

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FISIOTERAPIA
**MESTRADO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO E DESEMPENHO FÍSICO-
FUNCIONAL**

CAROLINE VALLE AMERICANO

**REPERCUSSÕES RESPIRATÓRIAS E FUNCIONAIS A CURTO E MÉDIO
PRAZO DE INDIVÍDUOS HOSPITALIZADOS POR COVID-19**

Juiz de Fora

2023

CAROLINE VALLE AMERICANO

**REPERCUSSÕES RESPIRATÓRIAS E FUNCIONAIS A CURTO E MÉDIO
PRAZO DE INDIVÍDUOS HOSPITALIZADOS POR COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Anderson José

Coorientadora: Profa. Dra. Carla Malaguti

Juiz de Fora

2023

Americano, Caroline Valle.

Repercussões respiratórias e funcionais a curto e médio prazo de indivíduos hospitalizados por COVID-19 / Caroline Valle Americano.

-- 2023.

88 f. : il.

Orientador: Anderson José

Coorientador: Carla Malaguti

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Fisioterapia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, 2023.

1. COVID-19. 2. Desempenho físico funcional. 3. Testes de função respiratória. 4. Força muscular. 5. Teste do degrau. I. José, Anderson, orient. II. Malaguti, Carla, coorient. III. Título.

CAROLINE VALLE AMERICANO

**REPERCUSSÕES RESPIRATÓRIAS E FUNCIONAIS A CURTO E MÉDIO
PRAZO DE INDIVÍDUOS HOSPITALIZADOS POR COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Aprovada em 12 de janeiro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Anderson José - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Carla Malaguti - Coorientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Laura Maria Tomazi Neves
Universidade Federal do Pará

Juiz de Fora, 12/12/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Anderson José, Professor(a)**, em 13/01/2023, às 13:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laura Maria Tomazi Neves, Usuário Externo**, em 17/01/2023, às 08:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carla Malaguti, Professor(a)**, em 17/01/2023, às 11:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maycon de Moura Reboredo, Professor(a)**, em 17/01/2023, às 17:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1073369** e o código CRC **3580CA57**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Anderson José por ter confiado em meu potencial, me dando a oportunidade de aprender, além de toda compreensão nessa fase tão conturbada da minha vida. Sem ele não teria conseguido.

À minha mãe, meus filhos Ana Clara e Diego, meu irmão Júnior juntamente com minha cunhada Ruth e meu sobrinho Bruno que sempre me apoiaram e incentivaram de todas as maneiras possíveis.

Aos professores Plínio dos Santos Ramos e Cyntia Pace Schmitz Corrêa pela participação em minha qualificação e por todas as sugestões que enriqueceram meu trabalho.

À banca avaliadora da defesa, professores Laura Maria Tomazi Neves e Maycon de Moura Reboredo, obrigada por aceitarem participar desse processo e enriquecer o estudo.

Agradeço a toda equipe que me auxiliou em todas as fases do trabalho, principalmente a Mara Galdino Muller, Rafaella Rabelo Polato, Yuri Augusto de Sousa Miranda e Alice Carvalho Gomes, sem vocês não seria possível concluir este estudo. Assim como os sujeitos do estudo, que disponibilizaram seu tempo para contribuir com a ciência.

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença infecciosa com manifestações sistêmicas, que podem deixar sequelas respiratórias e funcionais. Estas repercussões precisam ser estudadas para o desenvolvimento de estratégias preventivas e reabilitadoras. **Objetivo:** Avaliar as repercussões respiratórias e funcionais a curto e médio prazo de indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19. **Métodos:** Estudo observacional, longitudinal e multicêntrico realizado com indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19 avaliados aos 15, 90 e 180 dias após a alta hospitalar. Foram mensuradas a função pulmonar (espirometria), força muscular respiratória (manovacuometria), dispneia (escala mMRC), capacidade funcional (teste do degrau de seis minutos, TD6), força muscular periférica (teste senta e levanta e força de prensão palmar) e nível de atividade física. **Resultados:** Foram estudados 65 participantes (54,8±12,5 anos, 54% homens). Os resultados aos 15, 90 e 180 dias após a hospitalização foram, respectivamente: Capacidade vital forçada (CVF): 67,6±25,4; 76,7±20,5; 70,1±22,6% do prev.; pressão inspiratória máxima: 77,4±49,8; 76,5±48,8; 84,0±54,1% do prev.; dispneia: 2,0 (0,0-3,0); 1,0 (0,0-2,5); 1,0 (0,0-3,0) pontos; TD6: 70,7±25,9; 80,2±29,8; 84,8±31,3% do prev.; teste senta e levanta: 61,3±23,8; 65,6±19,5; 71,7±20,0% do prev.; força de prensão palmar: 101,3±40,1; 99,8±35,5; 101,7±31,2% do prev.; indivíduos sedentários: 23,1; 10,8; 23,1%. A CVF esteve associada ao sexo e à presença de comorbidades ($r^2=32\%$); o número de degraus esteve associado ao sexo, IMC e tempo de hospitalização ($r^2=39\%$). **Conclusão:** Indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19 apresentaram dispneia, redução da CVF, força dos músculos inspiratórios, capacidade de exercício, força de membros inferiores e do nível de atividade física. Aos 6 meses após a alta hospitalar, ainda havia a presença de dispneia, redução da CVF, força de membros inferiores e do nível de atividade física.

Descritores: COVID-19; Desempenho físico funcional; Testes de função respiratória; Força muscular; Teste do degrau; Atividade física.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is an infectious disease with systemic manifestations that may lead to respiratory and functional sequelae. Thus, knowledge of these repercussions is crucial to develop preventive and rehabilitative strategies. **Objective:** To assess the respiratory and functional repercussions in the short- and medium-term of individuals after COVID-19 hospitalization. **Methods:** This observational, longitudinal, and multicenter study was performed with individuals after COVID-19 hospitalization. The following assessments were performed 15, 90, and 180 days after hospital discharge: lung function (spirometry), respiratory muscle strength (manovacuometry), dyspnea (modified Medical Research Council scale), functional capacity (six-minute step test [6MST]), peripheral muscle strength (handgrip test), physical performance and lower limb strength (30-second sit-to-stand test [30sSTS]), and physical activity level. **Results:** Sixty-five participants were assessed (54.8 ± 12.5 years, 54% men). The following results were observed 15, 90, and 180 days after hospitalization, respectively: forced vital capacity (FVC): $67.6 \pm 25.4\%$, $76.7 \pm 20.5\%$, and $70.1 \pm 22.6\%$ of predicted; maximum inspiratory pressure: $77.4 \pm 49.8\%$, $76.5 \pm 48.8\%$, and $84.0 \pm 54.1\%$ of predicted; dyspnea: 2.0 (0.0-3.0), 1.0 (0.0 - 2.5), and 1.0 (0.0 - 3.0) points; 6MST: $70.7 \pm 25.9\%$, $80.2 \pm 29.8\%$, and $84.8 \pm 31.3\%$ of predicted; 30sSTS: $61.3 \pm 23.8\%$, $65.6 \pm 19.5\%$, and $71.7 \pm 20.0\%$ of predicted; handgrip strength: $101.3 \pm 40.1\%$, $99.8 \pm 35.5\%$, and $101.7 \pm 31.2\%$ of predicted; and physical activity level: 23.1%, 10.8%, and 23.1% were sedentary. FVC was associated with sex and presence of comorbidities ($r^2 = 32\%$), and the number of steps was associated with sex, BMI, and length of hospital stay. **Conclusion:** Hospitalized individuals due to COVID-19 had dyspnea and reduced FVC, inspiratory muscle strength, functional capacity, peripheral muscle strength, and physical activity level. We still observed dyspnea and low FVC, peripheral muscle strength, and physical activity level after 180 days of hospital discharge.

Keywords: COVID-19; functional capacity; respiratory function tests; muscle strength; six-minute step test; physical activity.

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 | COVID-19 | 11 |
| 1.1.1 | Histórico | 11 |
| 1.1.2 | Etiologia | 11 |
| 1.1.3 | Sinais e sintomas | 12 |
| 1.1.4 | Fisiopatologia | 13 |
| 1.2 | MANIFESTAÇÕES PULMONARES | 14 |
| 1.3 | MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES | 14 |
| 1.4 | SINTOMAS PÓS COVID-19 | 16 |
| 1.4.1 | Repercussões respiratórias | 17 |
| 1.4.1.1 | Função pulmonar | 17 |
| 1.4.1.2 | Força muscular respiratória | 18 |
| 1.4.1.3 | Dispneia | 19 |
| 1.4.2 | Repercussões funcionais | 20 |
| 1.4.2.1 | Capacidade funcional | 20 |
| 1.4.2.2 | Força muscular periférica | 22 |
| 1.4.2.3 | Nível de atividade física | 23 |
| 2 | JUSTIFICATIVA | 23 |
| 3 | OBJETIVOS | 24 |
| 3.1 | Geral | 24 |
| 3.2 | Específicos | 24 |
| 4 | MATERIAIS E MÉTODO | 24 |
| 4.1 | DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPÉCTOS ÉTICOS | 24 |
| 4.2 | AMOSTRA | 25 |
| 4.3 | INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS | 25 |
| 4.3.1 | Análise de prontuário | 25 |
| 4.3.2 | Avaliações | 26 |
| 4.3.2.1 | Função pulmonar | 26 |
| 4.3.2.2 | Força muscular respiratória | 26 |
| 4.3.2.3 | Dispneia | 27 |
| 4.3.2.4 | Capacidade funcional | 28 |
| 4.3.2.5 | Força e desempenho de membros inferiores | 29 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 4.3.2.6 | Força muscular periférica | 29 |
| 4.3.2.7 | Avaliação do nível de atividade física | 30 |
| 4.4 | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 30 |
| 5 | RESULTADOS..... | 31 |
| 6 | REFERÊNCIAS | 54 |
| ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – HOSPITAL | | |
| UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA | | |
| | | 69 |
| ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – SANTA CASA DE | | |
| MISERICÓRDIA DE JUIZ DE FORA..... | | |
| | | 75 |
| ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – HOSPITAL | | |
| REGIONAL JOÃO PENIDO..... | | |
| | | 79 |
| ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | | |
| | | 82 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19

1.1.1 Histórico

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, localizada na China, um grupo de pacientes com sintomas gripais apresentou como agente causal um novo coronavírus (ZHU et al., 2020). A World Health Organization (WHO) nomeou oficialmente a doença como *Coronavírus Disease 2019* (COVID-19) e o *Coronavirus Study Group* do Comitê Internacional propôs nomear o novo coronavírus como SARS-CoV-2 (GUO et al., 2020). Um surto de COVID-19 se espalhou rapidamente por todo o mundo (BOGOCH et al., 2020) e no dia 11 de março de 2020, a WHO decretou estado de pandemia, após a confirmação de 118 mil casos em 114 países, com 4.291 mortes. Até o dia 27/01/2023 foram diagnosticados 752.517.552 casos em todo o mundo, com 6.804.491 mortes. No Brasil foram diagnosticados 36.768.677 casos, com 696.603 mortes (WHO, 2023).

1.1.2 Etiologia

Antes de 2002, os coronavírus eram considerados patógenos exclusivamente veterinários. Atualmente são considerados agentes causadores de infecções respiratórias em humanos, conforme demonstrado nos surtos de *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) em 2002, a *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) em 2012 e a *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) em 2019 (COLEMAN et al., 2014; SIDDAMREDDY et al., 2020; UMAKANTHAN et al., 2020).

Os coronavírus infectam animais, que podem transmitir o vírus aos humanos. Atualmente existem sete tipos de coronavírus que infectam os humanos: HCoV-229E, SARS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, MERS-CoV e a SARS-CoV-2 (MACHHI et al., 2020). Destas cepas, duas já possuem especial notoriedade por serem conhecidos agentes de epidemias respiratórias: a SARS-CoV, reconhecida na China em 2002 e transmitida aos humanos por animais como gatos, cachorros, guaxinins e roedores (MACHHI et al., 2020) e a MERS-Cov, inicialmente reportada na Arábia Saudita em 2012, transmitida principalmente por camelos e morcegos (MACHHI et al., 2020).

O grupo de trabalho da OMS que acompanha a evolução do SARS-CoV-2, avaliando diversos fatores incluindo transmissibilidade, virulência, alterações fenotípicas e propagação, classificou as variantes circulantes globalmente em variantes de preocupação (VOC, do inglês, Variant of Concern) e variantes de interesse em saúde pública (VOI, do inglês Variant of Interest). Foram classificadas no grupo das VOC as

variantes Alfa (B.1.1.7), identificada inicialmente no Reino Unido, Beta (B.1.351), descoberta na África do Sul, Gama (B.1.1.28.1), originária do Brasil (Manaus) e Delta (B.1.617.2), identificada na Índia. No grupo das VOI as variantes Eta (B.1.525), detectada em diversos países, Epsilon (B.1.427/B.1.429), identificada nos Estados Unidos da América (Califórnia), Zeta (B.1.1.28.2), originária do Brasil (Rio de Janeiro), Teta (B.1.1.28.3), detectada nas Filipinas e no Japão, Iota (B.1.526), descoberta nos Estados Unidos da América, Kapa (B.1.617.1) detectada na Índia, e Lambda (C.37), originária do Peru (WHO).

No Brasil, no período de janeiro de 2020 a maio de 2021 foram registradas mudanças na frequência das linhagens dominantes, segundo dados da Rede Genômica Fiocruz. Inicialmente a epidemia foi impulsionada principalmente pelas linhagens B.1.1.28 e B.1.1.33, que foram as mais prevalentes até outubro de 2020. Após esse período, destaca-se a circulação de duas variantes de origem nacional, P.1 e P.2, originadas da linhagem B.1.1.28. As duas variantes brasileiras juntas, em apenas quatro meses após sua emergência, corresponderam a 75% dos sequenciamentos no território nacional. No que tange a notificação das variantes de preocupação e de interesse em saúde pública, foram registradas no Brasil, até julho de 2021, as quatro variantes classificadas como VOC e duas (Zeta e Lambda) das sete variantes classificadas como VOI pela OMS (MICHELON, 2021).

Os casos iniciais relatados na cidade de Wuhan, de acordo com as informações disponíveis até o momento, são considerados uma infecção adquirida de fonte zoonótica do mercado de frutos do mar que vendia aves, cobras, morcegos e outros animais (MALTA et al., 2020). Para isolar o possível reservatório de vírus, uma análise abrangente da sequência genética foi realizada e os resultados sugeriram que o SARS-CoV-2 é um vírus recombinante entre o morcego e uma origem desconhecida (GUAN et al., 2003).

1.1.3 Sinais e sintomas

A infecção por SARS-CoV-2 em humanos pode ser assintomática, com sintomas suaves ou moderados (sintomas como febre, tosse, dores, letargia, mas sem dificuldade para respirar em repouso), grave (sintomas como dispneia e aumento da frequência respiratória, que podem ser indicativos de pneumonia) ou crítico (exigindo suporte respiratório devido a insuficiência respiratória grave) (ZHENG et al., 2020). As formas mais graves têm se manifestado em pessoas reconhecidamente vulneráveis a outros vírus

respiratórios, como idosos, indivíduos com doenças crônicas do sistema respiratório, doença renal crônica, doença cardiovascular e imunossuprimidos (MENG et al., 2021).

Segundo metanálise com 3547 indivíduos de todo o mundo, os sintomas clínicos mais prevalentes são a febre (80%), tosse (59%), fadiga (31%), dispneia (27%); mialgia (20%), alta produção de secreções pulmonares (25%), dor torácica (18%), odinofagia (9%), cefaleia (8%) e diarreia (5%). Os sintomas que exibiram maior probabilidade de progredir para uma manifestação mais grave da doença foram dor torácica, dispneia e diarreia (MENG et al., 2021).

1.1.4 Fisiopatologia

O coronavírus é formado por quatro proteínas estruturais: a proteína do nucleocapsídeo (N) que acomoda o genoma e é envolvida por um envelope lipídico composto pelas proteínas S (spike), E (envelope) e M (membrana). A membrana e as proteínas do envelope são necessárias para a constituição do vírus e a proteína spike tem a função de reconhecimento e entrada do vírus na célula hospedeira (YESUDHAS et al.,2020).

A endocitose mediada por receptor é o principal processo de entrada do vírus nas células hospedeiras. O SARS-CoV-2 possui grande afinidade com os receptores da enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que está presente principalmente na superfície celular das células epiteliais do trato respiratório, mas também presentes nos rins, vasos sanguíneos, coração, cérebro e fígado (HAMMING et al., 2004; LI et al., 2016).

Durante a infecção viral, a proteína spike é dividida pelas proteases do hospedeiro e se divide em subunidade 1 (S1) que tem a função de ligação ao receptor e em subunidade 2 (S2) que tem a função de fusão de membrana. Durante a entrada na célula, a subunidade S1 liga-se diretamente aos receptores de ECA2 da superfície da célula hospedeira e a subunidade S2 sofre alterações conformacionais e obtém estado pós-fusão. Neste estado, após as transformações ocorridas, a membrana viral se funde com a do hospedeiro liberando o genoma viral na célula (WIERSINGA et al., 2020; YESUDHAS et al.,2020).

Uma série de mecanismos ocorrem simultaneamente quando o SARS-CoV-2 penetra nas células do hospedeiro (MATTHAY, 2019). Enquanto o vírus tem seu genoma replicado, o sistema imunológico é continuamente ativado (MACHHI et al., 2020), induzindo o recrutamento de células inflamatórias com posterior produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, bem como a maturação das células dendríticas (Y YI et al., 2020). Esta resposta pode se manifestar de forma descontrolada e exacerbada, tornando-se letal para as células hospedeiras (CHANNAPPANAVAR et al., 2017),

podendo levar à síndrome do desconforto respiratório agudo e a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (NILE et al., 2020).

1.2 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

A ECA2 é abundantemente expressa em pneumócitos alveolares tipo II e associada a células endoteliais, portanto tornam essas células os principais alvos de entrada e replicação viral (BOURGONJE et al., 2020). O mecanismo de entrada do vírus nas células epiteliais alveolares ativa proteínas que clivam o terminal N de ECA2, resultando na regulação negativa da expressão desta molécula (CHAUDHRY et al., 2020). A expressão diminuída de ECA2 aumenta a permeabilidade vascular, levando assim a um ciclo vicioso de destruição e reparo contínuos, resultando em dano alveolar difuso (ZHAO et al., 2022).

A aceleração da replicação viral compromete a integridade da barreira epitelial-endotelial pulmonar. O SARS-CoV-2 infecta as células epiteliais dos alvéolos e endoteliais dos capilares pulmonares, acentuando a resposta inflamatória e aumentando o recrutamento de monócitos e neutrófilos. A partir da chegada dessas células, desenvolvem-se infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais e edema, que aparecem como opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada. Esse edema preenche os espaços alveolares com formação de membrana hialina, compatível com SDRA em sua fase inicial (XU et al., 2020; BATAH et al., 2021).

Esses eventos levam a ruptura da barreira endotelial e a redução da capacidade de difusão de oxigênio na membrana alvéolo-capilar. A desordenada produção de citocinas como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de crescimento transformador- β , contribuem para o desenvolvimento de fibrose pulmonar (COKER et al., 2001; MCELVANEY et al., 2020).

1.3 MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES

A lesão de múltiplos órgãos causados pelo SARS-CoV-2 tem como principais mecanismos a toxicidade viral direta, danos às células endoteliais e trombose, desregulação da resposta imune e do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (GUPTA et al., 2020). Essas lesões geram alterações em diversos órgãos e sistemas:

Hematológicas: a principal manifestação é a coagulopatia associada à COVID-19, que está diretamente relacionada ao estado hiperinflamatório e hipercoagulável (SHRESTHA et al., 2020). Os principais mecanismos de trombose incluem interações plaquetas-leucócitos (BARRETT et al., 2020), lesão endotelial, liberação de citocinas pró-inflamatórias

(BIKDELI et al., 2020), rompimento das vias coagulantes normais (NOUGIER et al., 2020) e hipóxia tecidual (JHAVERI et al., 2020; THACHIL., 2020).

Cardiovasculares: os mecanismos que comprometem o sistema cardíaco incluem a invasão viral direta no coração, regulação negativa da ECA2, inflamação e a resposta imunológica que afeta a integridade estrutural do miocárdio, pericárdio e sistema de condução (NALBANDIAN et al., 2021). A resposta inflamatória pode levar à morte de cardiomiócitos e deslocamento fibrogorduroso de proteínas desmossômicas (GEMAYEL, 2001), resultando em inflamação miocárdica, fibrose e exacerbação de disfunção cardíaca (CHEN et al., 2010; ZHENG et al., 2020).

