



Características clínicas e preditores de hospitalização entre 7.108 pacientes ambulatoriais com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 durante o período de pandemia aguda

Daniela Simian¹, Maripaz Martínez¹, Jorge Dreyse², May Chomali³, Marcelo Retamal⁴, Gonzalo Labarca^{5,6}

1. Subdirección de Investigación, Dirección Académica, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
2. Centro de Enfermedades Respiratorias y Cirugía de Tórax, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
3. Comité de COVID-19, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
4. Departamento de Tecnología de la Información, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
5. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
6. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston (MA) USA.

Recebido: 2 abril de 2021.

Aprovado: 25 maio de 2021.

Trabalho realizado na Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

RESUMO

Objetivo: Descrever as características basais de pacientes ambulatoriais com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 e definir se os sintomas de alerta para gravidade (febre, dispneia e dor torácica de início recente) podem prever piora clínica durante o período de isolamento. **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional e descritivo. Entre março e setembro de 2020, foram incluídos todos os pacientes ambulatoriais com teste positivo para SARS-CoV-2 em um centro médico terciário localizado em Santiago do Chile. Variáveis demográficas, comorbidades, sintomas de alerta para gravidade e outros sintomas foram compilados usando pesquisas de seguimento em intervalos específicos. Também foram calculados o risco de piora clínica (hospitalização) e as razões de risco (RR) ajustadas. **Resultados:** Foi incluído um total de 7.108 pacientes. A mediana de idade foi de 38 anos (variação: 0-101), e 52% eram homens. No início do estudo, 77% dos pacientes relataram sintomas característicos de infecção por SARS-CoV-2. Os sintomas recentes mais prevalentes foram cefaleia (53%), mialgia (47%) e febre (33%). De acordo com as pesquisas de seguimento, a incidência de sintomas diminuiu durante o período de isolamento; no entanto, 28% dos pacientes ainda apresentavam sintomas no dia 14. O risco de hospitalização para pacientes com febre e dispneia de início recente durante o período de seguimento foi RR = 7,43 (IC95%: 3,85-14,3; p < 0,01) e RR = 5,27 (IC95%: 1,52-18,30; p < 0,01 para ambos), respectivamente. A dor torácica de início recente não mostrou associação com a piora clínica. **Conclusões:** Nesta amostra de pacientes ambulatoriais com um diagnóstico recente de infecção por SARS-CoV-2, um monitoramento dos sintomas baseado em pesquisa foi útil para identificar aqueles com risco de piora clínica. Febre e dispneia de início recente durante o período de isolamento foram consideradas sintomas de alerta associados ao agravamento clínico e justificam avaliação médica imediata.

Descritores: Assistência ambulatorial; Infecções por coronavírus; Seguidores; Hospitalização; Pacientes ambulatoriais.

INTRODUÇÃO

O primeiro caso confirmado de COVID-19 na América Latina foi notificado no Brasil em 26 de fevereiro de 2020.⁽¹⁾ No Chile, o primeiro paciente foi diagnosticado em 3 de março de 2020 e a taxa de infecção aumentou rapidamente nos meses seguintes.

Na maioria dos casos, a apresentação clínica da COVID-19 é leve (81%), os sintomas geralmente são autolimitados, e a recuperação ocorre geralmente em 14 dias (média = 11,5 dias).^(2,3)

O monitoramento ativo de casos ambulatoriais (e contatos próximos) é essencial como uma medida para conter a pandemia. Conhecer a evolução dos sintomas e as características dos pacientes que pioram durante

o período de isolamento pode melhorar o planejamento do monitoramento e otimizar os recursos de saúde. Dos poucos estudos que avaliaram a sintomatologia e a evolução desses pacientes, dois relataram que até 30% deles continuam apresentando sintomas 14-21 dias após a infecção.^(4,5) Além disso, o reconhecimento imediato de pacientes com risco elevado de hospitalização é fortemente necessário.

O objetivo do presente estudo foi descrever as características de pacientes ambulatoriais com teste positivo para SARS-CoV-2 em um centro de saúde terciário no Chile e definir se os sintomas de alerta para gravidade (febre, dispneia e dor torácica de início recente) podem prever uma piora clínica.

Endereço para correspondência:

Gonzalo Labarca. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 221 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA.

Tel.: 1 617 955-2145. Email: glabarca@bwh.harvard.edu

Apoio financeiro: Nenhum

MÉTODOS

Este estudo seguiu as recomendações atuais da declaração *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (Tabela S1).⁽⁶⁾ Foi um estudo epidemiológico, observacional e analítico de uma coorte prospectiva de pacientes ambulatoriais com teste RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 realizado na Clínica Las Condes, centro privado localizado na zona urbana de Santiago do Chile, entre 26 de março e 30 de setembro de 2020. Foram incluídos tanto pacientes adultos quanto pediátricos com resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR realizado em ambulatório, independentemente da indicação do exame. Foram excluídos os pacientes hospitalizados que realizaram o teste RT-PCR e aqueles que foram internados ao realizarem o teste. Os dados foram obtidos a partir do Registro de Pesquisa em COVID-19 (*COVID-19 Research Registry*) da instituição aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (6 de abril de 2020), que também aprovou o estudo. A gestão e a análise dos dados anonimizados foram realizadas de acordo com a Declaração de Helsinque.

