3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.327	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	9
Estatística de teste	25.000
Erro padrão	7.141
Estatística de Teste Padronizado	.980
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.327

(b)

Figura F.22. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de reticulação encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 6º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcRet12	39.6364	11	30.43772	9.17732
	TcRet3	38.64	11	26.845	8.094

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcRet12 & TcRet3	11	.890	<.001	<.001

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
					95% Intervalo de Confiança da Diferença					
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcRet12 - TcRet3	1.00000	13.88524	4.18656	-8.32823	10.32823	.239	10	.408	.816

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcRet12 - TcRet3	d de Cohen	13.88524	.072	-.522	.662
		Correção de Hedges	15.04775	.066	-.481	.611

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcRet12 e TcRet3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.646	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	11
Estatística de teste	23.000
Erro padrão	9.811
Estatística de Teste Padronizado	-.459
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.646

(b)

Figura F.23. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de reticulação encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcRet12	33.7000	10	28.75587	9.09340
	TcRet6	25.4000	10	24.14401	7.63501

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcRet12 & TcRet6	10	.883	<.001	<.001

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcRet12 - TcRet6	8.30000	13.56507	4.28965	-1.40387	18.00387	1.935	9	.043	.085

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	TcRet12 - TcRet6	d de Cohen	13.56507	.612	-.081	1.277
		Correção de Hedges	14.84346	.559	-.074	1.167

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcRet12 e TcRet6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.068	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	10
Estatística de teste	5.000
Erro padrão	7.133
Estatística de Teste Padronizado	-1.823
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.068

(b)

Figura F.24. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de reticulação encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 6º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

As Figuras F.25, F.26 e F.27 se referem às prevalências de bronquiectasias e bronquiolectasias de tração nas tomografia de tórax.

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcBro3	17.29	7	26.856	10.151
	TcBro6	22.4286	7	26.53838	10.03057

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcBro3 & TcBro6	7	.982	<.001	<.001

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcBro3 - TcBro6	-5.14286	5.04739	1.90774	-9.81092	-.47480	-2.696	6	.018	.036

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Superior
Par 1	TcBro3 - TcBro6	d de Cohen	5.047	-1.019	-1.924	-.063
		Correção de Hedges	5.811	-.885	-1.671	-.055

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcBro6 e TcBro3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.043	Rejeitar a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	7
Estatística de teste	.000
Erro padrão	3.708
Estatística de Teste Padronizado	-2.023
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.043

(b)

Figura F.25. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de bronquiectasia e bronquiolectasias de tração encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 6º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcBro12	28.0000	10	29.75082	9.40803
	TcBro3	24.20	10	26.389	8.345

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcBro12 & TcBro3	10	.930	<.001	<.001

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
					95% Intervalo de Confiança da Diferença					
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcBro12 - TcBro3	3.80000	11.00303	3.47946	-4.07109	11.67109	1.092	9	.152	.303

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcBro12 - TcBro3	d de Cohen	11.00303	.345	-.303	.976
		Correção de Hedges	12.03997	.316	-.277	.892

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcBro12 e TcBro3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.259	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	10
Estatística de teste	13.000
Erro padrão	8.411
Estatística de Teste Padronizado	-1.129
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.259

(b)

Figura F.26. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de bronquiectasia e bronquiolectasias de tração encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcBro12	27.3750	8	29.84693	10.55248
	TcBro6	21.1250	8	24.82762	8.77789

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcBro12 & TcBro6	8	.949	<.001	<.001

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
					95% Intervalo de Confiança da Diferença					
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	Inferior	Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcBro12 - TcBro6	6.25000	10.05343	3.55442	-2.15488	14.65488	1.758	7	.061	.122

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcBro12 - TcBro6	d de Cohen	10.05343	.622	-.159	1.367
		Correção de Hedges	11.31884	.552	-.141	1.214

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcBro12 e TcBro6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.128	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	8
Estatística de teste	5.000
Erro padrão	5.916
Estatística de Teste Padronizado	-1.521
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.128

(b)

Figura F.27. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de bronquiectasia e bronquiolectasias de tração encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 6º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

As Figuras F.28, F.29 e F.30 se referem às prevalências de cistos de faveolamento nas tomografia de tórax.

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcFave3	3.0000	3	2.64575	1.52753
	TcFave6	9.0000	3	7.93725	4.58258

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcFave3 & TcFave6	3	1.000	<.001	<.001

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	95% Intervalo de Confiança da Diferença Superior			Unilateral p	Bilateral p
Par 1	TcFave3 - TcFave6	-6.00000	5.29150	3.05505	-19.14482	7.14482	-1.964	2	.094	.188

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcFave3 - TcFave6	d de Cohen	5.29150	-1.134	-2.607	.451
		Correção de Hedges	9.37894	-.640	-1.471	.254

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcFave6 e TcFave3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.109	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	3
Estatística de teste	.000
Erro padrão	1.871
Estatística de Teste Padronizado	-1.604
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.109

(b)

Figura F.28. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de faveolamento encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 6º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Teste-T

Estatísticas de amostras emparelhadas

		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Par 1	TcFave12	17.0000	3	15.87451	9.16515
	TcFave3	13.0000	3	5.56776	3.21455

Correlações de amostras emparelhadas

		N	Correlação	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
Par 1	TcFave12 & TcFave3	3	.034	.489	.978

Teste de amostras emparelhadas

		Diferenças emparelhadas					t	df	Significância Unilateral p	Significância Bilateral p
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença Inferior	95% Intervalo de Confiança da Diferença Superior				
Par 1	TcFave12 - TcFave3	4.00000	16.64332	9.60902	-37.34429	45.34429	.416	2	.359	.718

Tamanhos de efeitos de amostras em pares

			Padronizador[a]	Estimativa de ponto	Intervalo de Confiança 95% Inferior	Intervalo de Confiança 95% Superior
Par 1	TcFave12 - TcFave3	d de Cohen	16.64332	.240	-.938	1.367
		Correção de Hedges	29.49951	.136	-.529	.771

a. O denominador usado na estimativa dos tamanhos dos efeitos.
O d de Cohen usa o desvio padrão de amostra da diferença média.
A correção de Hedges usa o desvio padrão de amostra da diferença média, além de um fator de correção.

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcFave12 e TcFave3 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	1.000	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	3
Estatística de teste	3.000
Erro padrão	1.871
Estatística de Teste Padronizado	.000
Sinal assintótico (teste de dois lados)	1.000

(b)

Figura F.29. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de faveolamento encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 3º e no 12º após covid 19, é significativa. a) Teste paramétrico t para amostras pareadas. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcFave6 e TcFave12 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.317	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	1
Estatística de teste	1.000
Erro padrão	.500
Estatística de Teste Padronizado	1.000
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.317

(a)

Testes não paramétricos

Sumarização de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.[a,b]	Decisão
1	A mediana de diferenças entre TcFave12 e TcFave6 é igual a 0.	Amostras Relacionadas de Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon	.317	Reter a hipótese nula.

a. O nível de significância é .050.

b. A significância assintótica é exibida.

Amostras Relacionadas de Resumo de Teste de Posto Sinalizado de Wilcoxon

N total	1
Estatística de teste	.000
Erro padrão	.500
Estatística de Teste Padronizado	-1.000
Sinal assintótico (teste de dois lados)	.317

(b)

Figura F.30. Resultados dos testes estatísticos para verificar a se a diferença entre as prevalências de faveolamento encontradas nas tomografias de nossa amostra, realizadas no 6º e no 12º após covid 19, é significativa. b) Teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. (Fonte: Próprio autor, SPSS)