Neurológicas: neurônios e células gliais expressam receptores ECA2, tornando o cérebro um alvo potencial para a infecção pelo SARS-CoV-2 (BAIG et al., 2020). Possíveis rotas podem ser utilizadas como mecanismos de entrada do vírus no cérebro: através do nervo olfatório (BRANN et al., 2020), transferência retrógrada para o axônio através de sinapses, endocitose ou exocitose (DUBÉ et al., 2018) e através do sangue devido ao seu movimento lento nos capilares cerebrais promovendo a interação viral com receptores endoteliais ECA2 (BAIG et al., 2020). A entrada do vírus no cérebro gera uma resposta imune caracterizada por inflamação neuronal grave, que pode levar à encefalite e mielite (JENNY et al., 2019).

Renais: A nefropatia provocada pelo coronavírus pode ser causada por três principais mecanismos: o SARS-CoV-2 pode infectar diretamente as células renais (SU et al., 2020); a apresentação de endotelite linfocítica e partículas virais presentes nas células endoteliais capilares glomerulares, sugerem que a disfunção microvascular é secundária ao dano endotelial (VARGA et al., 2020); a tempestade de citocinas pode causar lesão renal aguda como resultado de inflamação intra-renal, aumento da permeabilidade vascular e lesão dos túbulos renais por depleção de volume e trombos na microcirculação. É possível a evolução para uma síndrome que inclui lesão sistêmica do endotélio, que se manifesta clinicamente com a aparecimento de derrame pleural, edema, hipertensão intra-abdominal, depleção de líquidos intravasculares e hipotensão (IWASAKI et al., 2014; PANITCHOTE et al., 2019; NAICKER et al., 2020; PELEG et al., 2020; VELEZ et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Endócrinas: os receptores ECA2 estão presentes no hipotálamo, hipófise, glândula adrenal, tireoide, testículos e ilhotas pancreáticas levando ao envolvimento do sistema endócrino durante a COVID-19 (DING et al., 2004). Particularmente no pâncreas, dois importantes mecanismos podem gerar as alterações endócrinas: o aumento dos níveis de citocinas, que leva a deficiência na função das células β pancreáticas e apoptose podendo desencadear o desenvolvimento de Diabetes Mellitos (EIZIRIK et al., 2001) e a consequente

diminuição da produção de insulina e cetose; e a ligação direta do SARS-CoV-2 ao ECA2 nas células β que também pode levar a deficiência de insulina e hiperglicemia (YANG et al., 2009).

Musculoesqueléticas: o SARS-CoV-2 atinge diretamente o músculo, as articulações sinoviais e ossos corticais por apresentarem maior expressão de ECA2 (DISSER et al., 2020). Indiretamente, as manifestações musculoesqueléticas geradas pelo SARS-CoV-2 são decorrentes das respostas imunes superativadas e da tempestade de citocinas. Níveis elevados de Interferon Gama (IFN-g), Interleucina 1b (IL-1b), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 17 (IL-17) e o fator de necrose tumoral (TNF-a) podem afetar diretamente o sistema musculoesquelético. Este desequilíbrio imunológico potencializa o comprometimento muscular, gerando modificações nesse tecido. As interleucinas pró-inflamatórias afetam diretamente o músculo esquelético induzindo a proteólise e reduzindo a síntese proteica, podendo ainda bloquear a proliferação das células satélites que ajudam na recuperação muscular (LAYNE et al., 1999). Podem ocorrer alterações na fisiologia tecidual de ossos e articulações, causadas por citocinas que induzem a osteoclastogênese, diminuindo a proliferação e a diferenciação de osteoblastos, levando à redução na densidade mineral óssea, que pode resultar em artralguas ou progressão da osteoartrite em alguns pacientes (GILBERT et al., 2000; LIU et al., 2017).

Outro mecanismo que envolve o tecido muscular e ósseo está diretamente relacionado ao uso de corticosteroides, comumente indicado para a redução da inflamação em pacientes com COVID-19, que podem levar a lesão muscular e redução da densidade mineral dependendo da extensão e duração do tratamento (DISSER et al., 2020; SARKESH et al., 2020).

Estas manifestações pulmonares e extrapulmonares provocadas pela COVID-19 possuem o potencial de provocar sequelas após o tratamento da doença, que tem sido chamada de Síndrome pós COVID-19.

1.4 SINTOMAS PÓS COVID-19

O processo fisiopatológico da COVID-19 pode provocar, além das sequelas no sistema respiratório, limitações que podem levar a redução da capacidade de exercício, perda de força muscular, fadiga e da capacidade funcional.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al, 2021 propuseram uma classificação integrativa para definição de sintomas pós COVID-19 baseando-se em duas premissas: deve existir uma relação temporal entre os sintomas e a COVID-19 e que os sintomas devem

aparecer após a infecção por SARS-CoV-2. Essa classificação é um processo dinâmico e complexo que integra potenciais fatores biológicos, psicológicos e sociais que podem predispor ou promover o desenvolvimento de sintomas pós COVID-19. Esta classificação também está condicionada ao fato de o paciente ter ou não necessitado de internação hospitalar.

Neste contexto os autores propuseram a seguinte classificação: Fase de Transição: sintomas potencialmente associados ao COVID-19 agudo: sintomas até 4–5 semanas; Fase 1: Sintomas agudos pós COVID-19: sintomas da semana 5 à semana 12; Fase 2: Sintomas prolongados pós COVID-19: sintomas da semana 12 à semana 24 e Fase 3: Sintomas pós COVID-19 persistentes: sintomas que duram mais de 24 semanas.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS também conduziram uma revisão sistemática que demonstrou que os sintomas mais prevalentes após infecção por SARS-CoV-2 são: fadiga e dispneia (35 a 60%), tosse (20 a 25%), anosmia (10 a 20%), ageusia (15 a 20%) e dores articulares (15 a 20%). Entretanto, a prevalência dos sintomas varia bastante de acordo com o estudo, por exemplo, Lopez-Leon et al., 2021, em outra revisão sistemática, compilaram os 55 sintomas mais comuns, que se apresentam entre 14 e 110 dias após a infecção. Os cinco mais prevalentes foram a fadiga (58%), cefaleia (44%), transtorno de atenção (27%), queda de cabelo (25%) e dispneia (24%).

Neste estudo, abordaremos as sequelas pulmonares e funcionais que podem ocorrer em indivíduos que apresentaram a doença, que são tradicionais objetos de estudo da fisioterapia e responsáveis às intervenções fisioterapêuticas.

1.4.1 Repercussões respiratórias

1.4.1.1 Função pulmonar

Após a infecção pelo Sars-Cov-2 a função pulmonar se deteriora gradualmente, possibilitando a formação de áreas de consolidação e fibrose pulmonar com padrão intersticial (MUMOLI et al., 2021). O tecido fibroso é formado enquanto a pneumonia é tratada e eliminada do tecido pulmonar entre 5 e 6 meses (HUANG et al., 2021). Este processo pode evoluir para um padrão do tipo restritivo e provocar redução da capacidade de difusão dos gases pela membrana alvéolo-capilar (TORRES-CASTRO et al., 2020), gerando alterações na relação entre ventilação e perfusão, hipoxemia e hipercapnia desenvolvendo uma anormalidade na função pulmonar, com alterações no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF), relação

VEF₁ /CVF e capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) (DIEHL et al., 2020).

Entre 4 e 12 semanas, foram identificados valores de VEF₁ abaixo do normal previsto em 15% dos pacientes, valores anormais de CVF tiveram uma prevalência média de 12%, alterações no VEF₁ /CVF em 6% e no DLCO em 44% dos pacientes. Após 12 semanas, a prevalência média de VEF₁ anormal foi de 11%, de CVF em 11%, VEF₁/CVF em 7% e DLCO em 32% dos pacientes (JENNINGS et al., 2021).

Adicionalmente, na fase de recuperação da doença, o tecido pulmonar afetado pode sofrer alterações fibróticas, que foram observadas em 25 a 30% das tomografias computadorizadas realizadas. Estas manifestações continuam a se desenvolver a longo prazo, sugerindo alteração fibrótica persistente do tecido pulmonar (FABBRI et al, 2021).

No estudo de FUMAGALLI et al., 2020 a função pulmonar foi avaliada um dia antes da alta hospitalar e foi encontrado a média de VEF₁ /CVF nos níveis de normalidade, enquanto a CVF e VEF₁ estavam diminuídas em relação aos respectivos valores de limiar inferior de normalidade nos pacientes. Após 6 semanas, se observou melhora geral da função pulmonar. O VEF₁ passou de 55,7±15,6 para 68,6±16,0 da porcentagem do previsto e a CVF passou de 52,6±13,7 para 64,3±13,5 da porcentagem do previsto.

Em um estudo conduzido por BRUGGE et al., 2021 uma coorte foi estratificada em pneumonia moderada ou grave de acordo com as definições da WHO. Nos casos de pneumonia grave, a DLCO estava abaixo de 80% em 78,5% dos pacientes e abaixo de 60% em 27,7%. Já nos casos de pneumonia moderada 55,6% estavam abaixo de 80% e 18,5% abaixo de 60%. Um padrão restritivo também foi apresentado por 21,2% dessa coorte (CPT < 80%) após seis semanas de desospitalização.

KATTAINEN et al., 2022 avaliaram em seu estudo a função pulmonar de indivíduos hospitalizados por COVID-19 seis meses após a alta hospitalar e encontraram como resultado um padrão ventilatório restritivo em 35% da coorte, assim como redução da DLCO em 52% nessa população.

1.4.1.2 Força muscular respiratória

O aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias em condições hiper metabólicas está associada ao estresse oxidativo induzido pelo vírus, que produz moléculas corrosivas que causam graves danos aos miócitos (HU et al., 2021; LEUNG et al., 2005). Elas podem reduzir a síntese de proteínas e induzir proteólise das fibras musculares, provocando a redução de massa e força da musculatura periférica (REID,

2001). Os mediadores inflamatórios, que se mantêm alterados por ao menos três meses após a infecção, aumentam atividade dos fibroblastos, induzindo a fibrose da musculatura periférica (OTIS et al., 2014). Estas manifestações da doença podem ainda ser potencializadas com já conhecidos mecanismos que atuam na degradação do tecido muscular, como a utilização de corticosteroides, droga largamente prescrita para reduzir o processo inflamatório e o repouso no leito, provocando degradação do tecido muscular por desuso, comum durante períodos de hospitalização (WALL et al., 2013). Estes fenômenos afetam tanto a musculatura periférica quanto os músculos responsáveis pelo processo ventilatório (HU et al., 2021).

MANCUZO et al., 2021 encontraram redução da força muscular respiratória mesmo após 45 dias da alta hospitalar, sendo que a pressão expiratória máxima, que está associada à força dos músculos expiratórios, estava abaixo do limiar inferior de normalidade em 95,8% dos indivíduos, correspondendo a 53,5% do previsto. A pressão inspiratória máxima, que está associada à força dos músculos inspiratórios, estava abaixo do limiar inferior de normalidade em 41% dos pacientes, correspondendo a 87% do previsto.

No estudo conduzido por HUANG et al., 2021, após seis meses da alta hospitalar, mais da metade dos indivíduos apresentaram comprometimento da força muscular respiratória e 49,1% dos indivíduos apresentavam valores abaixo de 80% do previsto para a pressão inspiratória máxima e 22,8% dos indivíduos apresentavam valores abaixo de 80% do previsto para a pressão expiratória máxima.

1.4.1.3 Dispneia

A dispneia é um sintoma angustiante definido como “uma experiência subjetiva de desconforto respiratório”. O início da dispneia pode ser agudo (durante a transição do repouso para a atividade física) ou crônico (persistindo por mais de um mês) (PARSHALL et al., 2012)

Os principais mecanismos da dispneia crônica, de acordo com BERTON et al., 2021, são: desequilíbrio entre oferta/consumo de oxigênio, comprometimento da mecânica ventilatória, comprometimento das trocas gasosas, alteração do controle ventilatório, aumento das demandas metabólicas, respiração disfuncional, distúrbio hiper ventilatório, aumento do comando neural inspiratório e comprometimento da oferta de O₂ aos músculos respiratórios. A dispneia crônica reduz a tolerância ao exercício, os níveis de atividade física e a qualidade de vida relacionada à saúde (HUTCHINSON et al., 2018).

Uma metanálise realizada por ANAYA et al., 2021 demonstrou que a prevalência combinada dos sintomas de fadiga/fraqueza muscular, dispneia, dor e desconforto, ansiedade/depressão e dificuldade de concentração na Síndrome pós-COVID-19 foram apresentados em mais de 20% dos pacientes. Esses sintomas foram independentes da gravidade da doença aguda e da resposta humoral ao SARS-CoV-2.

No estudo de CARFI et al., 2020, os pacientes foram avaliados 2 meses após o início do primeiro sintoma da COVID-19. Neste momento, 32% dos pacientes apresentavam 1 ou 2 sintomas e 55% tinham 3 ou mais sintomas. Uma alta proporção de indivíduos apresentaram como sintomas principais fadiga (53,1%), dispneia (43,4%), dor articular (27,3%) e dor torácica (21,7%).

LERUM et al., 2021 dividiram sua amostra em pacientes que foram internados em UTI e os que não foram internados em UTI e encontraram como resultado de suas avaliações que a dispneia foi relatada por 54% e 19%, respectivamente. A prevalência de dispneia aos 3 meses após a alta foi semelhante entre os internados na UTI e os não internados em UTI ($p=0,526$).

De acordo com o estudo conduzido por FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2021, após 30 dias da internação hospitalar a dispneia representava 13,2% dos sintomas mais frequentes, após 60 dias representava 27,2% e após 90 dias representava 26,3%.

1.4.2 Repercussões funcionais

1.4.2.1 Capacidade funcional

A capacidade funcional é definida como a habilidade física e mental para desempenhar atividades cotidianas e manter uma vida independente e autônoma (BARBOSA et al., 2014). É importante considerar dois aspectos principais ao definir a capacidade funcional: 1) a capacidade intrínseca relacionada a todas as capacidades físicas e mentais de um indivíduo; 2) o ambiente relacionado a todos os fatores do mundo extrínseco que formam o contexto da vida de um indivíduo (ZECEVIC et al., 2006).

A determinação da capacidade funcional envolve principalmente três sistemas do corpo humano: respiratório, cardiovascular e muscular, juntamente com as respostas metabólicas dessa interação (NEDER et al., 2002). Quando ocorre um desequilíbrio nestas interações pode ocorrer a diminuição da capacidade funcional do indivíduo (BELARDINELLI et al., 1999).

Os prejuízos nas funções e estrutura do corpo, como dispneia, fraqueza, mialgia e outras sensações de dor, limitam a capacidade de realizar as atividades de vida diária. A

dependência tende a se acentuar na população idosa e em todas as faixas etárias após uma permanência prolongada de hospitalização, principalmente em UTI (HERRIDGE et al., 2016).

Dessa forma, a capacidade funcional pode ser determinada pelo comprometimento que afeta a capacidade intrínseca como consequência da COVID-19, incluindo variáveis como o tempo de evolução da doença, o status funcional e o ambiente, que é determinado pelo contexto de vida de cada indivíduo (RIVERA-LILLO et al., 2020).

No estudo de HUANG et al., 2021, a capacidade funcional foi avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos (TC6). Os indivíduos foram divididos em grupos de acordo com a gravidade da doença: na categoria 1: não internado com retomada das atividades normais; 2: não internado, mas incapaz de retomar as atividades normais; 3: internado no hospital, mas sem necessidade de oxigênio suplementar; 4: internado no hospital, mas necessitando de oxigênio suplementar; 5: internado em hospital com necessidade de cânula nasal de alto fluxo (CNAF), ventilação mecânica não invasiva (VNI) ou ambas; 6: internado com necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea, ventilação mecânica invasiva (VMI) ou ambas e 7: morte. Os indivíduos categorizados na escala 3, em comparação com os indivíduos das escalas 5-6 apresentaram uma melhor distância caminhada no TC6 (87,8 vs. 85,2 % do previsto, respectivamente) e menor proporção de indivíduos que não atingiram o limite inferior de normalidade (24 vs. 29%, respectivamente).

MANCUZZO et al., 2021 conduziram um estudo em que a distância percorrida no TC6 foi em média 437m, que correspondeu a 83,8% do previsto. Entretanto, um subgrupo de indivíduos que foram hospitalizados em UTI e foram submetidos a VM, apresentaram em média 396 metros percorridos, correspondendo a 73,2% do previsto com diferença significativa para os demais grupos (grupo ENF e grupo UTI/VM-).

No estudo conduzido por CAO et al., 2020 a média de distância percorrida no TC6 foi reduzida significativamente em 1 mês quando comparada com indivíduos normais e melhorou parcialmente em 3 meses. No geral, a média na distância em 1 mês foi de 495m em pacientes do sexo masculino com mais de 40 anos e 544m em pacientes do sexo masculino com 40 anos ou menos. Em pacientes do sexo feminino, a distância foi de 448m nas maiores de 40 anos e 513m na população de 40 anos e mais jovens. Esses valores foram significativamente menores em comparação com indivíduos saudáveis (569m, 645m, 537m, 611m, respectivamente). No seguimento de 3 meses, a distância do grupo com idade menor

que 40 anos ainda era significativamente menor que o grupo de saudáveis (578m vs. 563m, para os sexos feminino e masculino).

Da mesma forma, KATTAINEN et al., 2022 avaliaram a distância percorrida no TC6 em uma coorte que foi hospitalizada por COVID-19 e encontraram redução na distância percorrida em 33% dos pacientes avaliados 6 meses após a alta hospitalar.

A capacidade funcional também tem sido mensurada nos indivíduos após a COVID-19 por meio de testes de degrau. O Chester Step Test e o Teste do degrau de dois minutos já foram utilizados para avaliar a aptidão cardiorrespiratória e como desfecho de avaliação após um programa de reabilitação em indivíduos após a Covid-19 (HAMEED et al., 2021; MCNARRY et al., 2022).

MCNARRY et al., 2022 utilizaram o Chester Step Test para avaliar os participantes do estudo antes e após um programa de treinamento muscular inspiratório. A primeira avaliação foi realizada aos 9 meses pós-COVID-19 e a segunda avaliação ao final do programa de treinamento, que teve duração de 8 semanas. Eles encontraram aumento no consumo máximo estimado de oxigênio ($\dot{V}O_2$) no grupo que realizou o treinamento muscular inspiratório em comparação ao grupo controle, com aumento do $\dot{V}O_2$ de $37,5 \pm 15,6$ para $43,4 \pm 17,5$.

HAMEED et al., 2021 utilizaram o teste do degrau de 2 minutos e o teste de sentar e levantar de 30 segundos para avaliar os resultados de um programa de reabilitação virtual. Seus resultados demonstraram melhora significativa no grupo que realizou o treinamento virtual. No teste senta e levanta, ocorreu melhora de 9 ± 4 para 13 ± 3 repetições e no teste do degrau de 2 minutos melhora de 44 ± 23 para 73 ± 26 degraus escalados.

1.4.2.2 Força muscular periférica

Os mesmos mecanismos fisiopatológicos que atuam nos músculos responsáveis pela função ventilatória, se manifestam também na musculatura periférica, comprometendo sua força, resistência e função.

O estudo conduzido por NÚÑEZ-CORTÉS et al., 2021 utilizou o teste de senta e levanta de 1 minuto para avaliar o desempenho e força dos membros inferiores em indivíduos após 1 mês da alta hospitalar. Além da baixa performance no teste, indicando redução da força e desempenho nos membros inferiores, 64% dos participantes apresentaram hipoxemia durante o teste. Os participantes que permaneceram mais tempo hospitalizados apresentaram os piores resultados, com maior dispneia e maior dessaturação.

PANERONI et al., 2021, em um estudo realizado com indivíduos após a alta hospitalar encontraram a presença de fraqueza de quadríceps e bíceps, observada em 86% e 73% dos pacientes, respectivamente. A contração voluntária máxima média do quadríceps foi de 18,9 kg, enquanto a do bíceps foi de 15,0 kg, representando 54% e 69% do previsto, respectivamente. O número de subidas durante o teste de senta e levanta de 1 minuto foi de 22,1 repetições, correspondendo a 63% do valor normal previsto.

1.4.2.3 Nível de atividade física

A inatividade física e o comportamento sedentário vêm aumentando em todo mundo de uma forma geral. Em um estudo conduzido por WERNECK et al., 2019 foi demonstrado que aproximadamente 55% dos adultos brasileiros não atingiam os níveis recomendados de atividade física e 15% gastavam mais de quatro horas por dia assistindo televisão.