Informações demográficas e clínicas iniciais

Uma pesquisa online inicial usando o RedCap (*Research Electronic Data Capture*, uma plataforma de captura de dados eletrônicos) foi realizada no momento do exame e respondida pelos pacientes. Esta incluía variáveis demográficas (idade e sexo) e clínicas (sintomas recentes relacionados à COVID-19, comorbidades, tabagismo e gravidez). Um resumo da pesquisa é mostrado na Tabela S2.

Pesquisas de seguimento

Em 17 de junho de 2020, quatro pesquisas de seguimento foram incluídas no protocolo de coleta de informações durante o período de isolamento (14 dias desde a realização do teste RT-PCR para SARS-CoV-2): 24 h após o resultado positivo e 6, 10 e 14 dias após a realização do teste. Os participantes foram consultados sobre sua condição atual (isolamento em casa ou hospitalização) e a evolução dos sintomas relacionados à COVID-19. Se um paciente relatasse febre, dispneia ou dor torácica em qualquer uma das pesquisas de seguimento realizadas durante o período de isolamento, um alerta era gerado (um sintoma de alerta de gravidade para hospitalização) e o paciente era contatado por telefone por um médico ou enfermeira da Equipe de Vigilância da COVID-19. A identificação dos sintomas foi realizada de acordo com a Força-Tarefa de COVID-19 da Clínica Las Condes com base na opinião de especialistas, devido à falta de literatura sobre a doença. Finalmente, quando o período de seguimento do isolamento era encerrado (17 dias após a realização do teste), uma pesquisa era enviada por e-mail a cada paciente para determinar a adesão ao isolamento percebida durante esse período (uma escala de 0 a 100, onde 0 correspondia a "Não cumpri de forma alguma as recomendações de isolamento" e 100 correspondia a "Cumprido rigorosamente as

recomendações de isolamento, permanecendo isolado em um cômodo da casa"). Além disso, as pessoas que continuavam isoladas foram questionadas sobre os sintomas relacionados à COVID-19, bem como se haviam sido retestadas (RT-PCR) e, em caso afirmativo, o resultado.

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva inicial de todos os pacientes durante o período do estudo, e as seguintes variáveis foram analisadas: variáveis demográficas, comorbidades, sintomas recentes e informações obtidas de pesquisas sobre a adesão ao isolamento e rastreamento de contatos. Em uma segunda análise, foi descrita a evolução dos pacientes acompanhados durante o período de isolamento, detalhando os sintomas relacionados à COVID-19 e os alertas de sintomas gerados.

As variáveis categóricas são apresentadas como frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram expressas em medianas e variações quando os dados apresentavam distribuição não normal e como médias e desvios-padrão quando os dados apresentavam distribuição normal. As variáveis contínuas foram comparadas usando o teste de Mann-Whitney, e o teste do qui-quadrado foi usado para as variáveis categóricas.

Preditores associados ao risco de hospitalização

Determinamos as associações entre os sintomas de alerta para gravidade propostos (febre de início recente, dispneia de início recente ou dor torácica de início recente) em qualquer momento durante o período de seguimento e hospitalização incidente durante os primeiros 14 dias após o RT-PCR. Foi utilizada a análise de sobrevida de Kaplan-Meier, juntamente com o teste *log-rank* (Mantel-Cox) e cálculo da razão de risco (RR) proporcional de Cox. Incluímos as seguintes covariáveis com base na relevância clínica: idade, sexo, diabetes, hipertensão, obesidade, asma, doença cardiovascular, história de tabagismo e número de comorbidades, bem como febre, dor torácica e dispneia no início do estudo (<https://academic.oup.com/aje/article/177/4/292/147738>).

A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o software R Commander (<https://cran.r-project.org/>) e o pacote de software IBM SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Entre 26 de março e 30 de setembro de 2020, foram realizados 35.327 testes de RT-PCR para SARS-CoV-2 na Clínica Las Condes, com 7.683 pacientes apresentando resultados positivos (21,7%). Desses, 575 (7,4%) foram hospitalizados e, portanto, excluídos da análise. Na primeira análise descritiva, 7.108 pacientes foram incluídos. Para a segunda análise, foi incluído um subgrupo de 1.617 pacientes (22,7%) que completaram todas as pesquisas on-line durante o período de isolamento (14 dias). A Figura 1 mostra o fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

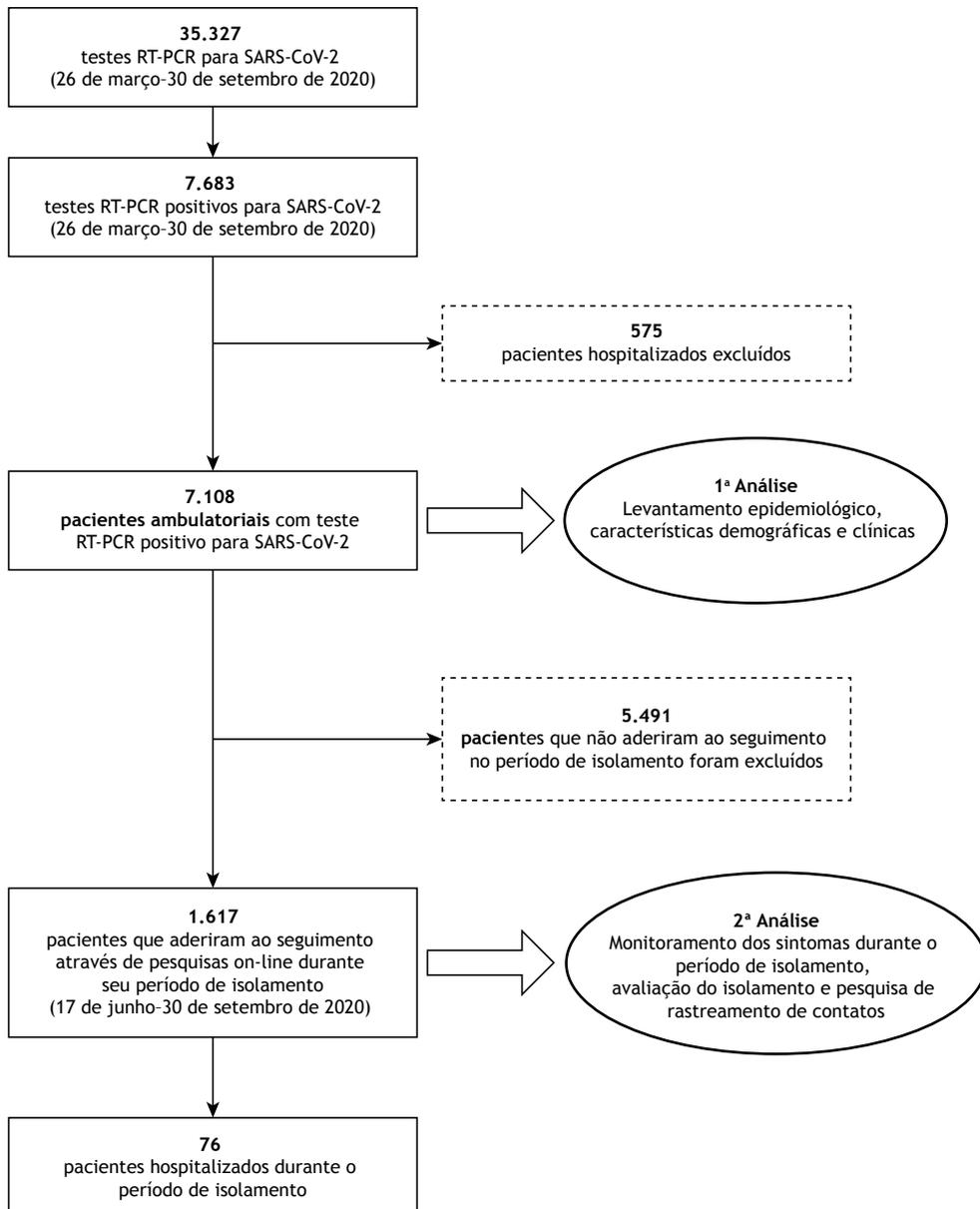


Figura 1. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

O número de pacientes ambulatoriais com resultados positivos no teste RT-PCR para SARS-CoV-2 por data de amostragem durante o período do estudo é mostrado na Figura S1, e atingiu o pico de 338 casos diários em 25 de maio de 2020.

Características gerais e sintomas recentes dos pacientes

A Tabela 1 mostra as características gerais da amostra total. Em resumo, 52,2% dos pacientes eram do sexo masculino; a mediana de idade foi de 38 anos (variação: 0-101 anos); 6,3% dos pacientes eram menores de 18 anos; e 10,6% tinham mais de 60 anos. As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão (10,3%), diabetes (4,2%) e obesidade (4,2%). No início do estudo, 77% dos pacientes apresentavam sintomas

no momento do teste RT-PCR para SARS-CoV-2. Os sintomas mais prevalentes foram cefaleia (53%), mialgia (47%), febre (33%) e tosse (33%). Na Tabela 2, os sintomas recentes são comparados por sexo e idade. Uma proporção maior de sintomas foi observada em mulheres do que em homens (80% vs. 74%; $p < 0,001$). Quanto à frequência de sintomas recentes, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para todos os sintomas quando comparados por sexo. Nos homens, os sintomas mais comuns foram cefaleia (50%), mialgia (46%) e febre (39%) e, nas mulheres, cefaleia e mialgia foram mais prevalentes (57% e 47%, respectivamente), seguidos por tosse (34%). Quando comparados por faixa etária, os pacientes entre 19 e 59 anos apresentaram a maior proporção de sintomas (78%). Em relação aos sintomas recentes, os pacientes