Com o início da pandemia por COVID-19, as medidas de quarentena e isolamento social estabelecidas para reduzir a propagação do vírus, incentivou as pessoas a permanecerem em suas casas, resultando em efeitos negativos indiretos sobre os comportamentos saudáveis, reduzindo as oportunidades de praticar atividade física fora de casa e aumentando as possibilidades de atividades sedentárias, especialmente por meio de telas (CHEN et al., 2020; SALLIS et al., 2020).

O estudo de SILVA et al., 2021 mostrou que a prevalência de inatividade física e comportamentos sedentários aumentaram durante a pandemia de COVID-19 entre adultos brasileiros. Cerca de 88% dos adultos não estavam cumprindo as diretrizes internacionais para atividade física, 38% estavam gastando ≥ 4 horas/dia assistindo televisão e 62% estavam ≥ 4 horas/dia em uso de computador ou tablet. Adicionalmente, as sequelas provocadas pela Síndrome pós-COVID-19, como a redução da capacidade funcional, perda de força e sintomas, podem também ter contribuído para redução da atividade física na vida diária (SILVA et al., 2021).

2 JUSTIFICATIVA

A COVID-19 apresenta como característica a instalação de sequelas advindas de diversos órgãos e sistemas acometidos pela doença, tanto a curto quando a longo prazo e em muitos indivíduos. Estas repercussões ainda precisam ser mais bem estudadas, especialmente na força muscular e no nível de atividade física. Este estudo permitirá um melhor conhecimento das repercussões respiratórias e funcionais da COVID-19, estudando sua

prevalência, gravidade e evolução a curto e médio prazo. Estes resultados poderão auxiliar os profissionais ligados à prática clínica no estabelecimento de estratégias preventivas e reabilitadoras, além de auxiliar na escolha de testes e questionários para avaliação adequadas para esta população.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar as repercussões respiratórias e funcionais a curto e médio prazo de indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19.

3.2 Específicos

Avaliar a curto prazo, 15 dias após a alta hospitalar, a função pulmonar, força muscular respiratória, dispneia, capacidade funcional, força muscular periférica e nível de atividade física de indivíduos após hospitalização por COVID-19 estratificados pelas características da internação hospitalar (Internação em enfermaria, em UTI e se o indivíduo utilizou ou não a VM).

Avaliar a curto prazo, 15 dias após a alta hospitalar, a associação entre a função pulmonar e a capacidade funcional com as características clínicas, demográficas e da internação hospitalar nestes indivíduos.

Avaliar a médio prazo, 90 e 180 dias após a alta hospitalar, a função pulmonar, força muscular respiratória, dispneia, capacidade funcional, força muscular periférica e nível de atividade física nestes indivíduos.

4 MATERIAIS E MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPÉCTOS ÉTICOS

Estudo descritivo longitudinal multicêntrico, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (Parecer consubstanciado número 4.002.358) (anexo 1), Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora (Parecer consubstanciado número 4.056.210) (anexo 2) e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Regional João Penido (Parecer consubstanciado número 4.013.533 (anexo 3).

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos, procedimentos, riscos, benefícios do estudo e aceitaram a participação voluntariamente assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, anexo 4).

4.2 AMOSTRA

O tamanho da amostra foi determinado pela alteração na função pulmonar e na capacidade funcional de indivíduos após a COVID-19 utilizando estudos previamente publicados. No estudo de FUMAGALLI et al., 2020 foi encontrada uma CVF de $2,25 \pm 0,86$ L em indivíduos após a COVID-19 evoluindo para $2,87 \pm 0,81$ L em médio prazo. Considerando um tamanho de efeito de 0,74, erro α de 0,05 e poder de 0,95, uma amostra de 26 participantes foi considerada adequada para função pulmonar.

No estudo de HAMEED et al., 2021, no teste do degrau de 2 min, o número de degraus escalados na avaliação inicial foi de 54 ± 24 e 76 ± 14 na avaliação final. Considerando um tamanho de efeito de 1,05, erro α de 0,05 e poder de 0,95, uma amostra de 14 participantes foi considerada adequada para capacidade funcional.

Foram selecionados indivíduos hospitalizados por COVID-19 no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital Regional João Penido e Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora no período de junho de 2020 a outubro de 2021. Os indivíduos foram recrutados durante a hospitalização e convidados a participar após a alta hospitalar.

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade ≥ 18 anos, com RT-PCR positivo para COVID-19 e que residiam em Juiz de Fora. Foram excluídos os indivíduos com deficiências musculoesqueléticas que os impedissem de realizar os procedimentos do estudo, dificuldade de compreensão para realização dos testes e de responder aos questionários e que iniciaram algum programa de reabilitação durante o período do estudo.

Para avaliação a curto prazo (15 dias após a alta hospitalar) os participantes do estudo foram divididos em três grupos: um grupo composto por indivíduos que foram hospitalizados em enfermaria (Grupo ENF), um grupo dos que foram hospitalizados em UTI mas que não utilizaram VM (Grupo UTI) e outro grupo dos indivíduos que foram hospitalizados em UTI e utilizaram VM (Grupo VM). Na avaliação a médio prazo os participantes foram avaliados em um único grupo.

4.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS

4.3.1 Análise de prontuário

Foram registrados os dados demográficos, antropométricos, nível de consciência, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva, uso e tempo de ventilação mecânica, incidência de traqueostomias, índice de

comorbidade de Charlson (QUAN et al., 2010), índice SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (FERREIRA et al, 2001) e escore de gravidade SAPS III (*Simplified Acute Physiology Score 3*) (MORENO et al., 2005).

4.3.2 Avaliações

Foram realizadas três avaliações nos participantes do estudo, aos 15, 90 e 180 dias após a alta hospitalar. As avaliações foram realizadas no domicílio do participante por pesquisadores previamente treinados para padronização dos testes e a aplicação dos questionários.

4.3.2.1 Função pulmonar

Espirometria

A espirometria foi realizada por meio de um espirômetro portátil (Spirobank II, Medical International Research, New Berlin, USA). Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adotados foram determinados de acordo com as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA et al., 2002). O participante foi orientado a sentar-se em uma cadeira, encostar e manter o tronco ereto e que não poderia se movimentar durante a manobra, joelhos em posição de 90 graus e com um clipe nasal para evitar o escape de ar pelas narinas. O bucal foi adequadamente acoplado à boca do participante para evitar vazamento aéreo. A manobra foi previamente explicada e demonstrada na prática pelos pesquisadores. Foi solicitado ao participante realizar três manobras reprodutíveis de expiração máxima forçada, sustentando a expiração durante o período de presença do fluxo expiratório. Foram consideradas manobras reprodutíveis aquelas que não apresentaram diferença maior que 150 ml na capacidade vital forçada (CVF), menor que 150 ml no volume expiratório no primeiro segundo (VEF₁). O exame com as melhores medidas de CVF, VEF₁ foram analisados. Também foi calculada a relação entre a VEF₁ e CVF. Os dados foram expressos em valores absolutos e porcentagem do previsto para população brasileira (RUFINO et al., 2017).

4.3.2.2 Força muscular respiratória

Manovacuumetria

O teste foi realizado utilizando um manovacuumetro digital portátil (MVD 300®, São Paulo, Brasil). Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade e

reprodutibilidade adotados foram determinados conforme diretrizes estabelecidas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SOUZA, 2002).

O exercício foi previamente explicado e demonstrado na prática pelos pesquisadores previamente treinados. A medida foi realizada por meio de um manovacuômetro com o participante sentado em uma cadeira, com tronco ereto, que não poderia se movimentar durante a manobra, joelhos em posição de 90 graus e com um clipe nasal para evitar o escape de ar pelas narinas. O bucal foi adequadamente acoplado à boca do participante para evitar vazamento aéreo.

A P_{Imáx} foi mensurada orientando o participante a realizar uma expiração máxima forçada (até atingir o nível do volume residual) e realizar uma inspiração com a máxima força possível com a via aérea ocluída pelo dispositivo, mantendo o esforço isométrico máximo por um a dois segundos. Foram realizadas três manobras intercaladas com um minuto de repouso entre elas para evitar a fadiga da musculatura respiratória e sub mensuração. O maior valor apresentado pelas três manobras, medida em centímetros de água, foi considerado o desfecho do teste. A P_{Emáx} foi mensurada orientando o participante a realizar uma inspiração máxima forçada (até atingir o nível da capacidade pulmonar total) e realizar uma expiração com a máxima força possível com a via aérea ocluída pelo dispositivo, mantendo o esforço isométrico máximo por um a dois segundos. Foram realizadas três manobras intercaladas com um minuto de repouso entre elas para evitar a fadiga da musculatura respiratória e sub mensuração. O maior valor apresentado pelas três manobras, medida em centímetros de água, foi considerado o desfecho do teste. Os dados foram expressos em valores absolutos e porcentagem do previsto para população brasileira (COSTA, 2010).

4.3.2.3 Dispneia

Os pacientes relataram sua dispneia de acordo com a escala Medical Research Council modificada (mMRC) (KOVELIS et al., 2008), previamente traduzida, adaptada culturalmente e validada para a população brasileira. Esta escala é composta por cinco atividades cuja graduação de dispneia varia de 0 a 4.

As perguntas e a classificação são as seguintes: Grau 0: Você já teve alguma vez falta de ar, exceto em exercício intenso? Grau 1: Você tem falta de ar ao andar apressado no plano ou andando numa subida leve?; Grau 2: Você tem que andar mais devagar, no plano, do que a maioria das pessoas? Você tem que parar, depois de andar no plano e no seu próprio passo, 1,5 Km ou 15 minutos? Grau 3: Você tem que parar por falta de ar

após uma caminhada, no plano, de 100 metros ou após poucos minutos?; Grau 4: Você tem falta de ar que te impede de sair de casa ou falta de ar depois de trocar a roupa? Quanto mais alta a pontuação, mais a dispneia limita as atividades de vida diária.

4.3.2.4 Capacidade funcional

Teste do degrau de seis minutos

O Teste do degrau de seis minutos (TD6) é comumente utilizado para avaliar a capacidade de exercício e dessaturação de oxihemoglobina em pacientes com doenças pulmonares. É um teste classificado como submáximo e auto cadenciado, portanto permite que o indivíduo ajuste seu ritmo durante o esforço de acordo com suas limitações, tornando-o mais tolerável (DAL CORSO et al., 2007; DA COSTA et al., 2014). O protocolo consiste em subir e descer um único degrau de 20 cm de altura x 40 cm de largura x 60 cm de comprimento forrado com borracha antiderrapante, o mais rapidamente possível por seis minutos. A velocidade do teste não é controlada, sendo determinada pelo próprio participante (cadência livre), no entanto, o participante foi informado que deveria subir e descer o maior número de vezes possível durante os seis minutos. O exercício foi previamente explicado e demonstrado na prática pelos pesquisadores previamente treinados.

Durante o teste, foram seguidos os mesmos princípios da American Thoracic Society (ATS) / American College of Chest Physicians para o teste de caminhada dos seis minutos, utilizando, inclusive, as mesmas frases de incentivo padronizadas a cada minuto, como "você está indo bem, continue assim, faltam cinco minutos", "mantenha o bom trabalho, faltam 4 minutos", "você está indo bem, continue assim, já completou a metade", "mantenha o bom trabalho, faltam apenas 2 minutos", "você está indo bem, continue assim, falta apenas 1 minuto". No momento em que faltarem 15 segundos para o término do teste, o participante será instruído com "em um momento eu vou te dizer para parar, quando eu disser, apenas pare exatamente onde você estiver" (ATS, 2002). Foi permitido ao participante descansar quando necessário devido ao esforço, porém, o cronômetro não foi interrompido. Os participantes também foram instruídos de que poderiam começar a subir com qualquer um dos membros inferiores com os quais eles se sentirem mais confortáveis e que poderiam mudá-lo em qualquer momento durante o teste, assim, o teste seria mais parecido com uma atividade da vida diária. O desfecho principal foi o número de degraus escalados durante os seis minutos.

Os dados foram expressos em valores absolutos e porcentagem do previsto para população brasileira (ALBUQUERQUE, 2019).

4.3.2.5 Força e desempenho de membros inferiores

Teste senta e levanta de 30 segundos

A força muscular periférica e desempenho físico de membros inferiores foi medida pelo teste senta e levanta de 30 segundos (TSL₃₀), que consiste no máximo de repetições que o participante consegue sentar e levantar-se de uma cadeira durante 30 segundos (CSUKA et al., 1985; RIKLI et al., 2012).

Foi utilizada uma cadeira disponível no domicílio do participante. A cadeira possuía um encosto reto, sem braços e uma altura suficiente para que o ângulo da articulação do joelho ficasse em 90 graus na posição sentada. O participante iniciou na posição sentada e realizou o movimento sem o auxílio dos membros superiores, cruzando os braços sobre o peito e manteve as mãos posicionadas no ombro. O participante foi orientado a executar a tarefa o mais rápido que conseguir e a quantidade de repetições completas realizadas foi considerada o principal desfecho do teste. Uma repetição completa foi determinada com o completo movimento de partir da posição sentada, levantar-se até a completa extensão dos joelhos e tronco ereto e o ato de sentar-se novamente. O exercício foi previamente explicado e demonstrado na prática pelos pesquisadores previamente treinados. O número de repetições completas em 30 segundos foi o desfecho do teste. Os dados foram expressos em valores absolutos e porcentagem do previsto para população brasileira (FURLANETTO et al., 2022).

4.3.2.6 Força muscular periférica

Força de preensão palmar

O teste de preensão palmar foi realizado com dinamômetro hidráulico manual (Jamar®, Califórnia, EUA), seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Terapeutas da Mão (MATHIOWETZ et al., 1984). O exercício foi previamente explicado e demonstrado na prática pelos pesquisadores previamente treinados. O participante permaneceu sentado, com a articulação do joelho em 90 graus, ombro em adução, cotovelo flexionado a 90°, antebraço em posição neutra de pró-supinação e a articulação do punho entre 0° e 30° de dorsiflexão. O avaliador sustentou o dinamômetro. O teste foi realizado apenas com a mão dominante. Três medidas foram tomadas, permitindo um intervalo de 60 segundos entre as medidas para repouso e evitar a fadiga e sub

mensuração. A melhor das medidas de cada participante foi o desfecho do teste. Os dados foram expressos em valores absolutos e porcentagem do previsto (LOPES et al., 2018).

4.3.2.7 Avaliação do nível de atividade física

A avaliação do nível de atividade física foi realizada por meio do *International physical activity questionnaire* (IPAQ), em sua versão curta (CRAIG et al., 2003). Por meio do IPAQ-versão curta, os participantes responderam questões sobre suas atividades físicas diárias de caminhada, atividades moderadas e vigorosas.

As perguntas do questionário estão relacionadas ao tempo que o indivíduo gastou fazendo atividades físicas na última semana. As perguntas incluem as atividades realizadas no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Os questionamentos são referentes a quantos dias e quanto tempo a pessoa realizou atividades moderadas, vigorosas, caminhada ou permaneceu sentado durante a semana anterior. Após as análises, os participantes foram classificados em: muito ativo, ativo, irregularmente ativo e sedentário, de acordo com a classificação proposta pelo instrumento (CRAIG et al., 2003).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada por meio do programa SPSS para Windows versão 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a aderência da distribuição dos dados à curva de normalidade. As variáveis categóricas foram descritas como frequências e proporções. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como médias e desvios-padrão, as com distribuição não normal foram descritas como medianas e intervalos interquartílicos. Os valores previstos e o liminar inferior de normalidade (LIN) foram utilizados para categorizar as variáveis contínuas. A caracterização da amostra e os resultados da primeira avaliação foram apresentadas em seu valor total e dividida em três grupos (Grupo ENF, Grupo UTI e Grupo VM). As comparações entre os grupos e entre as variáveis ao longo do tempo de estudo foram realizadas por meio do teste ANOVA de um fator, com análise post-hoc utilizando o teste Bonferroni. As proporções foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5 RESULTADOS

Os resultados do estudo estão demonstrados no manuscrito intitulado “Repercussões respiratórias e funcionais de indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19: um estudo longitudinal”, que será submetido para o periódico *Respiratory Care* e encontra-se formatado de acordo com as normas desta revista.

Repercussões respiratórias e funcionais de indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19: um estudo longitudinal

Resumo

Introdução: A COVID-19 é uma doença infecciosa com manifestações sistêmicas, que pode deixar sequelas respiratórias e funcionais. Estas repercussões precisam ser estudadas para o desenvolvimento de estratégias preventivas e reabilitadoras. **Objetivo:** Avaliar as repercussões respiratórias e funcionais a curto e médio prazo de indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19. **Métodos:** Estudo observacional, longitudinal e multicêntrico realizado com indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19 avaliados aos 15, 90 e 180 dias após a alta hospitalar. Foram mensuradas a função pulmonar (espirometria), força muscular respiratória (manovacuometria), dispneia (escala mMRC), capacidade funcional (teste do degrau de seis minutos, TD6), força muscular periférica (teste senta e levanta e força de preensão palmar) e nível de atividade física. **Resultados:** Foram estudados 65 participantes ($54,8 \pm 12,5$ anos, 54% homens). Os resultados aos 15, 90 e 180 dias após a hospitalização foram, respectivamente: Capacidade vital forçada (CVF): $67,6 \pm 25,4$; $76,7 \pm 20,5$; $70,1 \pm 22,6\%$ do prev.; pressão inspiratória máxima: $77,4 \pm 49,8$; $76,5 \pm 48,8$; $84,0 \pm 54,1\%$ do prev.; dispneia: 2,0 (0,0-3,0); 1,0 (0,0-2,5); 1,0 (0,0-3,0) pontos; TD6: $70,7 \pm 25,9$; $80,2 \pm 29,8$; $84,8 \pm 31,3\%$ do prev.; teste senta e levanta: $61,3 \pm 23,8$; $65,6 \pm 19,5$; $71,7 \pm 20,0\%$ do prev.; força de preensão palmar: $101,3 \pm 40,1$; $99,8 \pm 35,5$; $101,7 \pm 31,2\%$ do prev.; indivíduos sedentários: 23,1; 10,8; 23,1%. A CVF esteve associada ao sexo e à presença de comorbidades ($r^2=32\%$); o número de degraus esteve associado ao sexo, IMC e tempo de hospitalização ($r^2=39\%$). **Conclusão:** Indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19 apresentaram dispneia, redução da CVF, força dos músculos inspiratórios, capacidade de exercício, força de membros inferiores e do nível de atividade física. Aos 6 meses após a alta hospitalar, ainda havia a presença de dispneia, redução da CVF, força de membros inferiores e do nível de atividade física. **Descritores:** COVID-19; Desempenho físico funcional; Testes de função respiratória; Força muscular; Teste do degrau; Atividade física.

Introdução

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, suas variantes Gama (B.1.1.28.1) e Zeta (B.1.1.28.2) no Brasil¹, que na sua forma grave, provoca lesão pulmonar, alterações na ventilação e difusão dos gases,²⁻⁴ além de uma resposta inflamatória sistêmica que pode afetar vários órgãos e sistemas, incluindo o sistema musculoesquelético.⁵⁻⁷

Estas manifestações pulmonares e extrapulmonares provocadas pela COVID-19 possuem o potencial de provocar sequelas após o tratamento. A classificação dessas manifestações é um processo dinâmico e complexo que integra potenciais fatores biológicos, psicológicos e sociais que podem predispor ou promover o desenvolvimento de sintomas pós COVID-19. Esta classificação também está condicionada ao fato de o paciente ter ou não necessitado de internação hospitalar.⁸

Podemos classificá-los da seguinte forma: Fase de Transição: sintomas potencialmente associados ao COVID-19 agudo: sintomas até 4–5 semanas; Fase 1: Sintomas agudos pós COVID-19: sintomas da semana 5 à semana 12; Fase 2: Sintomas prolongados pós COVID-19: sintomas da semana 12 à semana 24 e Fase 3: Sintomas pós COVID-19 persistentes: sintomas que duram mais de 24 semanas. Indivíduos que tem sido chamada de Síndrome pós-COVID-19.⁸

Estudos realizados em indivíduos que apresentaram COVID-19 têm demonstrado que, a curto e médio prazo podem ocorrer no sistema respiratório redução da capacidade de difusão dos gases,⁹ alterações na relação entre ventilação e perfusão, hipoxemia, hipercapnia¹⁰ e dispneia.¹¹ Do ponto de vista funcional, podem ocorrer fadiga,¹² redução de massa, endurance, força da musculatura e qualidade de vida.^{5,7,10,12,13} Estas manifestações da doença podem ainda ser potencializadas com a utilização de corticosteroides e o repouso no leito em indivíduos que foram hospitalizados.¹³

Entretanto, as repercussões respiratórias e funcionais da COVID-19 ainda precisam ser mais bem estudadas de forma longitudinal, especialmente na força muscular e nível de atividade física, permitindo um melhor conhecimento destas repercussões, sua prevalência, gravidade e evolução a curto e médio prazo. Estes resultados poderão auxiliar os profissionais ligados à prática clínica no estabelecimento de estratégias preventivas e reabilitadoras, além de auxiliar na escolha de testes e questionários para avaliação adequadas para esta população. Portanto, este estudo teve o objetivo de avaliar as repercussões respiratórias e funcionais a curto e médio prazo de indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19.