Tabela 1. Características gerais dos pacientes com resultado positivo no teste RT-PCR para SARS-CoV-2.^a

| Características | Grupos | | | p |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| | Amostra total (N = 7.108) | Sem seguimento (n = 5.491) | Com seguimento (n = 1.617) | |
| Idade, anos | 38 [0-101] | 38 [0-101] | 37 [0-100] | 0,04 |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 3.713 (52,2) | 2.827 (51,5) | 841 (52,0) | 0,71 |
| Feminino | 3.395 (47,8) | 2.619 (48,7) | 776 (48,0) | 0,83 |
| Comorbidades | | | | |
| Hipertensão | 729 (10,3) | 517 (9,4) | 212 (13,1) | < 0,01 |
| Diabetes | 299 (4,2) | 219 (4,0) | 80 (4,9) | 0,09 |
| Obesidade | 298 (4,2) | 188 (3,4) | 110 (6,8) | < 0,01 |
| Asma | 264 (3,7) | 196 (3,6) | 68 (4,2) | 0,23 |
| Doença cardiovascular | 54 (0,8) | 40 (0,7) | 14 (0,9) | 0,57 |
| Imunossupressão | 50 (0,7) | 28 (0,5) | 22 (1,4) | < 0,01 |
| Doença neurológica crônica | 34 (0,5) | 21 (0,4) | 13 (0,8) | 0,03 |
| Doença renal crônica | 27 (0,4) | 14 (0,3) | 13 (0,8) | < 0,01 |
| Doença pulmonar crônica | 20 (0,3) | 13 (0,2) | 7 (0,4) | 0,19 |
| Doença hepática crônica | 8 (0,1) | 3 (0,1) | 5 (0,3) | < 0,01 |
| Sem comorbidades | 5.194 (73,1) | 4.282 (78,0) | 1.100 (68,0) | < 0,01 |
| Tabagismo | 501 (7,0) | 307 (5,6) | 194 (12,0) | < 0,01 |
| Gravidez | 46 (1,4) | 33 (0,6) | 13 (0,8) | 0,37 |

^aValores expressos como mediana [variação] ou n (%).

Tabela 2. Presença/ausência de sintomas no teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 e sintomas recentes por sexo e idade.^a

| Características | Amostra total (N = 7.108) | Sexo | | p | Faixa etária, anos | | | p |
|-------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|--------------------|----------------------|-------------------|---------|
| | | Masculino (n = 3.713) | Feminino (n = 3.395) | | ≤ 18 (n = 447) | 19-59 (n = 5.903) | > 60 (n = 758) | |
| Assintomáticos | 1.645 (23) | 957 (26) | 688 (20) | < 0,001 | 134 (30) | 1.270 (22) | 241 (32) | < 0,001 |
| Sintomáticos | 5.463 (77) | 2.756 (74) | 2.707 (80) | | 313 (70) | 4.633 (78) | 517 (68) | |
| Sintomas iniciais | | | | | | | | |
| Dor de cabeça | 2.918 (53) | 1.380 (50) | 1.538 (57) | < 0,001 | 121 (39) | 2.578 (56) | 219 (42) | < 0,001 |
| Mialgia | 2.546 (47) | 1.270 (46) | 1.276 (47) | 0,0029 | 65 (21) | 2.277 (49) | 204 (39) | < 0,001 |
| Febre | 1.786 (33) | 1.069 (39) | 717 (26) | < 0,001 | 153 (49) | 1.458 (31) | 175 (34) | < 0,001 |
| Tosse | 1.807 (33) | 877 (32) | 930 (34) | < 0,001 | 74 (24) | 1.525 (33) | 208 (40) | < 0,001 |
| Dor de garganta | 1.313 (24) | 574 (21) | 739 (27) | < 0,001 | 64 (20) | 1.163 (25) | 86 (17) | < 0,001 |
| Anosmia | 1.271 (23) | 589 (21) | 682 (25) | < 0,001 | 32 (10) | 1.175 (25) | 64 (12) | < 0,001 |
| Congestão | 1.038 (19) | 471 (17) | 567 (21) | < 0,001 | 50 (16) | 922 (20) | 66 (13) | < 0,001 |
| Disgeusia | 962 (18) | 428 (16) | 534 (20) | < 0,001 | 26 (8) | 890 (19) | 46 (9) | < 0,001 |
| Enfraquecimento | 925 (17) | 441 (16) | 484 (18) | 0,0029 | 43 (14) | 753 (16) | 129 (25) | < 0,001 |
| Dispneia | 389 (7) | 170 (6) | 219 (8) | < 0,001 | 14 (4) | 332 (7) | 43 (8) | 0,0798 |
| Diarreia | 609 (11) | 282 (10) | 327 (12) | 0,0021 | 45 (14) | 511 (11) | 53 (10) | 0,1537 |
| Fadiga | 540 (10) | 239 (9) | 301 (11) | < 0,001 | 19 (6) | 461 (10) | 60 (12) | 0,0221 |
| Dor torácica | 439 (8) | 178 (6) | 261 (10) | < 0,001 | 12 (4) | 391 (8) | 36 (7) | < 0,001 |
| Náuseas/vômitos | 346 (6) | 109 (4) | 237 (9) | < 0,001 | 38 (12) | 279 (6) | 29 (6) | < 0,001 |
| Anorexia | 341 (6) | 152 (6) | 189 (7) | 0,0036 | 25 (8) | 256 (6) | 60 (12) | < 0,001 |
| Conjuntivite | 218 (4) | 96 (3) | 122 (5) | 0,0130 | 6 (2) | 199 (4) | 13 (3) | 0,0041 |

^a Valores expressos como n (%).

com menos de 18 anos apresentaram mais comumente febre (49%), cefaleia (39%) e tosse (24%). Por outro lado, para o grupo de 19 a 59 anos, os sintomas recentes mais comuns foram cefaleia (56%), mialgia (49%) e tosse (33%); os sintomas recentes para o grupo com mais de 60 anos foram semelhantes, mas as frequências de cefaleia e mialgia foram menores (42% e 39%, respectivamente), e a frequência de tosse foi maior (40%).