Métodos

Desenho do estudo

Estudo descritivo, longitudinal e multicêntrico, realizado com uma amostra consecutiva de indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19 no período de junho de 2020 a outubro de 2021 em três hospitais gerais de atenção terciária, de acordo com a iniciativa Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE).¹⁴ Os indivíduos foram recrutados durante a hospitalização e convidados a participar após a alta hospitalar. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa (n. 4.002.358, 4.056.210 e 4.013.533) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Participantes

Foram incluídos indivíduos adultos que foram hospitalizados por COVID-19 e moradores da cidade de Juiz de Fora. Foram excluídos os indivíduos com deficiências musculoesqueléticas que os impedissem de realizar os procedimentos do estudo, dificuldade de compreensão para realização dos testes/ questionários e que iniciaram algum programa de reabilitação durante o período do estudo.

Para avaliação a curto prazo (15 dias após a alta hospitalar) os participantes foram estratificados em três grupos: um grupo composto por indivíduos que foram hospitalizados em enfermaria (Grupo ENF), um grupo de indivíduos que foram hospitalizados em unidade de terapia intensiva (UTI), mas que não utilizaram ventilação mecânica (Grupo UTI) e outro grupo de indivíduos que foram hospitalizados em UTI e utilizou ventilação mecânica (Grupo VM). Para avaliação a médio prazo (90 e 180 dias) os participantes foram avaliados em um único grupo (15 dias após a alta hospitalar).

Avaliações

Os participantes do estudo foram avaliados aos 15, 90 e 180 dias após a alta hospitalar. As avaliações foram realizadas no domicílio dos participantes por pesquisadores previamente treinados para padronização dos testes e a aplicação dos questionários.

Foram registrados os dados demográficos, antropométricos, nível de consciência, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva, uso e tempo de ventilação mecânica, incidência de traqueostomias, índice de

comorbidade de Charlson,¹⁵ índice SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)¹⁶ e escore de gravidade SAPS III (*Simplified Acute Physiology Score 3*).¹⁷

A espirometria foi realizada por meio de um espirômetro portátil seguindo as diretrizes para a realização de teste de função pulmonar.¹⁸ Foram registradas a capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório no primeiro segundo (VEF₁) e a relação VEF₁/CVF e os resultados foram comparados aos valores de normalidade para a população brasileira.¹⁹

A medida da força dos músculos respiratórios foi realizada por meio de manovacuometria, registrando as pressões inspiratórias (P_Imax) e expiratórias máximas (P_Emax), que foram comparados com os valores de normalidade.²⁰ A dispneia foi avaliada por meio da escala Medical Research Council modificada (mMRC).²¹

A capacidade funcional foi avaliada através do teste do degrau de seis minutos (TD6). O protocolo consiste em subir e descer um único degrau de 20 cm de altura o mais rapidamente possível por seis minutos.²² Foi registrado o número de degraus escalados e os resultados foram comparados com os valores de normalidade.²³

A força muscular periférica foi avaliada através do teste de preensão palmar que foi realizado com dinamômetro hidráulico manual. Os dados foram expresso em valor absoluto e em porcentagem do previsto.²⁴

O desempenho físico e força de membros inferiores foi avaliado através do teste senta e levanta de 30 segundos (TSL30S).²⁵ A quantidade de repetições completas realizadas foi considerada o desfecho do teste e os resultados foram comparados aos valores de normalidade.²⁶

A avaliação do nível de atividade física foi realizada por meio do questionário internacional de atividade física (IPAQ), classificando o indivíduo em muito ativo, ativo, irregularmente ativo e sedentário.²⁷

Análise dos dados

O tamanho da amostra foi determinado de acordo com as alterações na função pulmonar e na capacidade funcional observadas em estudos anteriores realizados com indivíduos pós COVID-19.^{28,29} Uma amostra de 26 indivíduos foi adequada considerando um tamanho de efeito de 0,74 para a evolução da CVF, um erro α de 0,05 e poder de 0,95.²⁸ A mudança de desempenho no teste do degrau de dois minutos obteve um tamanho de efeito de 1,05; assim, uma amostra de 14 indivíduos foi considerada suficiente.²⁹

A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS versão 20.0 (IBM Corp, Chicago, Illinois). O teste de Shapiro-Wilk verificou a normalidade dos dados, as variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio padrão, aquelas com distribuição não normal foram descritas como mediana e intervalo interquartil de 25% - 75%. Valores previstos e limites inferiores de normalidade (LLN) foram usados para categorizar variáveis contínuas.

As comparações entre os grupos foram realizadas usando o teste de medidas repetidas ANOVA de um fator com post hoc de Bonferroni. O teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher comparou variáveis categóricas.

A análise dos indivíduos que atingiram ou não o LIN da CVF e TD6 foi realizada por meio do teste t de Student para variáveis paramétricas, teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e teste qui-quadrado para variáveis categóricas.

As variáveis associadas à CVF e ao TD6 aos 15, 90 e 180 após a alta hospitalar foram analisadas por meio da análise de regressão multivariada, inserindo no modelo as variáveis que apresentaram $p < 0,1$ na análise de regressão univariada. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Foram selecionados 263 indivíduos potencialmente elegíveis para o estudo. Destes, 198 foram excluídos, resultando em 65 participantes avaliados aos 15 dias após a alta hospitalar. Para a segunda avaliação foram excluídos 28 indivíduos, resultando em uma amostra de 37 participantes. Na terceira avaliação foram excluídos 11 indivíduos, resultado em uma amostra de 26 participantes (Figura 1).

A amostra foi composta por indivíduos com média de idade de $54,8 \pm 12,5$ anos, 35 (54%) homens e IMC de $29,2 \pm 6,8$ Kg/m². Trinta e sete indivíduos foram hospitalizados em enfermarias, 17 indivíduos em UTI e 11 indivíduos foram hospitalizados em UTI e utilizaram VM. O tempo de hospitalização do grupo VM foi superior quando comparado ao grupo ENF e grupo UTI. O tempo de hospitalização na UTI foi superior no grupo VM em comparação ao grupo UTI. Não houve diferença entre os grupos em outras variáveis (Tabela 1).

Os resultados observados 15 dias após a alta hospitalar, categorizados por grupos (ENF, UTI e VM), demonstraram que o desempenho no TD6 do grupo VM foi inferior

aos outros dois grupos. Não houve diferença entre os grupos para as outras variáveis (Tabela 2).

Os resultados da avaliação após a alta hospitalar, categorizando os indivíduos em grupos dos que atingiram ou não o LIN da CVF e entre os indivíduos que atingiram ou não o LIN no TD6, demonstraram que os indivíduos que ficaram abaixo do LIN no TD6 permaneceram mais tempo em VM. Não foram encontradas outras diferenças entre os grupos para as outras variáveis (Tabela 3).

As avaliações aos 15, 90 e 180 dias após a alta hospitalar demonstraram que a CVF apresentou resultados abaixo do limite inferior de normalidade nas três avaliações, sem diferença entre as avaliações. O VEF₁ apresentou valores dentro da normalidade, com melhora entre a primeira e segunda avaliação. Foi demonstrada uma redução da PImáx na primeira e segunda avaliações, na terceira avaliação os valores encontravam-se acima do limite inferior de normalidade. A PEmáx estava dentro dos parâmetros de normalidade nas três avaliações. A dispneia foi um sintoma presente em todas as avaliações, na terceira avaliação, 31% dos indivíduos relatavam um grau de dispneia no nível 3 (tabela 2). O número de degraus escalados no TD6 estava abaixo do normal na primeira avaliação e dentro dos parâmetros de normalidade nas avaliações seguintes, sem diferenças significantes. A força e performance dos membros inferiores, medida por meio do TSL30S esteve reduzida em todas as avaliações, enquanto a força de preensão manual ficou dentro dos parâmetros de normalidade. Quanto ao nível de atividade física, houve aumento no número de indivíduos ativos, que passou de 27,7% na primeira avaliação, para 37,8% na segunda e 57,7% na terceira (tabela 4).

A capacidade vital forçada (CVF) na primeira avaliação esteve associada a ao sexo masculino ($p=0,021$) e ao índice de comorbidade ($p=0,033$); $r^2=0,315$. Na segunda avaliação, esteve associada ao sexo masculino ($p<0,0001$) e a idade ($p=0,011$); $r^2=0,413$. Na terceira avaliação esteve associada ao sexo masculino ($p=0,026$) e a idade ($p=0,002$); $r^2=0,398$.

O número de degraus escalados no TD6 na primeira avaliação esteve associado ao tempo de hospitalização ($p<0,0001$), sexo masculino ($p=0,007$) e ao Índice de massa corporal (IMC) ($p=0,006$); $r^2=0,394$. Na segunda avaliação, esteve associado ao tempo de hospitalização ($p=0,002$), sexo masculino ($p=0,035$) e IMC ($p=0,009$); $r^2=0,442$. Na terceira avaliação, esteve associado ao tempo de hospitalização ($p=0,008$) e IMC ($p=0,016$); $r^2=0,376$.

Discussão

Este estudo avaliou as repercussões respiratórias e funcionais de indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19 aos 15, 90 e 180 dias após a alta hospitalar. Os resultados demonstraram que, após a alta hospitalar, os indivíduos apresentavam dispneia, redução da CVF, da força dos músculos inspiratórios, da capacidade de exercício, da força e desempenho de membros inferiores e do nível de atividade física. Aos 6 meses após a alta hospitalar, ainda havia a presença de dispneia, redução da CVF, força e desempenho de membros inferiores e do nível de atividade física.

A análise da função pulmonar demonstrou a formação de um distúrbio respiratório do tipo restritivo, assim como demonstrado previamente em outros estudos.^{28,32-34} Nossos resultados demonstram que houve melhora da VEF₁ no primeiro trimestre após a doença, porém, sem melhora na CVF. A formação de um distúrbio restritivo ocorre porque o processo inflamatório e a lesão pulmonar estimulam a formação de áreas de consolidação e fibrose pulmonar com padrão intersticial.³⁵ O tecido fibroso é formado enquanto a infecção respiratória é resolvida, se desenvolvendo entre 5 e 6 meses após o início da doença, alterando gradualmente a função pulmonar e provocando alterações na ventilação e na capacidade de difusão dos gases.^{8,31}

A dispneia é um dos sintomas mais prevalentes na Síndrome pós-COVID-19, atingindo 31% dos indivíduos após um ano da doença³⁶. Nosso estudo demonstrou que 61,5% dos indivíduos apresentavam dispneia aos seis meses após a hospitalização, 30,8% destes com dispneia considerada grave. Nossos resultados podem ter demonstrado uma alta prevalência da dispneia em virtude de ter sido realizado com indivíduos que foram hospitalizados, logo, mais graves. A dispneia é um sintoma multicausal, e pode ser uma consequência de diversos fenômenos fisiopatológicos provocados pela COVID-19, como o dano ao parênquima pulmonar, alterações na função pulmonar, nas trocas gasosas e disfunção cardiovascular.³⁷

A dispneia também pode se manifestar em virtude da redução da força dos músculos inspiratórios, presente em 68% dos indivíduos do nosso estudo após a alta hospitalar e em 62% aos 6 meses após a alta hospitalar. A redução da força muscular inspiratória é um achado comum em indivíduos pós-COVID-19, com uma prevalência demonstrada previamente de 49% dos indivíduos aos 30 dias após a alta hospitalar,³⁸ 40,9% dos indivíduos aos 45 dias³⁰ e 31,8% dos indivíduos aos 9 meses após a alta hospitalar.³⁹

A avaliação da capacidade de exercício foi realizada utilizando o TD6, demonstrando a segurança e viabilidade deste teste para a avaliação de indivíduos pós-COVID-19, inclusive em indivíduos ainda hospitalizados.⁴⁰ Este teste pode ser uma alternativa às barreiras existentes para a realização do teste de esforço cardiopulmonar e dos testes baseados em caminhada, pois trata-se de um teste simples, de baixo custo, necessita de pouco espaço para sua realização e pode ser realizado no domicílio do indivíduo.

A capacidade de exercício dos participantes do nosso estudo apresentou uma média abaixo do LIN após a alta hospitalar e acima do LIN aos três e seis meses após a alta hospitalar. Porém, quando avaliada a proporção, uma parcela considerável dos indivíduos estava abaixo do LIN. A avaliação da capacidade de exercício nos indivíduos pós-COVID-19 tem sido realizada mais comumente por meio do Teste de caminhada de 6 minutos. Quando submetidos a este teste, a maioria dos indivíduos não apresenta alterações neste desfecho.^{30,38} A diferença encontrada entre nosso estudo e os outros que utilizaram o TC6 pode ser explicada pelo fato de que escalar degraus apresenta maior demanda cardíaca, metabólica e maior força muscular periférica quando comparada à atividade de caminhar em um terreno plano, pois exige que o indivíduo realize um esforço para deslocar o peso corporal contra a gravidade.^{41,42}

Enquanto os resultados apresentados para a força e desempenho dos membros inferiores foram abaixo dos valores previstos durante todo o tempo de acompanhamento, os participantes apresentaram uma média para a força de preensão manual dentro dos parâmetros de normalidade. Enquanto há relato de que a força de preensão manual apresenta valores de normalidade em até um ano após a alta hospitalar,⁴³ também foi demonstrada uma redução da força em 92,2% dos indivíduos aos 9 meses após a alta hospitalar.³⁹ Esta variabilidade pode ser atribuída ao amplo espectro de gravidade que a doença provoca em diferentes indivíduos.

As alterações encontradas na capacidade de exercício, força muscular inspiratória e periférica e desempenho dos membros inferiores podem ser explicadas pelo impacto do efeito viral nas células musculares e do processo inflamatório no tecido muscular. Estes fenômenos induzem a proteólise das fibras musculares, ativação de fibroblastos, formação de fibrose e o bloqueio das células progenitoras responsáveis pela gênese de novas fibras musculares, o que explica por que a recuperação física é problemática após a COVID-19.⁴⁴⁻⁴⁶ Além dos efeitos provocados pela doença, o tecido muscular também é

afetado pelo imobilismo⁴⁷ e uso de corticosteroides utilizados para o controle do processo inflamatório.⁴⁸

A adoção de um estilo de vida menos ativo está presente nos indivíduos após a COVID-19. Apesar de um aumento do número de indivíduos considerados ativos seis meses após a doença, 42,3% foram classificados como sedentários ou insuficientemente ativos. Isto foi detectado previamente, demonstrando que os indivíduos seis meses após hospitalização passaram cerca de 10 horas por dia em sedentarismo.⁴⁹

A associação da CVF com o sexo e o índice de comorbidade e a associação entre a capacidade de exercício com o tempo de hospitalização, sexo masculino e IMC, condizem com estudos que demonstraram que pacientes com mais de duas comorbidades, obesos e que permaneceram mais tempo hospitalizados apresentaram piores desfechos.⁵⁰⁻
53

Este estudo fornece importantes informações para auxiliar os profissionais ligados à prática clínica no estabelecimento de estratégias terapêuticas preventivas e reabilitadoras adequadas para esta população. O grande número de indivíduos que apresenta Síndrome pós-COVID-19 e novos indivíduos que podem desenvolver a doença, demandam uma atenção especializada dos serviços de reabilitação, composta por equipes com um adequado conhecimento sobre as sequelas da doença.

O acompanhamento longitudinal realizado em nosso estudo permitiu uma análise detalhada da prevalência, gravidade e persistência das repercussões respiratórias e funcionais após a COVID-19 ao longo do tempo, uma análise diferente da maioria dos estudos, que geralmente pesquisam estas repercussões após a COVID-19 com estudos de desenho do tipo transversal.^{30,31}

Este estudo possui algumas limitações. Houve considerável perda amostral em virtude da baixa adesão dos indivíduos. Apesar de perdas amostrais serem comuns em estudos longitudinais, o isolamento social recomendado e o medo de reinfecção fizeram o número de recusas ser elevado. Entretanto, o tamanho amostral calculado previamente foi alcançado. As avaliações foram realizadas por diferentes pesquisadores, porém, todos foram treinados previamente e foram seguidas as diretrizes padronizadas para realização dos testes. Finalmente, não foram consideradas as condições de saúde anteriores à internação dos pacientes. Outras investigações são necessárias para a avaliação dos achados deste estudo por um período maior.

Conclusão

Concluimos que indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19, após a alta hospitalar, apresentam dispneia, redução da CVF, força dos músculos inspiratórios, capacidade de exercício, força e desempenho de membros inferiores e do nível de atividade física. Aos 6 meses após a alta hospitalar, ainda há a presença de dispneia, redução da CVF, força e desempenho de membros inferiores e do nível de atividade física.

REFERÊNCIAS

1. Michelon, CM. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *Rev. bras. anal. clin.*, vol. 53, n. 2, p. 109-116, 2021.
2. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):420-422.
3. Batah, SS; Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.* 2021; 176: 106239.
4. Zhao W., Li H., LI J., Xu B., Xu J. The mechanism of multiple organ dysfunction syndrome in patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2022; 94(5): 1886-1892.
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26(7):1017-1032.
6. Disser NP, Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am.* 2020; 102(14):1197-1204.
7. Sarkesh A, Daei SA, Sheykhsaran E, Alinezhad F, Mohammadzadeh N, Hemmat N, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(5):1783-1796.
8. Fernández-de-Las-Peñas, C, Palacios-Ceña, D, Gómez-Mayordomo, V, Cuadrado, ML, Florencio, LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *International journal of environmental research and public health*, vol. 18, n. 5, p. 2621, 2021.
9. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021; 27(4):328-337.
10. Diehl JL, Peron N, Chocron R, Debuc B, Guerot E, Hauw-Berlemont C, et al. Respiratory mechanics and gas exchanges in the early course of COVID-19 ARDS: a hypothesis-generating study. *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1):95.
11. Berton DC, Mendes NBS, Olivo-Neto P, Benedetto IG, Gazzana MB. Pulmonology approach in the investigation of chronic unexplained dyspnea. *J Bras Pneumol.* 2021; 47(1):20200406.
12. Hutchinson A, Barclay-Klingbe N, Galvin K, Johnson MJ. Living with breathlessness: a systematic literature review and qualitative synthesis. *Eur Respir J.* 2018; 51(2):1701477.

13. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(1):250-256.
14. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007; 4(10):e297.
15. Wall BT, Dirks ML, Snijders T, Senden JM, Dolmans J, van Loon LJ. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse. *Acta Physiol (Oxf).* 2014; 210(3):600-611.
16. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011; 173(6):676-682.
17. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001; 286(14):1754-1758.
18. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005; 31(10):1345-1355.
19. Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J. bras. pneumol.* 2002; 28(3): 44-58.
20. Rufino R, Costa CH, Lopes AJ, Maiworm AI, Maynard K, Silva LM, et al. Spirometry reference values in the Brazilian population. *Braz J Med Biol Res.* 2017; 50(3):e5700.
21. Costa D, Gonçalves HA, Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MI. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(3):306-312.
22. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(12):1008-1018.
23. Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, Fuccio MB, Pereira CAC, et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2007; 29(2):330-336.

24. Albuquerque VS. Equação de referência para o teste do degrau de seis minutos baseado em um estudo multicêntrico brasileiro. Dissertação (Mestrado acadêmico) UFJF, Faculdade de Fisioterapia. Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico Funcional, 2019.
25. Lopes J, Grams ST, Silva EF, Medeiros LA, Brito CMM, Yamaguti WP. Reference equations for handgrip strength: Normative values in young adult and middle-aged subjects. *Clin. Nutr.* 2018; 37(3): 914-918.
26. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med.* 1985; 78(1):77-81.
27. Furlanetto KC, Correia NS, Mesquita R, Morita AA, Amaral DP, Mont'Alverne DGB, et al. Reference Values for 7 Different Protocols of Simple Functional Tests: A Multicenter Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022; 103(1):20-8.e5.
28. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8):1381-1395.
29. Fumagalli A, Misuraca C, Bianchi A, Borsa N, Limonta S, Maggolini S, et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2021; 49(1):153-157.
30. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10270):220-232.
31. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1):97.
32. Kattainen S, Lindahl A, Vasankari T, Ollila H, Volmonen K, Piirilä P, et al. Lung function and exercise capacity 6 months after hospital discharge for critical COVID-19. *BMC Pulm Med.* 2022; 22(1):243.
33. Watanabe A, So M, Iwagami M, Fukunaga K, Takagi H, Kabata H, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2022; 27(8):605-616.
34. Mumoli N, Bonaventura A, Colombo A, Vecchié A, Cei M, Vitale J, et al. Lung Function and Symptoms in Post-COVID-19 Patients: A Single-Center Experience. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021; 5(5):907-915.

35. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (5): 657-666.
36. Sommer N, Schmeck B. Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID [Pulmonary manifestations in long COVID]. *Inn Med.* 2022; 63(8):819-829.
37. Perrot JC, Segura M, Beranuy M, Gich I, Nadal MJ, Pintor A, et al. Comparison of post-COVID symptoms in patients with different severity profiles of the acute disease visited at a rehabilitation unit. *PLoS One.* 2022; 17(9):e0274520.
38. Kovalski BS, Vergel LG, Galhardo FDM, Marques SFD, Heidmann AM, Gonçalves ESL. Avaliação da capacidade física em pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19. *Fisioter. Pesqui.* 2022; 29(2): 216-222.
39. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020; 21(1):163.
40. da Costa CH, da Silva KM, Maiworm A, Raphael Y, Parnayba J, Da Cal M, et al. Can we use the 6-minute step test instead of the 6-minute walking test? An observational study. *Physiotherapy.* 2017; 103(1):48-52.
41. Bohannon RW, Crouch RH. Two-Minute Step Test of Exercise Capacity: Systematic Review of Procedures, Performance, and Clinimetric Properties. *J Geriatr Phys Ther.* 2019;42(2):105-112.
42. Berentschot JC, Heijenbrok-Kal MH, Bek LM, Huijts SM, Van BJ, Van GME, et al. Physical recovery across care pathways up to 12 months after hospitalization for COVID-19: A multicenter prospective cohort study (CO-FLOW). *Lancet Reg. Health Eur.* 2022; 24(22):100485.
43. Forcina L, Miano C, Scicchitano BM, Rizzuto E, Berardinelli MG, De Benedetti F, et al. Increased Circulating Levels of Interleukin-6 Affect the Redox Balance in Skeletal Muscle. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019:3018584.
44. Fu S, Fu X, Song Y, Li M, Pan P, Tang T et al. Virologic and clinical characteristics for prognosis of severe COVID-19: a retrospective observational study in Wuhan, China. *MedRxiv* 2020; 20051763,.
45. Pescaru CC, Marițescu A, Costin EO, Trăilă D, Marc MS, Trușculescu AA, et al. The Effects of COVID-19 on Skeletal Muscles, Muscle Fatigue and Rehabilitation Programs Outcomes. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(9):1199.

46. Karasu AU, Karataş L, Yıldız Y, Günendi Z. Natural Course of Muscular Strength, Physical Performance and Musculoskeletal Symptoms in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022; S0003-9993(22): 01589-1.
47. Lombardi F, Calabrese A, Lovene B, Pierandrei C, Lerede M, Varone F, et al. Residual respiratory impairment after COVID-19 pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1):241.
48. van Bakel BMA, van den Heuvel FMA, Vos JL, Rotbi H, Bakker EA, Nijveldt R, et al. High Levels of Sedentary Time in Patients with COVID-19 after Hospitalisation. *J Clin Med.* 2022; 11(4):1110.
49. Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M, et al. The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. *PLoS One.* 2021; 16(2):e0246190.
50. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70(10):355-361.
51. Chen Z, Peng Y, Wu X, Pang B, Yang F, Zheng W, et al. Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022; 10:923485.
52. Matthey-Mora PP, Begle CA, Owusu CK, Chen C, Parker MA. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2022; 32(3):e2306.
53. Hameed F, Palatulan E, Jaywant A, Said R, Lau C, Sood V, et al. Outcomes of a COVID-19 recovery program for patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection in New York City: A prospective cohort study. *PM R.* 2021; 13(6):609-617.
54. Mancuzo EV, Marinho CC, Machado-Coelho GLL, Batista AP, Oliveira JF, Andrade BH, et al. Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2021; 47(6):e20210162.

Tabela 1 – Características da amostra categorizada por grupos.

| | Total (n = 65) | ENF (n = 37) | UTI (n = 17) | VM (n = 11) |
|------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Idade, anos | 54,8 ± 12,5 | 54,6 ± 13,9 | 59,8 ± 9,3 | 49,1 ± 9,0 |
| Sexo, M/F | 35 / 30 | 19 / 18 | 10 / 7 | 6 / 5 |
| IMC, Kg/m ² | 29,2 ± 6,8 | 29,5 ± 7,8 | 28,2 ± 5,8 | 29,8 ± 4,7 |
| Glasgow admissão | 15 | - | - | - |
| Hospitalização, dias | 13,9 ± 13,9 | 8,1 ± 5,6 | 14,4 ± 6,8 | 32,6 ± 23,3* [†] |
| Uso de VM, n (%) | 11 (16,9) | - | - | 11 (100,0) |
| Tempo de UTI, dias | 6,8 ± 11,6 | - | 10,1 ± 8,9 | 24,1 ± 17,2 [†] |
| Duração da VM, dias | 16,6 ± 13,2 | - | - | 16,6 ± 13,2 |
| Traqueostomia, n (%) | 3 (4,6) | - | - | 3 (27,3) |
| Comorbidades, pontos | 1,0 [0,0 – 2,5] | 1,0 [0,0 – 3,0] | 2,0 [1,0 – 3,0] | 0,0 [0,0 – 2,0] |
| SOFA, pontos | 2,0 [2,0 – 3,0] | - | 2,0 [1,5 – 3,0] | 2,5 [2,0 – 7,8] |
| SAPS III, pontos | 38,9 ± 11,1 | - | 37,7 ± 11,8 | 41,1 ± 10,3 |

*p<0,05 em comparação ao grupo ENF. †p<0,05 em comparação ao grupo UTI.

ENF: internação em enfermaria; UTI: internação em unidade de terapia intensiva; VM: internação em UTI com utilização de ventilação mecânica; M: masculino; F: feminino; IMC: Índice de massa corpórea; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SAPS III: Simplified Acute Physiology Score 3. Valores expressos em frequência (%), média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartilício].

Tabela 2 – Resultados da avaliação 1 (15 dias após a alta hospitalar) categorizada por grupos.

| | Total (n=65) | ENF (n=37) | UTI (n=17) | VM (n=11) |
|--|------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Espirometria | | | | |
| CVF, % pred. | 67,6 ± 25,4 | 70,7 ± 28,7 | 60,7 ± 22,1 | 67,8 ± 16,5 |
| CVF < LIN, n (%) | 47 (72,3) | 26 (70,3) | 13 (76,5) | 8 (72,7) |
| VEF ₁ , % pred. | 81,4 ± 23,4 | 83,6 ± 26,2 | 76,4 ± 20,5 | 81,8 ± 17,2 |
| VEF ₁ < LIN, n (%) | 30 (46,1) | 19 (51,4) | 7 (41,2) | 4 (36,4) |
| VEF ₁ /CVF | 82,5 ± 12,7 | 83,1 ± 14,1 | 79,7 ± 12,1 | 85,5 ± 7,7 |
| Força muscular respiratória | | | | |
| P _{Imáx} , cmH ₂ O | 69,7 ± 37,9 | 69,6 ± 37,8 | 62,4 ± 25,4 | 80,3 ± 52,9 |
| P _{Imáx} , % pred. | 77,4 ± 49,8 | 69,4 ± 33,7 | 64,0 ± 22,8 | 73,7 ± 38,6 |
| P _{Imáx} < LIN, n (%) | 44 (67,7) | 24 (64,9) | 13 (76,5) | 7 (63,6) |
| P _{Emáx} , cmH ₂ O | 84,9 ± 34,7 | 85,0 ± 35,5 | 86,5 ± 34,4 | 81,9 ± 35,3 |
| P _{Emáx} , % pred. | 85,4 ± 32,8 | 82,9 ± 32,3 | 82,7 ± 28,3 | 75,8 ± 29,2 |
| P _{Emáx} < LIN, n (%) | 33 (50,8) | 18 (48,6) | 8 (47,1) | 7 (63,6) |
| Dispneia | | | | |
| Dispneia, pontos | 2,0 [0,0 – 3,0] | 1,0 [1,0 – 3,0] | 2,0 [1,0 – 3,0] | 2,0 [1,0 – 3,0] |
| Grau 0, n (%) | 17 (26,2) | 13 (35,1) | 2 (11,8) | 2 (18,2) |
| Grau 1, n (%) | 13 (20,0) | 6 (16,2) | 5 (29,4) | 2 (18,2) |
| Grau 2, n (%) | 15 (23,1) | 8 (21,6) | 4 (23,5) | 3 (27,2) |
| Grau 3, n (%) | 16 (24,6) | 10 (27,1) | 4 (23,5) | 2 (18,2) |
| Grau 4, n (%) | 4 (6,1) | 0 (0,0) | 2 (11,8) | 2 (18,2) |
| Capacidade funcional | | | | |
| Degraus, n | 93,8 ± 34,7 | 102,3 ± 29,3 | 90,5 ± 36,6 | 70,4 ± 39,7* |
| Degraus, % pred. | 70,7 ± 25,9 | 76,8 ± 21,1 | 69,0 ± 28,2 | 53,1 ± 30,6* |
| Degraus < LIN, n (%) | 39 (60,0) | 20 (54,1) | 11 (64,7) | 8 (72,7) |
| Força e desempenho de MMII | | | | |
| Teste senta e levanta, repetições | 10,0 ± 3,6 | 10,4 ± 3,1 | 10,5 ± 4,1 | 7,8 ± 3,8 |
| Teste senta e levanta, % pred. | 61,3 ± 23,8 | 62,0 ± 20,7 | 68,3 ± 27,1 | 48,5 ± 25,1 |
| Teste senta e levanta < LIN, n (%) | 55 (84,6) | 32 (86,5) | 13 (76,5) | 10 (90,9) |

Força muscular periférica

| | | | | |
|--|--------------|-------------|--------------|-------------|
| Força de preensão palmar, kgf | 34,6 ± 15,0 | 37,0 ± 17,5 | 35,0 ± 7,2 | 26,1 ± 12,7 |
| Força de preensão palmar, % pred. | 101,3 ± 40,1 | 107 ± 41,2 | 102,8 ± 29,6 | 78,7 ± 45,4 |
| Força de preensão palmar, < LIN, n (%) | 18 (27,7) | 9 (24,3) | 4 (23,5) | 5 (45,5) |

Atividade física na vida diária

| | | | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|----------|----------|
| Muito ativo, n (%) | 3 (4,6) | 2 (5,5) | 1 (6,0) | 0 (0,0) |
| Ativo, n (%) | 18 (27,7) | 12 (32,4) | 5 (29,4) | 1 (9,1) |
| Insuficientemente ativo A, n (%) | 9 (13,8) | 5 (13,5) | 3 (17,6) | 1 (9,1) |
| Insuficientemente ativo B, n (%) | 20 (30,8) | 9 (24,3) | 5 (29,4) | 6 (54,5) |
| Sedentário, n (%) | 15 (23,1) | 9 (24,3) | 3 (17,6) | 3 (27,3) |

* p<0,05 comparado ao grupo ENF

CVF: capacidade vital forçada; % pred.: % do previsto; LIN: limiar inferior de normalidade; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PImáx: pressão inspiratória máxima; PEmáx: pressão expiratória máxima; kgf: quilograma-força; MMII= membros inferiores. Valores expressos em n (%); média ± desvio padrão; mediana [intervalo interquartilico].

Tabela 3 – Características da amostra categorizada por grupos, de acordo com os resultados da função pulmonar (CVF) e da capacidade funcional (TD6) 15 dias após a alta hospitalar.

| | CVF < LIN (n = 47) | CVF > LIN (n = 18) | TD6 < LIN (n = 39) | TD6 > LIN (n = 26) |
|--------------------------|--|--|--|--|
| Idade, anos | 56,5 ± 11,5 | 50,9 ± 14,2 | 54,2 ± 12,8 | 56,1 ± 12,2 |
| Sexo, M/F | 31 / 16 | 4 / 14 | 23 / 16 | 12 / 14 |
| IMC, Kg/m ² | 28,5 ± 7,1 | 31,1 ± 5,7 | 30,4 ± 7,5 | 27,5 ± 5,4 |
| Hospitalização, dias | 14,5 ± 15,0 | 12,2 ± 10,7 | 15,7 ± 16,2 | 11,1 ± 9,1 |
| Internação em UTI, n (%) | 21 (44,7) | 7 (38,9) | 19 (48,7) | 9 (34,6) |
| Tempo de UTI, dias | 6,7 ± 12,5 | 6,6 ± 11,6 | 7,6 ± 13,5 | 5,4 ± 9,9 |
| Uso de VM, n (%) | 8 (17,0) | 3 (16,7) | 8 (20,5) | 3 (11,5) |
| Duração da VM, dias | 17,5 ± 14,9 | 14,0 ± 9,5 | 20,1 ± 13,9 | 7,0 ± 4,0* |
| Traqueostomia, n (%) | 2 (4,3) | 1 (5,6) | 3 (7,7) | 0 |
| Comorbidade, pontos | 1,0 [1,0 – 3,0] | 1,0 [0,0 – 3,0] | 1,0 [0,0 – 2,0] | 1,5 [0,0 – 3,0] |
| SOFA, pontos | 2,0 [2,0 – 3,0] | 2,0 [0,6 – 3,0] | 2,0 [1,6 – 3,0] | 2,0 [2,0 – 4,0] |
| SAPS III, pontos | 39,7 ± 12,0 | 36,2 ± 7,8 | 37,9 ± 7,1 | 40,9 ± 17,1 |

*p<0,05 em relação ao grupo TD6 < LIN

CVF: capacidade vital forçada; TD6: teste do degrau de 6 minutos; LIN: limiar inferior de normalidade; UTI: unidade de terapia intensiva; VM: ventilação mecânica; M: masculino; F: feminino; IMC: Índice de massa corpórea; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SAPS III: Simplified Acute Physiology Score 3. Valores expressos em frequência (%), média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartilico].

Tabela 4 – Resultados das avaliações aos 15 dias (avaliação 1), 90 dias (avaliação 2) e 180 dias após a alta hospitalar (avaliação 3).

| | Avaliação 1 (n=65) | Avaliação 2 (n=37) | Avaliação 3 (n=26) |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Espirometria | | | |
| CVF, % pred. | 67,6 ± 25,4 | 76,7 ± 20,5 | 70,1 ± 22,6 |
| CVF < LIN, n (%) | 47 (72,3) | 21 (56,7) | 17 (65,3) |
| VEF ₁ , % pred. | 81,4 ± 23,4 | 93,6 ± 15,9* | 89,8 ± 21,4 |
| VEF ₁ < LIN, n (%) | 30 (46,1) | 8 (21,6)* | 6 (23,0) |
| VEF ₁ /CVF | 82,5 ± 12,7 | 80,5 ± 9,9 | 82,8 ± 10,5 |
| VEF ₁ /CVF < LIN, n (%) | 6 (9,2) | 4 (10,5) | 1 (3,8) |
| Manovacuometria | | | |
| PImáx, cmH ₂ O | 69,7 ± 37,9 | 61,6 ± 30,3 | 71,6 ± 34,6 |
| PImáx, % pred. | 77,4 ± 49,8 | 76,5 ± 48,8 | 84,0 ± 54,1 |
| PImáx < LIN, n (%) | 44 (67,7) | 26 (70,2) | 16 (61,5) |
| PEmáx, cmH ₂ O | 84,9 ± 34,7 | 82,8 ± 34,8 | 96,4 ± 38,9 |
| PEmáx, % pred. | 85,4 ± 32,8 | 87,0 ± 32,2 | 100,4 ± 34,4 |
| PEmáx < LIN, n (%) | 33 (50,8) | 15 (40,5) | 8 (30,8) |
| Dispneia | | | |
| Dispneia, pontos | 2,0 [0,0 – 3,0] | 1,0 [0,0 – 2,5] | 1,0 [0,0 – 3,0] |
| Grau 0, n (%) | 17 (26,2) | 16 (43,2) | 10 (38,5) |
| Grau 1, n (%) | 13 (20,0) | 10 (27,0) | 7 (26,9) |
| Grau 2, n (%) | 15 (23,1) | 2 (5,4) | 1 (3,8) |
| Grau 3, n (%) | 16 (24,6) | 8 (21,6) | 8 (30,8) |
| Grau 4, n (%) | 4 (6,1) | 1 (2,8) | 0 (0,0) |
| Capacidade de exercício | | | |
| Degraus, n | 93,8 ± 34,7 | 103,5 ± 40,2 | 109,4 ± 41,4 |
| Degraus, % pred. | 70,7 ± 25,9 | 80,2 ± 29,8 | 84,8 ± 31,3 |
| Degraus < LIN, n (%) | 39 (60,0) | 21 (56,8) | 10 (38,5) |
| Força e desempenho de MMII | | | |
| Teste senta e levanta, repetições | 10,0 ± 3,6 | 10,5 ± 3,2 | 11,4 ± 3,2 |
| Teste senta e levanta, % pred. | 61,3 ± 23,8 | 65,6 ± 19,5 | 71,7 ± 20,0 |
| Teste senta e levanta < LIN, n (%) | 55 (84,6) | 28 (75,6) | 18 (69,2) |

Força muscular periférica

| | | | |
|--|--------------|-------------|--------------|
| Força de preensão palmar, kgf | 34,6 ± 15,0 | 32,9 ± 10,1 | 34,4 ± 11,6 |
| Força de preensão palmar, % pred. | 101,3 ± 40,1 | 99,8 ± 35,5 | 101,7 ± 31,2 |
| Força de preensão palmar, < LIN, n (%) | 18 (27,7) | 9 (24,3) | 4 (15,4) |

Atividade física na vida diária

| | | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Muito ativo, n (%) | 3 (4,6) | 1 (2,8) | 0 (0,0) |
| Ativo, n (%) | 18 (27,7) | 14 (37,8) | 15 (57,7) |
| Insuficientemente ativo A, n (%) | 9 (13,8) | 9 (24,3) | 3 (11,5) |
| Insuficientemente ativo B, n (%) | 20 (30,8) | 9 (24,3) | 2 (7,7) |
| Sedentário, n (%) | 15 (23,1) | 4 (10,8) | 6 (23,1) |

* p<0,05 comparada a primeira avaliação

CVF: capacidade vital forçada; % pred.: % do previsto; LIN: limiar inferior de normalidade; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PImáx: pressão inspiratória máxima; PEmáx: pressão expiratória máxima; kgf: quilograma-força; MMII= membros inferiores. Valores expressos em n (%); média ± desvio padrão; mediana [intervalo interquartilico].