Monitoramento de sintomas

A maioria dos pacientes respondeu à pesquisa de seguimento 24 h após o resultado positivo do teste (82%), bem como no dia 6 (79%), no dia 10 (75%) e

no dia 14 (75%). Ao comparar a taxa de respostas às pesquisas de seguimento por idade, uma porcentagem significativamente menor de respostas foi observada no grupo ≥ 60 anos do que nos grupos ≤ 18 anos e de 19 a 59 anos (66% vs. 78% vs. 80%; p < 0,0001).

A presença de sintomas diminuiu durante o período de isolamento. Vinte e quatro horas após o resultado, 88% dos pacientes relataram sintomas atribuíveis à COVID-19, enquanto 76%, 62% e 28% relataram tais sintomas nos dias 6, 10 e 14, respectivamente. Os sintomas mais prevalentes em 14 dias de auto-isolamento foram anosmia (47%), cefaleia (40%) e tosse (38%). A Figura 2 mostra a evolução da sintomatologia em relação ao número total de pacientes com testes

positivos para SARS-CoV-2. Os detalhes dos sintomas para o número total de pacientes sintomáticos são fornecidos na Tabela S3.

Não foram encontradas diferenças significativas em relação a sexo, idade ou comorbidades entre pacientes sintomáticos e assintomáticos durante o período de isolamento (Tabela S4). Dos pacientes assintomáticos que realizaram testes RT-PCR para SARS-CoV-2 (n = 436), 243 (55,7%) desenvolveram sintomas durante o período de seguimento em dias diferentes; 195 (45,0%) desenvolveram sintomas nas primeiras 24 h; 36 (15,0%), no dia 6; 10 (5,0%), no dia 10; e 2 (1,0%), ao final do período de isolamento. Os sintomas mais comuns 24 h após o resultado foram cefaleia (36%), congestão nasal (29%) e tosse (26%).

Hospitalização e alertas de sintomas

Durante o período de seguimento, 5% dos pacientes relataram hospitalização durante o período de isolamento. A mediana de idade dos pacientes hospitalizados foi de 54 anos (variação: 0-88 anos) e a

maioria era do sexo masculino (64%). A Tabela 3 mostra as características basais dos pacientes hospitalizados e não hospitalizados durante o período de isolamento.

Um total de 698 alertas de sintomas foi gerado para 235 pacientes durante o período de seguimento. Um total de 47% dos alertas foi relatado durante as primeiras 24 h de seguimento, seguido por 29% no dia 6, 17% no dia 10 e 7% no dia 14. O sintoma de alerta mais comum foi dor torácica durante todo o período de seguimento. A Tabela S5 fornece os dados dos relatórios de hospitalização e alertas de sintomas.

Preditores associados ao risco de hospitalização

Encontramos um risco aumentado de hospitalização em pacientes com febre e dispneia de início recente, respectivamente (RR = 7,43 [IC95%: 3,85-14,30]; e RR = 5,27 [IC95%: 1,52-18,30], p < 0,01 para ambos), durante o seguimento (Figura 3). Um resumo das RR não ajustadas e ajustadas dos sintomas de alerta para gravidade é mostrado na Tabela 4.

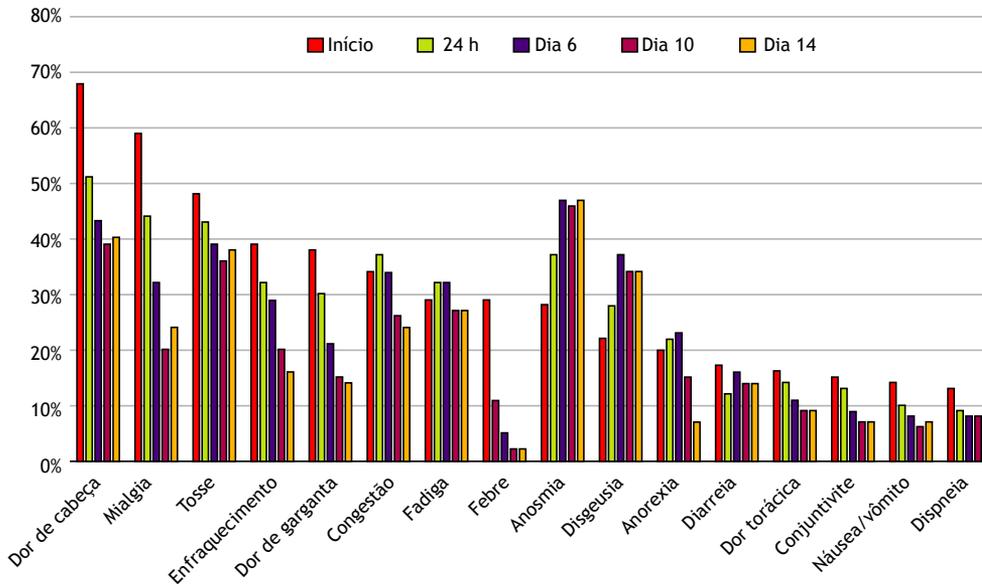


Figura 2. Monitoramento de sintomas durante o período de isolamento em pacientes ambulatoriais sintomáticos com resultado positivo no teste RT-PCR para SARS-CoV-2.