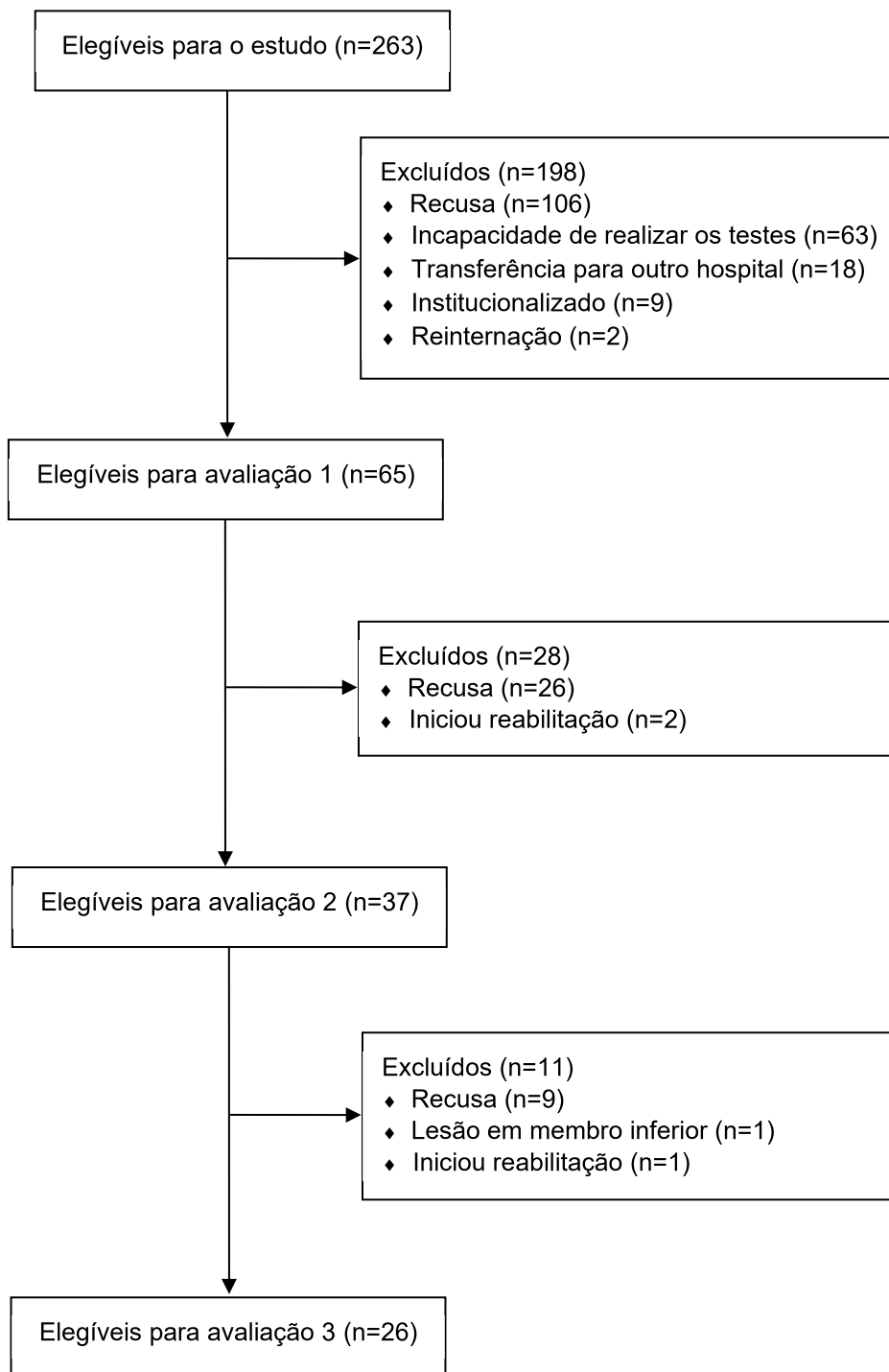


Figura 1 – Fluxograma do estudo

Considerações Finais

A COVID-19 é uma doença infecciosa que, além de provocar alterações no sistema respiratório, afeta também diversos órgãos e sistemas. Estas alterações fisiopatológicas podem provocar sequelas nos sistemas respiratório, musculoesquelético e neurológico, dentre outros, que têm sido chamadas de Síndrome pós-COVID-19. Esta síndrome pode ser definida como a ocorrência de sintomas persistentes, que acometem indivíduos com histórico de infecção por SARS-CoV-2, geralmente presentes aos 3 meses após o início dos sintomas, que duram por pelo menos 2 meses e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo.

Este estudo avaliou as repercussões respiratórias e funcionais de indivíduos que foram hospitalizados por COVID-19. As avaliações foram realizadas 15 dias após a alta hospitalar, três e seis meses após a alta. Os resultados demonstraram que, após a alta hospitalar, os indivíduos apresentavam dispneia, redução da CVF, da força dos músculos inspiratórios, da capacidade de exercício, da força e desempenho de membros inferiores e do nível de atividade física. Aos 6 meses após a alta hospitalar, ainda havia a presença de dispneia, redução da capacidade vital forçada, força e desempenho de membros inferiores e do nível de atividade física.

O acompanhamento longitudinal realizado em nosso estudo permitiu uma análise da prevalência, gravidade e persistência das repercussões respiratórias e funcionais após a COVID-19 ao longo do tempo. Porém, outros estudos são necessários para a avaliação destes indivíduos por um período maior.

Este estudo fornece informações para auxiliar os profissionais ligados à prática clínica no estabelecimento de estratégias terapêuticas preventivas e reabilitadoras adequadas para esta população. O grande número de indivíduos que apresentam Síndrome pós-COVID-19 e novos indivíduos que podem ser contaminados em novas ondas da doença, demandam uma atenção especializada dos serviços de saúde e reabilitação, composta por equipes com adequado conhecimento sobre as sequelas da doença.

6 REFERÊNCIAS

- AIELLO, M.; MARCHI, L.; CALZETTA, L.; SPERONI, S.; FRIZZELLI, A.; GHIRARDINI M.; et al. Coronavirus Disease 2019: COSeSco - A Risk Assessment Score to Predict the Risk of Pulmonary Sequelae in COVID-19 Patients. **Respiration**, v. 101, n. 3, p. 272-280, 2022.
- ALBUQUERQUE, Vanessa Salles. Equação de referência para o teste do degrau de seis minutos baseado em um estudo multicêntrico brasileiro. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação e desempenho físico-funcional) - Faculdade de Fisioterapia, **Universidade Federal de Juiz de Fora**, Juiz de Fora, 2019.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s.l.], vol. 166, n. 1, p. 111–117, 2002.
- ANAYA, J.M.; ROJAS, M.; SALINAS, M.L.; RODRÍGUEZ, Y.; ROA, G., LOZANO, M.; et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], vol. 20, n.11, p. 102947, 2021.
- BAIG, A. M.; KHALEEQ, A.; ALI, U.; SYEDA, H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. **ACS Chemical Neuroscience**, [s.l.], vol. 11, p. 995-998, 2020.
- BARBOSA, B. R.; ALMEIDA, J. M.; BARBOSA, M. R.; ROSSI-BARBOSA, L. A. R. Avaliação da capacidade funcional dos idosos e fatores associados à incapacidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 19, n. 8, p. 3317-3325, ago. 2014.
- BARRETT, T. J.; LEE, A. H.; XIA, Y.; LIN, L. H.; BLACK, M.; COTZIA, P.; et al. Platelet and vascular biomarkers are associated with thrombosis and death in coronavirus disease. **Circulation Research**, [s.l.], vol. 127, n. 7, p. 945-947, 2020.
- BATAH, S. S.; FABRO, A. T. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. **Respiratory Medicine**, [s.l.], vol. 176, 2021.
- BELARDINELLI, R.; GEORGIU, D.; CIANCI, G.; PURCARO, A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. **Circulation**, [s.l.], v. 99, n. 9, p. 1173–1182, 1999.
- BERENTSCHOT, J. C.; HEIJENBROK-KAL, M. H.; BEK, L.M.; HUIJTS, S.M.; VAN BOMMEL, J.; VAN, G. M. E.; et al. Physical recovery across care pathways up to 12 months after hospitalization for COVID-19: A multicenter prospective cohort study (CO-FLOW). **The Lancet Regional Health – Europe**, v.24, n.22:100485, 2022.

BERTON, D.C.; MENDES, N.B.S; OLIVO-NETO, P.; BENEDETTO, I.G.; GAZZANA, M.B. Pulmonology approach in the investigation of chronic unexplained dyspnea. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, vol. 47, n.1, p.20200406, 2021.

BIKDELI, B.; MADHAVAN, M. V.; GUPTA, A.; JIMENEZ, D.; BURTON, J. R.; DER NIGOGHOSSIAN, C.; et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. **Pulse Hemostasis**, [s.l.], v. 120, n.7, p. 1004-1024, 2020.

BOGOCH, I. I.; WATTS, A.; THOMAS-BACHLI, A.; HUBER, C.; KRAEMER, M. U. G.; KHAN, K. Potential for global spread of a novel coronavirus from China. **Journal of Travel Medicine**, [s.l.], vol. 27, n. 2, 2020.

BOHANNON, R.W.; CROUCH, R.H. Two-Minute Step Test of Exercise Capacity: Systematic Review of Procedures, Performance, and Clinimetric Properties. **Journal of Geriatric Physical Therapy**, v. 42, n. 2, p. 105-112.

BOURGONJE, A. R.; ABDULLE, A. E.; TIMENS, W.; HILLEBRANDS, J. L.; NAVIS, G. J.; GORDIJN, S. J.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Pathology**, vol.251, n.3, p.228-248, 2020.

BRANN, D. H.; TSUKAHARA, T.; WEINREB, C.; LIPOVSEK, M.; VAN DEN BERGE, K.; GONG, B.; et al. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. **Science Advances**, [s.l.], vol. 6, n. 31, eabc5801, 2020.

CANTOR, F. Central and peripheral fatigue: Exemplified by multiple sclerosis and myasthenia gravis. **Physical Medicine and Rehabilitation**, vol.2, p. 399–405, 2010.

CAO, J.; ZHENG, X.; WEI, W.; et al. Three-month outcomes of recovered COVID-19 patients: prospective observational study. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, [s.l.], vol. 15, 17534666211009410, 2020.

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **JAMA**, [s.l.], vol. 324, n.6, p.603-605, 2020.

CEBAN, F.; LING, S.; LUI, L. M. W.; LEE, Y.; GILL, H.; TEOPIZ, K. M.; et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior and Immunity**, [s.l.], vol. 101, p. 93-135, 2022.

CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. **Seminars in Immunopathology**, [s.l.], vol. 39, n. 5, p. 529-539, 2017.

CHAUDHRY, F.; LAVANDERO, S.; XIE, X.; et al. Manipulation of ACE2 expression in COVID-19. **Open Heart**, vol.7, n.2, p.e001424, 2020.

CHEN, I-Y.; CHANG, S. C.; WU, H-Y.; YU, T-C.; WEI, W-C.; LIN, S.; et al. Upregulation of the chemokine (C-C Motif) ligand 2 via a severe acute respiratory syndrome coronavirus spike-ACE2 signaling pathway. **Journal of Virology**, [s.l.], vol. 84, n. 15, p. 7703–7712, 2010.

CHEN, P.; MAO, L.; NASSIS, G. P.; HARMER, P.; AINSWORTH, B. E.; LI, F. Coronavirus disease (COVID-19): the need to maintain regular physical activity while taking precautions. **Journal of Sport and Health Science**, v. 9, p. 103-4, 2020.

CHEN, Z.; PENG, Y.; WU, X.; PANG, B.; YANG, F.; ZHENG, W.; et al. Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis. **Front Public Health**, v.16, n.10:923485, 2022.

COKER, R. K.; LAURENT, G. J.; JEFFERY, P. K.; DU BOIS, R. M.; BLACK, C. M.; MCANULTY, R. J. Localisation of transforming growth factor beta1 and beta3 mRNA transcripts in normal and fibrotic human lung. **Thorax**, [s.l.], vol. 56, n. 7, p. 549-556, 2001.

COLEMAN, C. M.; FRIEMAN, M. B. Coronaviruses: important emerging human pathogens. **Journal of Virology**, [s.l.], vol. 88, n. 10, p. 5209–5212, 2014.

COSTA, D.; H. A.; LIMA, L. P.; IKE, D.; CANCELLIERO, M.; MONTEBELO, M. I. L. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. **Brazilian Journal of Pulmonology**, [s.l.], vol. 36, n. 3, 2010.

CRAIG, C. L.; MARSHALL, A. L.; SJÖSTRÖM, M.; BAUMAN, A. E.; BOOTH, M. L.; AINSWORTH, B. E.; et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s.l.], vol. 35, n. 8, p. 1381–1395, 2003.

CSUKA, M.; MCCARTY, D. J. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], vol. 78, n. 1, p. 77-81, 1985.

DA COSTA, C. H.; DA SILVA, K. M.; MAIWORM, A.; RAPHAEL, Y.; PARNAYBA, J., DA CAL, M.; et al. Can we use the 6-minute step test instead of the 6-minute walking test? An observational study. **Physiotherapy**, v.103, n. 1, p.48-52, 2017.

DA COSTA, J. N. F.; ARCURI, J. F.; GONÇALVES, I. L.; DAVI, S. F.; PESSOA, B. V.; JAMAMI, M.; et al. Reproducibility of Cadence-Free 6-Minute Step Test in Subjects with COPD. **Respiratory Care**, [s.l.], vol. 59, n.4, p. 538–542, 2014.

DAL CORSO, S.; DUARTE, S.R.; NEDER, J. A.; MALAGUTI, C.; DE FUCCIO, M. B.; DE CASTRO PEREIRA, C. A.; et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. **European Respiratory Journal**, [s. l], vol. 29, n. 2, p. 330–336, 2007.

DIEHL, J. L.; PERON, N.; CHOCRON, R.; DEBUC, B.; GUEROT, E.; HAUW-BERLEMONT, C.; et al. Respiratory mechanics and gas exchanges in the early course of COVID-19 ARDS: a hypothesis-generating study. **Annals of intensive care**, vol. 10, n. 1, p. 1-7, 2020.

DING, Y.; HE, L. I.; ZHANG, Q.; HUANG, Z.; CHE, X.; HOU, J.; et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. **The Journal of Pathology**, [s.l.], vol. 203, n. 2, p. 622–630, 2004.

DISSER, N. P.; DE MICHELI, A. J.; SCHONK, M. M.; KONNARIS, M. A.; PIACENTINI, A. N.; EDON, D. L.; et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. **Journal of Bone and Joint Surgery**, [s.l.], vol. 102, n. 14, p. 1197-1204, 2020.

DUBÉ, M.; LE COUPANEC, A.; WONG, A. H. M.; RINI, J. M.; DESFORGES, M.; TALBOT, P. J. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. **Journal of Virology**, vol.92, n.17, p.e00404-18, 2018.

EIZIRIK, D. L.; DARVILLE, M. I. Beta-cell apoptosis and defense mechanisms: lessons from type 1 diabetes. **Diabetes**, [s.l.], vol. 50, Suppl 1, p. 64–69, 2001.

FABBRI, L.; MOSS, S.; KHAN, F.; CHI, W.; XIA, J.; ROBINSON, K. A.; et al. Post-viral parenchymal lung disease following COVID-19 and viral pneumonitis hospitalization: A systematic review and meta-analysis. **MedRxiv**, 21253593, 2021.

FATHI, M.; VAKILI, K.; SAYEHMIRI, F.; MOHAMADKHANI, A.; HAJIESMAEILI, M.; REZAEI-TAVIRANI, M.; et al. The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. **PLoS One**, v. 16, n. 2, e0246190, 2021.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; PALACIOS-CEÑA, D.; GÓMEZ-MAYORDOMO, V.; et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Internal Medicine**. [s.l.], vol. 92, p. 55-70, 2021.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C., PALACIOS-CEÑA, D., GÓMEZ-MAYORDOMO, V., CUADRADO, M. L., & FLORENCIO, L. L. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. **International journal of environmental research and public health**, vol. 18, n. 5, p. 2621, 2021.

FERRANDI, P.J.; ALWAYS, S.E.; MOHAMED, J.S. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *Journal of Applied Physiology*, [s.l.], vol. 129, p. 864–867, 2020.

FERREIRA, F. L.; BOTA, D. P.; BROSS, A.; MÉLOT, C.; VINCENT, J. L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. **Journal of the American Medical Association**. [s.l.], vol. 286, n. 14, p. 1754-8, 2001.

FORCINA, L.; MIANO, C.; SCICCHITANO, B. M.; RIZZUTO, E.; BERARDINELLI, M. G.; DE BENEDETTI, F.; et al. Increased Circulating Levels of Interleukin-6 Affect the Redox Balance in Skeletal Muscle. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019:3018584, 2019.

FU, S.; FU, X.; SONG, Y.; LI, M.; PAN, P.; TANG, T.; et al. Virologic and clinical characteristics for prognosis of severe COVID-19: a retrospective observational study in Wuhan, China. **MedRxiv**, n. 20051763, 2020.

FUMAGALLI, A.; MISURACA, C.; BIANCHI, A.; BORSA, N.; LIMONTA, S.; MAGGIOLINI, S.; et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. **Infection**, [s. l], vol. 49, n.1, p.153-157, 2020.

FURLANETTO, K. C.; CORREIA, N. S.; MESQUITA, R.; MORITA, A. A.; DO AMARAL, D. P.; MONT'ALVERNE, D. G. B.; PEREIRA, D. M.; PITTA, F.; DAL CORSO, S. Reference Values for 7 Different Protocols of Simple Functional Tests: A Multicenter Study. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, [s. l], vol. 103, n.1, p. 20-28, 2022.

GEMAYEL, C.; PELLICCIA, A.; THOMPSON, P. D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Journal Of the American College of Cardiology**, [s.l.], v. 38, n. 7, p. 1773-1781, 2001.

GILBERT, L.; HE, X.; FARMER, P.; BODEN, S.; KOZLOWSKI, M.; RUBIN, J.; NANES, M. S. Inhibition of Osteoblast Differentiation by Tumor Necrosis Factor- α *. **Endocrinology**, [s.l.], v. 141, n. 11, p. 3956-3964, 2000.

GUAN, Y.; ZHENG, B. J.; HE, Y. Q.; LIU, X. L.; ZHUANG, Z. X.; CHEUNG, C. L.; LUO, S. W.; LI, P. H.; ZHANG, L. J.; GUAN, Y. J. Isolation and Characterization of

Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. **Science**, [s.l.], v. 302, n. 5643, p. 276-278, 2003.

GUO, Y. R.; CAO, Q. D.; HONG, Z. S.; TAN, Y. Y.; CHEN, S. D.; JIN, H. J.; et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research, Guangdong*, v. 7, n. 1, p. 1-10, 13 mar. 2020.

GUPTA, A.; MADHAVAN, M. V.; SEHGAL, K.; NAIR, N.; MAHAJAN, S.; SEHRAWAT, T. S.; et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, [s. l], vol. 26, p. 1017–1032, 2020.

HAMEED, F.; PALATULAN, E.; JAYWANT, A., SAID, R.; LAU, C.; SOOD, V.; et al. Outcomes of a COVID-19 recovery program for patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection in New York City: A prospective cohort study. **Physical Medicine and Rehabilitation**, vol.13, n.6, p.609-617, 2021.

HAMMING, I.; TIMENS, W.; BULTHUIS, M. L.; LELY, A. T.; NAVIS, G.; VAN GOOR, H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology**, [s.l.], vol. 203, n. 2, p. 631-637, 2004.

HEREDIA, E. L.; MARTÍN-PEÑA, G.; RUIZ-GALIANA, J. Handgrip dynamometry in healthy adults. **Clinical Nutrition**, [s.l.], vol. 24, n. 2, p. 250-258, 2004.

HERRIDGE, M. S.; CHU, L. M.; MATTE, A.; TOMLINSON, G.; CHAN, L.; THOMAS, C.; et al. The RECOVER Program: disability risk groups and 1-year outcome after 7 or more days of mechanical ventilation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 194, n. 7, p. 831-844, 2016.

HU, B.; HUANG, S.; YIN L. The cytokine storm and COVID-19. **Journal of Medical Virology**. [s.l.], v. 93, p. 250–256, 2021.

HUANG, C.; HUANG, L.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; GU, X et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **Lancet**, v. 397, n. 10270, p.220–232, 2021.

HUANG, Y.; TAN, C.; WU, J.; CHEN, M.; WANG, Z.; LUO, L.; et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. **Respiratory Research**, v. 29, n. 21, p. 163, 2020.

HUTCHINSON, A.; BARCLAY-KLINGLE, N.; GALVIN, K.; JOHNSON, M. J. Living with breathlessness: a systematic literature review and qualitative synthesis. **European Respiratory Journal**, vol.51, n.2, p.1701477, 2018.

IWASAKI, A.; PILLAI, P. S. Innate immunity to influenza virus infection. *Nature Reviews Immunology*, [s.l.], vol. 14, p. 315–328, 2014.

JENNINGS, G.; MONAGHAN, A.; XUE, F.; MOCKLER, D.; ROMERO-ORTUÑO, R. A. Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. ***Journal of Clinical Medicine***, [s.l.], Vol. 10, n. 24, 5913, 2021.

JENNY, N. S.; CALLAS, P. W.; JUDD, S. E.; MCCLURE, L. A.; KISSELA, B.; ZAKAI, N. A.; et al. Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: The REGARDS cohort. ***Neurology***, [s.l.], vol. 92, n. 20, p. 2375–2384, 2019.

JHAVERI, K. D.; MEIR, L. R.; CHANG B. S. F.; PARIKH, R.; WANCHOO, R.; BARILLA-LABARCA, M. L.; et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. ***Kidney International***, [s.l.], vol. 98, n. 2, p. 509–512, 2020.

KARASU, A. U.; KARATAŞ, L.; YILDIZ, Y.; GÜNENDI, Z. Natural Course of Muscular Strength, Physical Performance, and Musculoskeletal Symptoms in Hospitalized Patients with COVID-19. ***The Archives of Physical Medicine and Rehabilitation***, v.11:S0003-9993, n. 22, p. 01589-1, 2022.

KATTAINEN, S.; LINDAHL, A.; VASANKARI, T.; OLLILA, H.; VOLMONEN, K.; PIIRILÄ, P.; et al. Lung function and exercise capacity 6 months after hospital discharge for critical COVID-19. ***BMC pulmonary medicine***, vol. 22, n. 1, p.243, 2022.

KOMPANIYETS, L.; GOODMAN, A. B.; BELAY, B.; FREEDMAN, D. S.; SUCOSKY, M. S.; LANGE S. J.; et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. ***Morbidity and Mortality Weekly Report***, v. 70, n. 10, p. 355-361, 2021.

KOVELIS, D.; SEGRETTI, N. O.; PROBST, V. S.; LAREAU, S. C.; BRUNETTO, A. F.; PITTA, F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. ***Jornal Brasileiro de Pneumologia***, [s. l.], vol. 34, n. 12, p. 1008-1018, 2008.

LAYNE, M. D.; FARMER, S. R. Tumor necrosis factor-alpha and basic fibroblast growth factor differentially inhibit the insulin-like growth factor-I induced expression of myogenin in C2C12 myoblasts. ***Experimental Cell Research***, [s.l.], vol. 249, n. 1, p.177–187, 1999.

LEE, J. H.; YIM, J. J.; PARK, J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Respiratory Research**, v. 23, n. 1, p. 233, 2022.

LERUM, T.V.; ALOKKEN, T.M.; BRONSTAD E., AARLI, B.; IKDAHL, E.; LUND, K. M. A.; et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. **European Respiratory Journal**, [s.l.], vol.57, n. 4, p.2003448, 2021.

LEUNG, T.W.; WONG, K.S.; HUI, A.C.; TO, K.F.; LAI, S.T.; NG, W.F.; et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: A postmortem case series. **Archives of neurology**, Vol. 62, p. 1113–1117, 2005.

LIU, P.; LEE, S.; KNOLL, J.; RAUCH, A.; OSTERMANY, S.; LUTHER, J.; et al. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis. **Cell Death and Differentiation**, [s.l.], vol. 24, n. 4, p. 672–682, 2017.

LOMBARDI, F.; CALABRESE, A.; IOVENE, B.; PIERANDREI, C.; LEREDE, M.; VARONE, F. Residual respiratory impairment after COVID-19 pneumonia. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 21, n. 1, p. 241, 2021.

LOPES, J.; GRAMS, S. T.; DA SILVA, E. F.; DE MEDEIROS, L. A.; DE BRITO, C. M. M.; YAMAGUTI, W.P. Reference equations for handgrip strength: Normative values in young adult and middle-aged subjects. **Clinical Nutrition**, [s.l.], vol. 37, n. 3, p.914-918, 2018.

LOPEZ-LEON, S.; WEGMAN-OSTROSKY, T.; PERELMAN, C.; SEPULVEDA, R.; REBOLLEDO, P. A.; CUAPIO, A.; et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, vol. 11, 16144, 2021.

MACHHI, J.; HERSKOVITZ, J.; SENAN, A. M.; DUTTA, D.; NATH, B.; OLEYNIKOV, M. D.; et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, [s.l.], vol. 15, n. 3, p. 359-386, 2020.

MALTA, M.; RIMOIN, A. W.; STRATHDEE, S. A. The coronavirus 2019-nCoV epidemic: Is hindsight 20/20? **eClinicalMedicine**, [s.l.], 20:100289 2020.

MANCUZO, E. V.; MARINHO, C. C.; MACHADO-COELHO, G. L. L.; BATISTA, A. P.; OLIVEIRA, J. F.; ANDRADE, B. H.; et al. Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study in Brazil. **Brazilian Journal of Pulmonology**. [s.l.], vol. 47, n. 6, 2021.

MATHIOWETZ, V.; WEBER, K.; VOLLAND, G.; KASHMAN, N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. **The Journal of Hand Surgery**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 222-226, mar. 1984.

MATTEY-MORA P. P.; BEGLE, C. A.; OWUSU, C.K.; CHEN, C.; PARKER, M. A. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n: 3, p: e2306, 2022.

MATTHAY, M. A.; ZEMANS, R. L.; ZIMMERMAN, G. A.; ARABI, Y. M.; BEITLER, J. R.; MERCAT, A.; et al. Acute respiratory distress syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], vol. 5, n. 18, 2019.

MCELVANEY, O. J.; MCEVOY, N. L.; MCELVANEY, O. F.; CARROLL, T. P.; MURPHY, M. P.; DUNLEA, D. M.; et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s.l.], vol. 202, n. 6, p.812-821, 2020.

MCNARRY M. A.; BERG, R. M. G.; SHELLEY, J.; HUDSON, J.; SAYNOR, Z. L.; DUCKERS, J.; et al. Inspiratory Muscle Training Enhances Recovery Post COVID-19: A Randomized Controlled Trial. **European Respiratory Journal**, Published online March 2, 2022:2103101.

MENG, Y.; WANG, J.; WEN, K.; DA, W.; YANG, K.; ZHOU, S.; et al. Clinical Features and Laboratory Examination to Identify Severe Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioMed Research International**, [s.l.], 021:6671291, 2021.

METNITZ, P. G.; MORENO, R. P.; ALMEIDA, E.; JORDAN, B.; BAUER, P.; CAMPOS, R. A.; et al. SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. **Intensive Care Medicine**, vol.31, n. 10, p. 1336-44, 2005.

MICHELON, C. M. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. **Revista brasileira de análises clínicas**, vol. 53, n. 2, p. 109-116, 2021.

MORENO, R. P.; METNITZ, P. G.; ALMEIDA, E.; JORDAN, B.; BAUER, P.; CAMPOS, R. A.; et al. SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Medicine**, vol. 31, n. 10, p. 1345-55, 2005.

MUMOLI, N.; BONAVENTURA, A.; COLOMBO, A.; VECCHIÉ, A.; CEI, M.; VITALE, J.; et al. Lung Function and Symptoms in Post-COVID-19 Patients: A Single-

Center Experience. **The International Journal of Social Psychiatry**, vol. 5, n. 5, p. 907–915, 2021.

NAICKER, S.; YANG, C-W.; HWANG, S-J.; LIU, B-C.; CHEN, J-H.; JHA, V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. **Kidney International**, [s.l.], vol. 97, n. 5, p.824–828, 2020.

NALBANDIAN, A.; SEHGAL, K.; GUPTA, A.; MADHAVAN, M. V.; MCGRODER, C.; STEVENS, J. S.; et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, [s. l.], vol. 27, p. 601–615, 2021.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M. C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], vol. 32, n. 6, p. 719-27, 1999.

NEDER, J. A.; NERY, L. E. Parte I. Fundamentos fisiológicos. In: *Fisiologia Clínica do Exercício: Teoria e Prática*. 1a edição ed. [s.l: s.n.]. p. 404, 2002.

NILE, S. H.; NILE, A.; QIU, J.; LI, L.; JIA, X.; KAI, G. COVID-19: pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. **Cytokine Growth Factor Reviews**, [s.l.], vol. 53, p. 66–70, 2020.

NOUGIER, C.; BENOIT, R.; SIMON, M.; DESMURS-CLAVEL, H.; MARCOTTE, G.; ARGAUD, L.; et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s.l.], vol. 18, n. 9, p. 2215-2219, 2020.

NÚÑEZ-CORTÉS, R.; RIVERA-LILLO, G.; ARIAS-CAMPOVERDE, M.; SOTO-GARCÍA, D.; GARCÍA-PALOMERA, R.; & TORRES-CASTRO, R. Use of sit-to-stand test to assess the physical capacity and exertional desaturation in patients post COVID-19. **Chronic respiratory disease**, [s.l.], vol. 18, Jan-Dec, 2021.

OTIS, J. S.; NICCOLI, S.; HAWDON, N; SARVAS, J. L.; FRYE, M. A.; CHICCO, A. J.; LEES, S. J.; et al. Pro-inflammatory mediation of myoblast proliferation. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e92363, 2014.

PANERONI, M.; SIMONELLI, C.; SALERI, M.; BERTACCHINI, L.; VENTURELLI, M.; TROOSTERS, T.; et al. Muscle Strength and Physical Performance in Patients Without Previous Disabilities Recovering From COVID-19 Pneumonia. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, [s.l.], vol. 100, n. 2, p. 105-109, 2021.

PANITCHOTE, A.; MEHKRI, O.; HASTINGS, A.; HANANE, T.; DEMIRJIAN, S.; TORBIC, H.; et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. **Annals of Intensive Care**, [s.l.], vol. 9, n. 1, p. 327 – 345, 2019.

PARSHALL, M. B.; SCHWARTZSTEIN, R. M.; ADAMS, L.; BANZETT, R. B; MANNING, H. L.; BOURBEAU, J.; et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.**, vol. 185, n. 4, p.435-452, 2012.

PELEG, Y.; KUDOSE, S.; D'AGATI, V.; SIDDALL, E.; AHMAD, S.; NICKOLAS, T.; et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. **Kidney International Reports**, [s.l.], v. 5, n. 6, p. 940-945, 2020.

PEREIRA, C. A. C.; NEDER, J. A. Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 28, n. 3, p. 44-58, 2002.

PERROT, J. C.; SEGURA, M.; BERANUY, M.; GICH, I.; NADAL, M. J.; PINTOR, A.; et al. Comparison of post-COVID symptoms in patients with different severity profiles of the acute disease visited at a rehabilitation unit. **PLoS One**, v.17, n. 9, p. e0274520, 2022.

PESCARU, C. C.; MARITESCU, A.; COSTIN, E. O.; TRAILA, D.; MARC, M. S.; TRUSCULESCU, A. A.; et al. The Effects of COVID-19 on Skeletal Muscles, Muscle Fatigue and Rehabilitation Programs Outcomes. *Medicina (Kaunas)*, v. 58, n. 9, p. 1199, 2022.

QUAN, H.; LI, B.; COURIS, C. M.; FUSHIMI, K.; GRAHAM, P.; HIDER, P.; et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. **American Journal of Epidemiology**, v. 173, n. 6, p. 676-82, 2011.

REID, M. B.; LI, Y. P. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective. **Respiratory research**, v. 2, n. 5, p. 1-4, 2001.

RIKLI, R. E.; JONES, C. J. Development and Validation of Criterion-Referenced Clinically Relevant Fitness Standards for Maintaining Physical Independence in Later Years. **The Gerontologist**, [s.l.], v. 53, n. 2, p. 255-267, 2012.

RIVERA-LILLO, G.; TORRES-CASTRO, R.; FREGONEZI, G.; VILARÓ, J.; PUPPO, H. Challenge for Rehabilitation After Hospitalization for COVID-19. **Archives Of Physical Medicine and Rehabilitation**, [s.l.], v. 101, n. 8, p. 1470-1471, 2020.

RUDROFF, T.; FIETSAM, A. C.; DETERS, J. R.; BRYANT, A. D.; & KAMHOLZ, J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. **Brain sciences**, vol. 10, n. 12, p. 1012. 2020.

RUFINO, R.; COSTA, C. H.; LOPES, A. J.; MAIWORM, A. I.; MAYNARD, K.; SILVA, L. M.; DIAS, R. M. Spirometry reference values in the Brazilian population. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s.l.], v. 50, n. 3, 2017.

SALLIS, J. F.; ADLAKHA, D.; OYEYEMI, A.; SALVO, D. An international physical activity and public health research agenda to inform COVID-19 policies and practices. **Journal of Sport and Health Science**, v. 9, p.328-34, 2020.

SARKESH, A.; DAEI SORKHABI, A.; SHEYKHSARAN, E.; ALINEZHAD, F.; MOHAMMADZADEH, N.; HEMMAT, N.; et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 103, n. 5, p. 1783-1796, 2020.

SHRESTHA, G. S.; KHANAL, S.; SHARMA, S.; NEPAL, G. COVID-19: Current Understanding of Pathophysiology. **Journal of Nepal Health Research Council**, [s.l.], v. 18, n. 3, p. 351-359, 2020.

SIDDAMREDDY, S.; THOTAKURA, R.; DANDU, V.; KANURU, S.; MEEGADA, S. Corona virus disease 2019 (COVID-19) presenting as acute ST elevation myocardial infarction. **The Cureus Journal of Medical Science**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. e7782, 2020.

SILVA, D. R. P.; WERNECK, A. O.; MALTA, D. C.; SOUZA JUNIOR, P. R. B.; AZEVEDO, L. O.; BARROS, M. B. A.; et al. Changes in the prevalence of physical inactivity and sedentary behavior during COVID-19 pandemic: a survey with 39,693 Brazilian adults. **Cadernos de Saúde Pública [online]**, v. 37, n. 3, 2021.

SO, M.; KABATA, H.; FUKUNAGA, K.; TAKAGI, H.; KUNO, T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 21, n. 1:97, 2021.

SOMMER, N.; SCHMECK, B. Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID [Pulmonary manifestations in long COVID]. **Inn Med**, v.63, n. 8, p. 819-829, 2022.

SOUZA, R. B. Pressões respiratórias estáticas máximas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 28, Supl. 3, p. S155-S165, 2002.

THACHIL, J. Hypoxia—An overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s.l.], v. 18, n. 11, p. 3109-3110, 2020.

TORRES-CASTRO, R.; VASCONCELLO-CASTILLO, L.; ALSINA-RESTOY, X.; SOLIS-NAVARRO, L.; BURGOS, F.; PUPPO, H.; et al. Respiratory Function in Patients Post-Infection by COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Pulmonology**, vol. 27, p. 328–337, 2021.

UMAKANTHAN, S.; SAHU, P.; RANADE, A. V.; BUKELO, M. M.; RAO, J. S.; ABRAHAO-MACHADO, L. F.; et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, [s.l.], v. 96, n. 1142, p. 753-758, 2020.

VAN BAKEL, B. M. A.; VAN DEN HEUVEL, F. M. A.; VOS, J. L.; ROTBI, H.; BAKKER, E. A.; NIJVELDT, R.; et al. High Levels of Sedentary Time in Patients with COVID-19 after Hospitalisation. **Journal of Clinical Medicine**, v.11, n. 4, p. 1110, 2022.

VAN DER SAR-VAN DER BRUGGE, S.; TALMAN, S.; BOONMAN-DE WINTER, L.; DE MOL, M.; HOEFMAN, E.; VAN ETTEN, R. W.; et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. **Respiratory Medicine**, vol. 176, p.106272, 2021.

VARGA, Z.; FLAMMER, A. J.; STEIGER, P.; HABERECKER, M.; ANDERMATT, R.; ZINKERNAGEL, A. S.; et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, [s.l.], v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.

VELEZ, J. C. Q.; CAZA, T.; LARSEN, C. P. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with covid-19. **Nature Reviews Nephrology**, [s.l.], v. 16, n. 10, p. 565-567, 2020.

WALL, B.T; DIRKS, M. L.; SNIJDERS, T.; SENDEN, J. M.; DOLMANS, J.; VAN LOON, L. J. et al. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse. **Acta physiologica**, v. 210, n. 3, p. 600-611, 2014.

WATANABE, A.; SO, M.; IWAGAMI, M.; FUKUNAGA, K.; TAKAGI, H.; KABATA, H.; KUNO, T. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Respirology**, v. 27, n. 8, p. 605-616, 2022.

WERNECK, A. O.; BALDEW, S. S.; MIRANDA J. J.; DÍAZ, A. O.; STUBBS, B.; SILVA, D. R. Physical activity and sedentary behavior patterns and sociodemographic correlates in 116,982 adults from six South American countries: the South American physical activity and sedentary behavior network (SAPASEN). **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v.16, n. 68, 2019.

WIERSINGA, J. W.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, [s.l.], v. 324, n. 8, p. 782, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. **World Health Organization**. Disponível

em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em 13 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 27 January 2023. **World Health Organization**. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em 29 janeiro 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 13 July 2021. **World Health Organization** (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-july-2021>). Acesso em 14/07/2021.

XU, Z.; SHI, L.; WANG, Y.; ZHANG, J.; HUANG, L.; ZHANG, C.; et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020.

YANG, J.-K.; LIN, S.-S.; JI, X.-J.; GUO, L.-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. **Acta Diabetologica**, [s.l.], v. 47, n. 3, p. 193-199, 2009.

YESUDHAS, D.; SRIVASTAVA, A.; GROMIHA, M. M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, [s.l.], v. 49, n. 2, p. 199-213, 2020.

YI, Y.; LAGNITON, P. N. P.; YE, S.; LI, E.; XU, R. H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. **International Journal of Biological Sciences**, [S.L.], v. 16, n. 10, p. 1753-1766, 2020.

ZECEVIC, A. A.; SALMONI, A. W., SPEECHLEY, M.; VANDERVOORT, A. A. Defining a fall an reason for falling: comparisons among the views of seniors, health care providers, and the research literature. **The Gerontologist**, [s.l.], v. 46, n. 3, p. 367-376, 2006.

ZHAO, W.; LI, H.; LI, J.; XU, B.; XU, J. The mechanism of multiple organ dysfunction syndrome in patients with COVID-19. **Journal of Medical Virology**, vol.94, n.5, p.1886-1892, 2022.

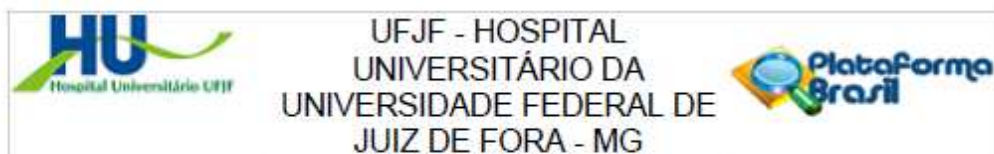
ZHENG, Y. Y.; MA, Y. T.; ZHANG, J. Y.; XIE, X. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, [s.l.], v. 17, n. 5, p. 259-260, 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [s.l.], v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZHU, H.; WEI, L.; NIU, P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **Global Health Research and Policy**, v. 5, n. 1, p. 6, 2 mar. 2020.

ZY, N. A.; SHAAR, B. A.; ALMAMLOUK, R.; RIAZ, M.; et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection**, v. 28, n. 5, p. 657-666, 2022.

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Repercussões respiratórias, funcionais e evolução a curto e médio prazo de pacientes hospitalizados por COVID-19

Pesquisador: ANDERSON JOSE

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30781420.5.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.002.358

Apresentação do Projeto:

Estudo descritivo e longitudinal a ser conduzido a partir da data de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa durante 12 meses. Os participantes serão avaliados em três momentos: após a alta hospitalar, 3 meses e 6 meses após a alta hospitalar. O local das avaliações será o domicílio do participante do estudo. O participante será avaliado quanto a sua capacidade funcional e tolerância ao esforço (Teste do Degrau de 6 minutos (TD6) e teste do degrau incremental modificado (TDIM)), função pulmonar (espirometria), qualidade de vida (Saint Geroge's Respiratory Questionnaire), dispneia (escala do Medical Research Council modificada, ansiedade e depressão (Hospital Anxiety and Depression Scale), medidas antropométricas e índice de massa corporal (IMC) e força muscular respiratória (manovacuomentria), força muscular periférica (teste de sentar e levantar e força de preensão manual) e nível de atividade física na vida diária (questionário IPAQ). Enquanto hospitalizado, serão registrados por:

meio da coleta de dados do prontuário do paciente os dados sociais, demográficos, escore de gravidade SAPS-3, presença de comorbidades, índice de comorbidade de Charlson, índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), tempo de ventilação mecânica e tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (se houver) e tempo de internação hospitalar. Todos estes dados serão colhidos a partir de registros do prontuário que são realizados rotineiramente pela equipe de assistência ao paciente. As avaliações serão realizadas pesquisadores previamente treinados

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.002.358

para padronização da entrevista e aplicação dos testes. A espirometria será realizada por meio de um espirômetro portátil (Spirobank II, Medical International Research, New Berlin, USA). O teste do degrau incremental modificado será realizado conforme descrição já validada. O ritmo do teste é determinado por sinais sonoros, começando com 10 degraus por minuto e aumentando constantemente um degrau a cada 30 segundos. O paciente será encorajado a alcançar sua capacidade máxima de desempenho. O Teste do Degrau de Seis Minutos é um teste classificado como submáximo e auto-cadenciado. Consiste em subir e descer um único degrau de 20 cm de altura, o mais rapidamente possível por seis minutos. A força muscular periférica e desempenho físico de membros inferiores será medida pelo teste de sentar e levantar, que consiste no tempo necessário para o participante sentar e levantar-se de uma cadeira por 30 segundos. O teste de preensão palmar será realizado com dinamômetro hidráulico manual seguindo as recomendações validadas. A força muscular respiratória será mensurada por meio da manovacuometria, que é um teste realizado para mensurar as pressões respiratórias estáticas máximas, que correspondem à força muscular dos músculos inspiratórios e expiratórios. A dispneia será avaliada pelo relato dos participantes, que irão apontar sua dispneia de acordo com a escala Medical Research Council modificada, que é composta por cinco atividades. A qualidade de vida será avaliada pelo questionário específico para doenças respiratórias Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). O questionário possui um escore total, apresenta valores absolutos e porcentagem do previsto e avalia três domínios: atividades, impactos e sintomas. A ansiedade e depressão será mensurada por meio da Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) desenvolvida para estimar a prevalência de ansiedade e de depressão atualmente utilizada em pacientes com doenças pulmonares crônicas. A avaliação do nível de atividade física será realizada por meio do questionário internacional de atividade física (IPAQ), em sua versão curta. Os participantes responderão questões sobre suas atividades físicas diárias de caminhada, atividades moderadas e vigorosas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as repercussões respiratórias, funcionais e evolução a curto e médio prazo de indivíduos hospitalizados pelo COVID-19.