Tabela 3. Características basais dos pacientes hospitalizados e não hospitalizados durante o período de isolamento.^a

| Características | Grupos | | p |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------|
| | Hospitalizados (n = 76) | Não hospitalizados (n = 1,541) | |
| Idade, anos | 54 [0-88] | 38 [0-100] | < 0,01 |
| Sexo | | | |
| Masculino | 49 (64,5) | 792 (51,4) | 0,02 |
| Comorbidades | | | |
| Hipertensão | 19 (25,0) | 193 (12,5) | < 0,01 |
| Diabetes | 8 (10,5) | 72 (4,7) | 0,21 |
| Obesidade | 5 (6,6) | 105 (6,8) | 0,93 |
| Asma | 7 (9,2) | 61 (4,0) | 0,25 |
| Doença cardiovascular | 1 (1,3) | 13 (0,8) | 0,49 |
| Fumantes | 8 (10,5) | 299 (19,4) | 0,05 |
| Sintomas iniciais | 67 (88,2) | 1114 (72,3) | < 0,01 |

^aValores expressos como mediana [variação] ou n (%).

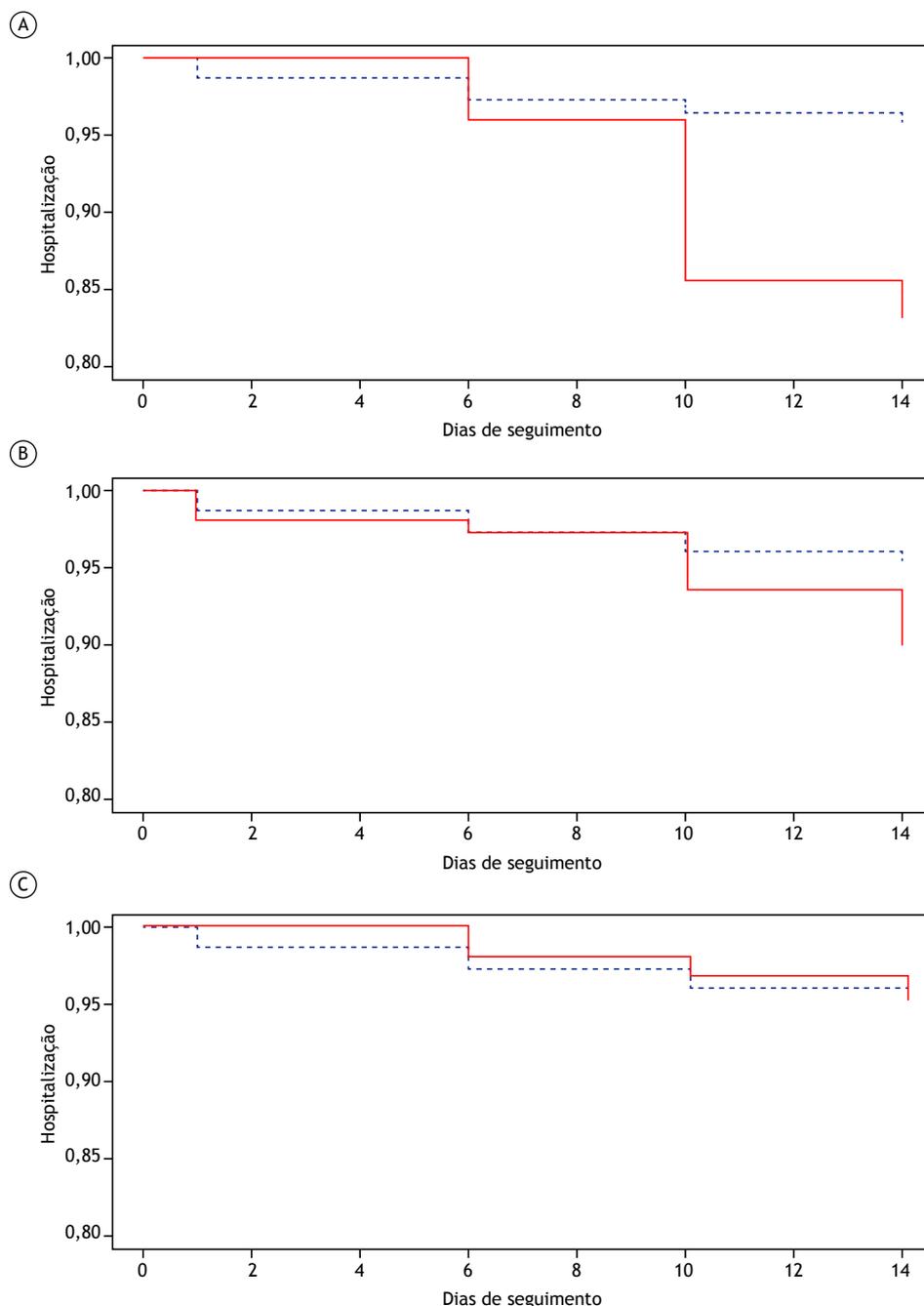


Figura 3. Análise de sobrevivência das associações de febre de início recente (em A), dispnéia de início recente (em B) e dor torácica de início recente (em C) com hospitalização.

Tabela 4. Resumo da associação entre sinais de alerta para gravidade e risco de hospitalização.

| Variáveis | RR não ajustada (IC95%) | p | RR ajustada (IC95%) | p* |
|--------------------------------|-------------------------|--------|---------------------|--------|
| Febre de início recente | 4,18 (2,30-7,60) | < 0,01 | 7,43 (3,58-14,31) | < 0,01 |
| Dispneia de início recente | 2,33 (1,23-4,41) | < 0,01 | 5,27 (1,52-18,30) | < 0,01 |
| Dor torácica de início recente | 0,94 (0,43-2,06) | 0,89 | 1,01 (0,46-2,21) | 0,98 |

RR: razão de risco. *Modelo de risco proporcional de Cox ajustado por idade, sexo, diabetes, hipertensão, obesidade, asma, doença cardiovascular, histórico de tabagismo, número de comorbidades, febre, dor torácica e dispnéia no início do estudo.

Pesquisa no final do período de isolamento

Do total de pacientes ambulatoriais, 64% responderam à pesquisa no final do período de isolamento. Nesse

período, 9% dos pacientes relataram ter visitado um serviço de emergência. Em média, 87% dos pacientes pesquisados relataram ter aderido ao auto-isolamento.

Os pacientes foram isolados em casa com as famílias (mediana de 3 pessoas [IIQ: 2-4]); 52% dos contatos domiciliares apresentaram sintomas atribuíveis à COVID-19 após serem infectados.

DISCUSSÃO

A identificação imediata de pacientes com um prognóstico sombrio é importante para reduzir a taxa de complicações e, portanto, reduzir o número de casos graves de COVID-19 no ambiente ambulatorial. No presente estudo, desenvolvemos uma intervenção de seguimento baseada em pesquisa por 2 semanas, incluindo 7.108 pacientes ambulatoriais infectados com SARS-CoV-2 no Chile durante os primeiros 6 meses da pandemia. A principal contribuição do presente estudo foi a avaliação de três diferentes sintomas de alerta para gravidade durante o período de seguimento e sua associação com o risco de hospitalização. Embora tenhamos encontrado associações não ajustadas entre os três sintomas de alerta para gravidade e hospitalização incidente, nossa análise ajustada identificou febre de início recente como o principal fator de risco. Consideramos esses resultados valiosos, mas ainda são necessárias outras pesquisas, incluindo uma abordagem de *machine learning* (aprendizado de máquina) com treinamento e conjuntos de dados de validação.

Foram descritas as características clínicas, os sintomas recentes e a evolução dos pacientes durante o período de isolamento, contribuindo assim para o conhecimento da história natural da doença em sua forma leve e para melhorar as medidas de prevenção e detecção precoce de complicações. Na amostra geral, 7,6% dos pacientes estavam hospitalizados no momento do teste, o que é consistente com os resultados de Lechien et al.⁽³⁾ que relataram que 8% dos pacientes necessitaram de internação em uma coorte europeia. Outros relataram percentuais mais elevados (próximos a 20%), influenciados pelo menor número de indivíduos estudados.^(7,8) Em nosso estudo, as características clínicas foram semelhantes às de estudos anteriores.^(7,9-12) A idade média foi de 38 anos (< 18 anos = 6,3%), que é semelhante a um estudo chileno incluindo 1.125 pacientes ambulatoriais (mediana de idade = 36 anos [IIQ: 28-50 anos])⁽¹³⁾ e a outros estudos na Europa e América do Norte.^(3,8)

Quanto aos sintomas recentes atribuíveis à COVID-19, a proporção de pacientes ambulatoriais assintomáticos foi maior do que a relatada em outras coortes,⁽⁹⁾ o que pode ser explicado pela testagem massiva realizada no Chile independentemente de sintomatologia, em que apenas um pedido médico é necessário para o teste. Os sintomas mais prevalentes em pacientes ambulatoriais foram cefaleia, mialgia, febre e tosse, o que está de acordo com outros estudos.^(4,10)

Os sintomas relatados pelos pacientes ambulatoriais diminuíram com o avanço do período de isolamento; no entanto, no dia 14, 28% dos pacientes ainda apresentavam sintomas atribuíveis à COVID-19, o

que também foi observado por Tenforde et al.,⁽⁸⁾ que relataram que 36% dos pacientes eram sintomáticos entre 14-21 dias após um teste positivo para SARS-CoV-2. Por outro lado, Bi et al.⁽⁵⁾ estimaram que o tempo mediano de recuperação desde o início dos sintomas foi de 20,8 dias, o que pode significar que o período de isolamento deveria ser aumentado, resultando conseqüentemente em maiores ausências ao trabalho. Esse grupo de pacientes deve ser avaliado por um período mais longo para determinar o impacto de sintomas persistentes e as repercussões em longo prazo na saúde de pacientes recuperados.⁽¹⁴⁾ Além disso, 56% dos pacientes assintomáticos submetidos ao teste desenvolveram sintomas durante o período de isolamento, a grande maioria apresentando sintomas entre 1 e 6 dias após a testagem.