Objetivo Secundário:

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.002.358

- Avaliar a função pulmonar, capacidade funcional, força muscular respiratória e periférica, qualidade de vida, nível de atividade física, ansiedade e depressão de pacientes após hospitalização por COVID-19. - Avaliar a associação entre as características clínicas, demográficas e da internação hospitalar com a capacidade funcional, força muscular respiratória e periférica, qualidade de vida, atividade física e níveis de ansiedade e depressão nestes pacientes. - Determinar os fatores associados à evolução do participante e das repercussões respiratórias e funcionais após três e seis meses de internação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos que podem surgir durante a realização deste estudo são: constrangimento, estresse mental, desconforto e cansaço muscular e dispneia. Tentaremos minimizar os riscos relatados realizando os procedimentos do estudo em local reservado para responder aos questionários e liberdade para não responder questões que o participante julgar constrangedoras. Os pesquisadores estarão treinados e habilitados para a adequada coleta de dados e estarão atentos aos sinais verbais e não verbais de desconforto. Os testes serão realizados em ambiente seco, coberto, em piso não derrapante, livre de movimentação de pessoas e adequadamente sinalizados. Os procedimentos serão realizados com o participante adequadamente monitorizado em seus sinais vitais e serão suspensos imediatamente pelo próprio participante ou pelo pesquisador ao se perceber algum risco à saúde do participante da pesquisa e conseqüente à mesma.

Benefícios:

A pesquisa poderá fornecer informações importantes para o ainda incipiente conhecimento da doença ainda recente. Responderão aos questionamentos sobre a existência ou não de sequelas respiratórias ou funcionais que estes pacientes podem apresentar que, ao se comparar aos valores de normalidade, poderão identificar a gravidade do distúrbio encontrado. Estes achados poderão auxiliar os profissionais encarregados do tratamento e reabilitação dos sobreviventes acometidos pelo COVID-19.

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 E-mail: cep.hu@uff.edu.br



UFJF - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA - MG



Continuação do Parecer: 4.002.358

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador sanou todas as pendências, portanto está aprovado.

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a, b, d, e, f, g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPES. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

Continuação do Parecer: 4.002.358

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|---------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1639926.pdf | 30/04/2020 14:48:42 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_TCLE.docx | 30/04/2020 14:46:58 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | 4_Projeto_de_pesquisa.docx | 30/04/2020 14:46:43 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Brochura Pesquisa | 1_Cadastro_de_Projetos.doc | 30/04/2020 14:46:29 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | SRGQ_Lingua_portuguesa.pdf | 27/04/2020 15:16:53 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | SGRQ_Lingua_inglesa.pdf | 27/04/2020 15:16:43 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | IPAQ_lingua_portuguesa.pdf | 27/04/2020 15:16:31 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | IPAQ_lingua_inglesa.pdf | 27/04/2020 15:16:18 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | HADS_lingua_portuguesa.pdf | 27/04/2020 15:16:07 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | HADS_lingua_inglesa.pdf | 27/04/2020 15:15:49 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | Escala_MRC_modificada_portugues.pdf | 27/04/2020 15:15:30 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | Escala_MRC_modificada_ingles.pdf | 27/04/2020 15:14:44 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | 8_Curriculo_Lattes_Edimar.pdf | 27/04/2020 15:13:55 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | 7_Declaracao_de_Infraestrutura_e_condordancia_Joao_Penido.docx | 27/04/2020 15:13:01 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | 11_Declaracao_Procedimento_de_Submissao_Assinado.pdf | 18/04/2020 09:10:40 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | 9_Termo_de_confidencialidade_e_sigilo_assinado.pdf | 18/04/2020 09:09:38 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Orçamento | 6_Orcamento_assinado.pdf | 18/04/2020 09:08:43 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | 3_Carta_de_encaminhamento_assinada.pdf | 18/04/2020 09:07:48 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | 2_HU_Cadastro_pesquisador_Anderson_Jose_assinado.pdf | 18/04/2020 09:05:49 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Folha de Rosto | 10_Folha_de_rosto_assinada.pdf | 18/04/2020 09:01:52 | ANDERSON JOSE | Aceito |

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5217

E-mail: cep.hu@uff.edu.br



UFJF - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA - MG



Continuação do Parecer: 4.002.358

| | | | | |
|--|--|------------------------|---------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores | 8_Curriculo_Lattes_Maycon.pdf | 14/04/2020 14:30:55 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | 8_Curriculo_Lattes_Carla.pdf | 14/04/2020 14:30:00 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | 8_Curriculo_Lattes_Bruno.pdf | 14/04/2020 14:29:43 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | 8_Curriculo_Lattes_Anderson.pdf | 14/04/2020 14:29:10 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | 7_Declaracao_de_Infraestrutura_e_condordancia.docx | 14/04/2020 14:22:30 | ANDERSON JOSE | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 01 de Maio de 2020

Assinado por:
Leticia Coutinho Lopes Moura
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 E-mail: cep.hu@uff.edu.br

ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE JUIZ DE FORA

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE JUIZ DE
FORA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Repercussões respiratórias, funcionais e evolução a curto e médio prazo de pacientes hospitalizados por COVID-19

Pesquisador: ANDERSON JOSE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30781420.5.3002.5139

Instituição Proponente: Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora/MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.056.210

Apresentação do Projeto:

Esse é um estudo descritivo e longitudinal a ser conduzido a partir da data de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa durante 12 meses. Visa analisar do ponto de vista clínico e fisioterápico repercussões respiratórias em pacientes acometidos pela COVID-19, internados nos Hospitais públicos de Juiz de Fora.

Os participantes serão avaliados quanto a sua capacidade funcional e tolerância ao esforço (Teste do Degrau de 6 minutos (TD6) e teste do degrau incremental modificado (TDIM)), função pulmonar (espirometria), qualidade de vida (Saint Geroge's Respiratory Questionnaire), dispneia (escala do Medical Research Council modificada, ansiedade e depressão (Hospital Anxiety and Depression Scale), medidas antropométricas e índice de massa corporal (IMC) e força muscular respiratória (manovacuometria), força muscular periférica (teste de sentar e levantar e força de preensão manual) e nível de atividade física na vida diária (questionário IPAQ). Os participantes serão avaliados em três momentos: após a alta hospitalar, 3 meses e 6 meses após a alta hospitalar. O local das avaliações será o domicílio do participante do estudo. Os participantes serão recrutados durante a sua hospitalização e, posteriormente, por meio telefônico para o agendamento das avaliações domiciliares

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos

Endereço: Av. Barão do Rio Branco 3353

Bairro: xxx

CEP: 36.021-630

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)3229-2311

E-mail: comitedeetica@santacasaf.org.br

Continuação do Parecer: 4.056.210

2.1 Geral

Avaliar as repercussões respiratórias, funcionais e evolução a curto e médio prazo de indivíduos hospitalizados pelo COVID-19.

2.2 Específicos

- Avaliar a função pulmonar, capacidade funcional, força muscular respiratória e periférica, qualidade de vida, nível de atividade física, ansiedade e depressão de pacientes após hospitalização por COVID-19.
- Avaliar a associação entre as características clínicas, demográficas e da internação hospitalar com a capacidade funcional, força muscular respiratória e periférica, qualidade de vida, e níveis de ansiedade e depressão nestes pacientes.
- Determinar os fatores associados à evolução do participante e das repercussões respiratórias e funcionais após três e seis meses de internação.

Esses objetivos foram apresentados de forma clara e explicitados ao longo do protocolo de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores elencam os seguintes riscos e se responsabilizam por acompanhar os pacientes em caso de alguma intercorrência durante os procedimentos realizados conforme relatado no protocolo de pesquisa ora apresentado, como transcrito a seguir -Os riscos que podem surgir durante a realização deste estudo são: constrangimento, estresse mental, desconforto e cansaço muscular e dispnéia. Tentaremos minimizar os riscos relatados realizando os procedimentos do estudo em local reservado para responder aos questionários e liberdade para não responder questões que o participante julgar constrangedoras. Os pesquisadores estarão treinados e habilitados para a adequada coleta de dados e estarão atentos aos sinais verbais e não verbais de desconforto. Os testes serão realizados em ambiente seco, coberto, em piso não derrapante, livre de movimentação de pessoas e adequadamente sinalizados. Os procedimentos serão realizados com o participante adequadamente monitorizado em seus sinais vitais e serão suspensos imediatamente pelo próprio participante ou pelo pesquisador ao se perceber algum risco à saúde do participante da pesquisa e consequente à mesma.

Em relação aos benefícios os pesquisadores ressaltam que a pesquisa poderá fornecer informações importantes para o ainda incipiente conhecimento da doença ainda recente. Responderão aos questionamentos sobre a existência ou não de sequelas respiratórias ou

Endereço: Av. Barão do Rio Branco 3353
Bairro: xxx CEP: 36.021-630
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)3229-2311 E-mail: comitedeetica@santacasajf.org.br

Continuação do Parecer: 4.056.210

funcionais que estes pacientes podem apresentar que, ao se comparar aos valores de normalidade, poderão identificar a gravidade do distúrbio encontrado. Estes achados poderão auxiliar os profissionais encarregados do tratamento e reabilitação dos sobreviventes acometidos pelo Covid-19.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Essa pesquisa atende as premissas éticas de Beneficência preconizadas pela ética na pesquisa envolvendo seres humanos visto serem emergentes as respostas científicas à pandemia da COVID-19, pois visa responder a várias questionamentos que foram descritos pelos pesquisadores tais como, que tipos de pacientes existirão após a recuperação (boa recuperação, fragilidade contínua, persistência de insuficiência respiratória) e em que proporções? Qual é o impacto de uma permanência prolongada relacionada à COVID-19 no funcionamento físico? Qual a proporção de sobreviventes do COVID-19 com sintomas respiratórios persistentes? Qual a proporção de sobreviventes do COVID-19 com hipoxemia em repouso ou induzido pelo exercício? Qual a proporção de sobreviventes do COVID-19 com comprometimento extra pulmonar físico e funcional, que justificam intervenções de reabilitação? Dessa forma referendamos a relevância científicas desse estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação foram apresentados de forma satisfatória atendendo a celeridade da análise dos projetos que envolvam pesquisas relacionadas a COVID 19, conforme normatização da CONEP(Comissão Nacional de Ética em Pesquisa)

Recomendações:

Recomenda-se que ao final da pesquisa seja enviado para esse CEP um relatório final para que o mesmo possa ser publicado nos anais desse Comitê.

Recomenda-se que no TCLE dos participantes que tenham sido internados na Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora conste o nome e o endereço desse CEP, para as devidas informações éticas

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Opina-se pela aprovação desse protocolo de pesquisa

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Barão do Rio Branco 3353
Bairro: xxx CEP: 36.021-630
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)3229-2311 E-mail: comitedeetica@santacasajf.org.br

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE JUIZ DE
FORA/MG



Continuação do Parecer: 4.056.210

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|---------------|----------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_TCLE.docx | 30/04/2020 14:46:58 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | 4_Projeto_de_pesquisa.docx | 30/04/2020 14:46:43 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Brochura Pesquisa | 1_Cadastro_de_Projetos.doc | 30/04/2020 14:46:29 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | SRGQ_Lingua_portuguesa.pdf | 27/04/2020 15:16:53 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | SGRQ_Lingua_inglesa.pdf | 27/04/2020 15:16:43 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | IPAQ_lingua_portuguesa.pdf | 27/04/2020 15:16:31 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | IPAQ_lingua_inglesa.pdf | 27/04/2020 15:16:18 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | HADS_lingua_portuguesa.pdf | 27/04/2020 15:16:07 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | HADS_lingua_inglesa.pdf | 27/04/2020 15:15:49 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | Escala_MRC_modificada_portugues.pdf | 27/04/2020 15:15:30 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | Escala_MRC_modificada_ingles.pdf | 27/04/2020 15:14:44 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | 2_HU_Cadastro_pesquisador_Anderson_Jose_assinado.pdf | 16/04/2020 09:05:49 | ANDERSON JOSE | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 28 de Maio de 2020

Assinado por:

Maria José Guedes Gondim Almeida
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Barão do Rio Branco 3353

Bairro: xxx

CEP: 36.021-630

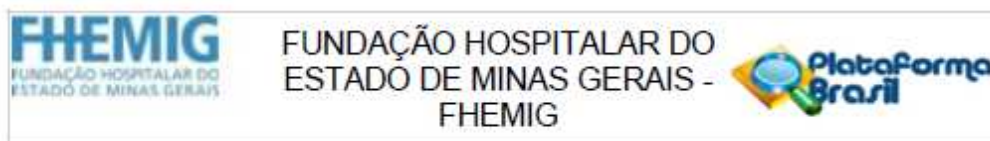
UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)3229-2311

E-mail: comiteetica@santacasajf.org.br

ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – HOSPITAL REGIONAL
JOÃO PENIDO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Repercussões respiratórias, funcionais e evolução a curto e médio prazo de pacientes hospitalizados por COVID-19

Pesquisador: ANDERSON JOSE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30781420.5.3001.5119

Instituição Proponente: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.013.533

Apresentação do Projeto:

Projeto devidamente encaminhado, contando com aprovação do CEP da Instituição Proponente – UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF e da CONEP: Número do Parecer: 4.002.358 de 01 de Maio de 2020.

Sendo assim cumpriremos a orientação feita pela CONEP: ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEPs DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2, no ITEM 1.3 Nos casos de protocolos de pesquisa que possuam "centros participantes" e/ou "centros coparticipantes", não deverá ser realizada nova análise ética pelos respectivos CEPs vinculados. Devido ao caráter excepcional adotado, os CEPs devem referendar o parecer de aprovado, para o caso, emitido pela Conep.

Objetivo da Pesquisa:

Tramitação especial COVID-19, já aprovado pela Proponente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tramitação especial COVID-19, já aprovado pela Proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tramitação especial COVID-19, já aprovado pela Proponente.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 4.013.533

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Tramitação especial COVID-19, já aprovado pela Proponente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Este Comitê de Ética em Pesquisa considera o presente protocolo de pesquisa "Aprovado" de acordo com o parecer consubstanciado Número do Parecer: 4.002.358 de 01 de Maio de 2020.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|---------------|----------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 5_TCLE.docx | 30/04/2020 14:46:58 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | 4_Projeto_de_pesquisa.docx | 30/04/2020 14:46:43 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Brochura Pesquisa | 1_Cadastro_de_Projetos.doc | 30/04/2020 14:46:29 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | SRGQ_Lingua_portuguesa.pdf | 27/04/2020 15:16:53 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | SGRQ_Lingua_inglesa.pdf | 27/04/2020 15:16:43 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | IPAQ_lingua_portuguesa.pdf | 27/04/2020 15:16:31 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | IPAQ_lingua_inglesa.pdf | 27/04/2020 15:16:18 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | HADS_lingua_portuguesa.pdf | 27/04/2020 15:16:07 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | HADS_lingua_inglesa.pdf | 27/04/2020 15:15:49 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | Escala_MRC_modificada_portugues.pdf | 27/04/2020 15:15:30 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | Escala_MRC_modificada_ingles.pdf | 27/04/2020 15:14:44 | ANDERSON JOSE | Aceito |
| Outros | 2_HU_Cadastro_pesquisador_Anderson_Joseassinado.pdf | 16/04/2020 09:05:49 | ANDERSON JOSE | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Alameda Vereador Alvaro Celso, 100
 Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3239-9552 Fax: (31)3239-9552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 4.013.533



Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BELO HORIZONTE, 07 de Maio de 2020

Assinado por:
Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Vereador Alvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br

ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</p> <p style="text-align: center;">Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p> |  |
|---|---|---|

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

Responsável: Prof. Dr. Anderson José

Endereço: Av. Ataliba de Barros, 180

CEP: 36025-275 Juiz de Fora – MG Telefone: 3299805-5409

E-mail: dr.andersonjose@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Repercussões respiratórias e funcionais a curto e médio prazo de pacientes hospitalizados por COVID-19.” Neste estudo pretendemos realizar avaliação e acompanhamento após a alta hospitalar de pacientes diagnosticados com COVID-19 e internados no Hospital Universitário Santa Catarina. O objetivo deste estudo será descrever as alterações respiratórias e funcionais de pacientes hospitalizados pelo COVID-19 a curto e médio prazos. O motivo que nos leva a realizar este estudo é poderemos conhecer melhor as repercussões desta doença a curto e médio prazos e termos a possibilidade de estabelecer planos de tratamento mais adequados aos pacientes. Entendemos que esse estudo poderá auxiliar na melhoria dos cuidados em saúde de paciente com COVID-19.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: Os participantes do estudo serão avaliados em três momentos: após a alta hospitalar, 3 meses e 6 meses após a alta hospitalar. O local destas avaliações será o domicílio do participante do estudo. Os participantes do estudo realizarão avaliações físicas e testes que consistem em sentar e levantar de uma cadeira, subir e descer um degrau durante 6 minutos, subir e descer um degrau acompanhando o ritmo de um sinal sonoro, medida da força muscular da mão, soprar forçadamente em um equipamento que avaliará a função pulmonar, responder a questionários para avaliação da qualidade de vida, da dispneia (falta de ar) e nível de ansiedade e depressão.

Todos os testes e aplicação dos questionários serão realizados por profissionais treinados e supervisionados pelo fisioterapeuta responsável.

Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em desconforto e cansaço muscular, falta de ar, risco de queda e constrangimento ao responder os questionários. Tentaremos minimizar os riscos relatados realizando os procedimentos do estudo em local reservado para responder aos questionários e liberdade para não responder questões que o participante julgar constrangedoras. Os pesquisadores estarão treinados e habilitados para a adequada coleta de dados e estão atentos aos sinais verbais e físicos de desconforto. Os testes serão realizados em ambiente seco, coberto, em piso não derrapante, livre de movimentação de pessoal e adequadamente sinalizados. Apoios de mão poderão ser utilizados para minimizar os riscos de queda. Os procedimentos serão realizados com o participante adequadamente monitorizado em seus sinais vitais e serão suspensos imediatamente ao se perceber algum risco ou dano à saúde do participante da pesquisa e consequente à mesma. Os testes serão realizados com todo o acompanhamento e monitorização para que os riscos sejam reduzidos e você poderá suspender o teste a qualquer momento em que se sentir desconfortável, sentir muita falta de ar ou sentir que está em seu limite. Caso a pulseira provoque algum desconforto e fique muito ruim utilizá-la, você poderá retirar do pulso e voltar a colocar no dia seguinte, caso se sinta confortável para usá-la.

A pesquisa contribuirá para trazer informações ainda desconhecidas sobre a doença, sobre como ela pode interferir na função respiratória e capacidade física a curto e médio prazo, informando se estas alterações estarão presentes ou não. Estas informações ainda são desconhecidas e, portanto, de grande interesse devido à atual pandemia provocada pela doença. Os resultados do estudo poderão ser utilizados pelos profissionais responsáveis pelo tratamento e reabilitação dos pacientes portadores da doença para auxiliar o seu tratamento.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo,

atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(A) Sr(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Repercussões respiratórias e funcionais a curto e médio prazo de pacientes hospitalizados por COVID-19”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 2020.

Nome e assinatura do(a) participante

Data

Nome e assinatura do(a) pesquisador

Data

Nome e assinatura da testemunha

Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o: CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina

CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217 - E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br