Durante o período de isolamento, 5% dos pacientes relataram terem sido hospitalizados, a maioria do sexo masculino, corroborando relatos de outros estudos que afirmam que a taxa de internação de homens foi duas ou três vezes superior à de mulheres.^(15,16) Em um estudo multicêntrico retrospectivo realizado nos EUA, em que pacientes com resultado positivo no teste para SARS-CoV-2 foram contactados por telefone entre 14 e 21 dias após o diagnóstico, 8% dos pacientes relataram necessitar de hospitalização durante o período de isolamento.⁽⁸⁾ Nossa menor proporção de casos de internação durante o período de isolamento pode ser decorrente do maior número de pacientes assintomáticos (23% vs. 4% naquele estudo⁽⁸⁾).

O monitoramento e aconselhamento virtuais dos pacientes foram possíveis em nosso centro, o que se mostrou eficaz na investigação de sintomas de alerta em 15% dos pacientes durante o período de seguimento. Na primeira etapa, o seguimento foi realizado por telefone; entretanto, com o aumento do número de casos, não foi possível manter contato telefônico com todos os pacientes. Assim, o seguimento foi continuado por e-mail. Surpreendentemente, essa mudança diminuiu a taxa de resposta dos pacientes em apenas 9% (de 92% para 83%). Esse resultado mostra que o seguimento de pacientes atendidos em regime ambulatorial por e-mail através de uma plataforma automatizada é possível, incluindo o suporte contínuo de uma equipe de saúde que atenda às necessidades dos pacientes, resolva dúvidas e garanta encaminhamentos imediatos caso surjam sintomas de alerta.⁽⁵⁾ Atenção especial deve ser direcionada aos pacientes com mais de 60 anos de idade, porque a taxa de resposta nessa faixa etária foi significativamente menor (66% vs. 80% naqueles com < 60 anos) e porque essa faixa etária tem maior risco de complicações e de necessidade de hospitalização.⁽¹⁰⁾

Nosso estudo tem limitações. Primeiramente, todas as informações em relação aos sintomas e comorbidades foram autorreferidas pelos pacientes, o que pode resultar em vieses de informação. As informações sobre os desfechos clínicos durante o período de isolamento (admissão em UTI e mortalidade) não foram consideradas no protocolo do estudo. Em segundo

lugar, os resultados refletem a experiência de um único centro em nível nacional, e foram obtidos pela análise de 2% dos casos de SARS-CoV-2 confirmados por RT-PCR notificados no Chile nesse período. Finalmente, a proporção de pacientes com perda de seguimento após um resultado positivo no RT-PCR foi alta, e esse grupo de pacientes apresentava características diferentes quando comparados aos incluídos na análise de coorte, diminuindo a aplicabilidade dos resultados. Outros estudos, incluindo análises de *big data*, são necessários para validar nossos resultados. Apesar das limitações mencionadas, uma grande coorte de pacientes ambulatoriais foi descrita e incorporada a um inovador sistema de monitoramento de saúde virtual (plataforma REDCap), com um índice de resposta próximo a 80%.

Conhecer as características clínicas e demográficas dos pacientes em diferentes populações é essencial

para enfrentar esta pandemia. O contato por e-mail com pacientes ambulatoriais infectados por SARS-CoV-2 durante o auto-isolamento é possível e eficaz. Essa estratégia permite o contato contínuo com os pacientes e facilita a avaliação dos sintomas de risco em tempo hábil, otimizando os recursos humanos dos hospitais em um período de alta demanda assistencial. O surgimento de febre ou dispneia durante o período de isolamento justifica avaliação médica imediata.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

DS, MM, MC e MR: desenho e execução do estudo. DS, MM, MR, JD e GL: extração e análise de dados. DS, MM, JD e GL: redação do manuscrito. DS, MM, MC, MR, JD e GL: revisão crítica e aprovação final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep;20(9):e215]. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288(3):335-344. <https://doi.org/10.1111/joim.13089>
- Lam PW, Sehgal P, Andany N, Mubareka S, Simor AE, Ozaldin O, et al. A virtual care program for outpatients diagnosed with COVID-19: a feasibility study. *CMAJ Open*. 2020;8(2):E407-E413. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200069>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul;20(7):e148]. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):911-919. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-1499. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>
- Yan CH, Faraji F, Prapajati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):821-831. <https://doi.org/10.1002/alr.22592>
- Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(26):841-846. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e3>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Wei Y, Lu Y, Xia L, Yuan X, Li G, Li X, et al. Analysis of 2019 novel coronavirus infection and clinical characteristics of outpatients: An epidemiological study from a fever clinic in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(11):2758-2767. <https://doi.org/10.1002/jmv.26175>
- Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020;127:104357. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357>
- Simian ME, Cifuentes M. Epidemiological characterization of patients with Covid-19 in the Hospital Clínico Universidad de Chile [Article in Spanish]. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2020;31(2):103-108.
- Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, Kaavya J, Senthil Kumar N, Laldinmawii G, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory?. *Sci Total Environ*. 2020;729:139021.
- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published correction appears in *JAMA*. 2021 May 25;325(20):2120]. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>