



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

GELSON GONÇALVES

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL, DAS ATIVIDADES DE
VIDA DIÁRIA E DA QUALIDADE DE VIDA APÓS 6 MESES DA ALTA
HOSPITALAR PARA TRATAMENTO DA COVID-19

RIO DE JANEIRO

2022

GELSON GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL, DAS ATIVIDADES DE
VIDA DIÁRIA E DA QUALIDADE DE VIDA APÓS 6 MESES DA ALTA
HOSPITALAR PARA TRATAMENTO DA COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação

Orientador: Luis Felipe da Fonseca Reis

RIO DE JANEIRO

2022

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e
Informação – SBI – UNISUAM

610.2 Gonçalves, Gelson.
G635a Avaliação de capacidade funcional, das atividades de vida diária e da
qualidade de vida após 6 meses da alta hospitalar para tratamento da COVID-
19 / Gelson Gonçalves. – Rio de Janeiro, 2022.
131 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro
Universitário Augusto Motta, 2022.

1. COVID-19. 2. Desempenho físico funcional. 3. Atividades cotidianas.
4. Qualidade de vida. 5. Capacidade residual funcional. 6. Alta do paciente.
I. Título.

CDD 22.ed.

IDENTIFICAÇÃO: GELSON GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL, DAS ATIVIDADES DE
VIDA DIÁRIA E DA QUALIDADE DE VIDA APÓS 6 MESES DA ALTA
HOSPITALAR PARA TRATAMENTO DA COVID-19.**

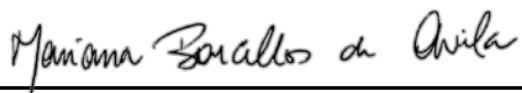
Examinada em: 22 / 11 / 2022



Prof. Dr. Luis Felipe da Fonseca Reis
(Orientador)
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Agnaldo José Lopes
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dra. Mariana Barcellos de Avila
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

RIO DE JANEIRO

2022

Dedico esta realização a minha esposa **Michele** e ao meu filho **Miguel**, meu maior presente, que chegou recentemente! Agradeço imensamente a minha esposa pelo constante apoio, confiança, incentivo, amor, carinho, e que independente do momento, esteve sempre ao meu lado me dando forças para continuar. Tantas vezes foram de cansaço, preocupações compartilhadas, porém a nossa união nunca se desfez. E agora com a notícia e preparação para a chegada do nosso Miguel, nos tornamos ainda mais fortes! Quero que saibam que tenho vocês como alicerce na minha vida. Obrigado por sempre estar ao meu lado!

Agradecimentos

Chegado ao fim deste momento importante na minha vida, muitas pessoas me ajudaram e sobre tudo acreditaram em mim. Por esse motivo, faz-se necessário o meu mais sincero agradecimento a todos que estiveram comigo durante este momento e que de alguma forma contribuíram para essa realização.

Agradeço, primeiramente a Deus pelo dom da vida concedido através de pessoas tão especiais quanto são meus pais. Pela saúde, força, pelo conforto nas horas de desespero e assim sempre recebendo respostas positivas. Por me guiar nessa profissão que através do meu conhecimento e toque de minhas mãos a possibilidade de auxiliar na melhora do estado de saúde de outras pessoas.

A toda a minha família, meus pais, Valdir e Lurdes, meu irmão Gilmar e todos os demais familiares, que também são muito importantes na minha vida! Sou grato pelas alegrias, apoio e confiança depositados em minha pessoa, e a imensa contribuição para ser quem sou hoje.

Ao **Dr. Luis Felipe da Fonseca Reis**, orientador desta pesquisa, agradeço imensamente a atenção, tempo, empenho e dedicação dispensados! Sempre terás minha gratidão pela enorme ajuda em tornar essa conquista possível.

A todos os professores: Arthur de Sá Ferreira, grande colaborador desta pesquisa, Agnaldo J. Lopes, Patrícia S. Vigário, Leandro A. C. Nogueira, Thiago L. de Carvalho, Ney A. M. Meziat Filho, Renato S. de Almeida, Igor R. T. de Jesus, Fabio V. dos Santos, Luciana C. Lunkes. Por fim, todos os professores do curso que também participaram dessa conquista e que estiveram nestes dois anos desempenhando um excelente papel como educadores, dessa forma, fundamentais nesta realização.

A todos os meus amigos e pessoas próximas que também fazem parte da minha história e de alguma forma acreditaram, compartilharam este sonho comigo.

A banca examinadora pela atenção e gentileza em aceitar o convite para participar da mesma.

Por fim, meus agradecimentos a todos que estiveram comigo nesses dois anos, aguentando-me, tanto nos momentos mais difíceis quanto nos momentos mais alegres. Ficaram guardados na memória.

A todos o meu mais sincero Muito Obrigado!

“A mente que se abre a uma nova
ideia jamais voltará ao seu tamanho
original”.

(Albert Einstein)

Resumo

Introdução: A COVID-19 é descrita como uma doença respiratória grave, a qual acomete principalmente as vias respiratórias inferiores, desencadeando pneumonia e SARS. A doença pode deixar sequelas funcionais persistentes significativas nos pacientes com maior tempo de hospitalização e uso de suporte ventilatório, como dispneia, fadiga, mialgia e fraqueza muscular. **Objetivo:** Avaliar os impactos funcionais, nas atividades de vida diária e qualidade de vida relacionada a saúde em pacientes pós hospitalização por evolução da COVID-19 após 6 meses da alta hospitalar. **Métodos:** Participaram 130 pacientes com PCR+ para o SARS-COV-2 de idade média ($58,2 \pm 11,14$ anos) maioria masculina (74%) com necessidade de internação hospitalar que foram avaliados pelo TC6min, AVD Glittre, Dinamometria e questionário SF-36 após 6 meses a alta hospitalar. **Resultados:** Obteve-se média de $25,03 \pm 1,04$ dias de internação, 62,3% com VMI de duração média de $13,02 \pm 9,99$ dias e uso de O_2 por $23,2 \pm 1,13$ dias. Observou-se maior limitação funcional (88%[n=71] e 51%[n=25]; $p < 0,004$) nos pacientes ventilados mecanicamente. Estes também apresentaram redução do TC6min (DTC6min: mediana [IQR] 295[12,80] vs 267[7,20]m, $p < 0,001$); Teste de AVD Glittre (mediana 3,0[0,20] vs 4,9[0,60] min, $p < 0,001$) e a Dinamometria do membro superior dominante (MSd) (mediana 26,0[0,90] vs 18,0[0,70] kg, $p < 0,001$)) menor QVRS global (QVRS SF-36 [IQR] 55[15,00] vs 40[12,00], $p < 0,001$) e pior QVRS domínio aptidão física (SF-36 função física [IQR] 60[15,00] vs 40[10,00], $p < 0,001$). **Conclusão:** Pacientes com maior tempo de hospitalização e uso VMI apresentaram maior prevalência de sintomas que causam limitação da capacidade funcional, limitação para as AVD e redução da qualidade de vida após 6 meses a alta hospitalar.

Palavras-chave: COVID-19; Desempenho Físico Funcional; Atividades Cotidianas; Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Abstract

Introduction: The new coronavirus disease (COVID-19) is described as a severe disease mainly affecting the lower respiratory tract, triggering pneumonia and severe acute respiratory syndrome. COVID-19 can leave persistent functional sequelae in patients with longer hospital stays and use of ventilatory support, such as dyspnea, fatigue, myalgia, and muscle weakness. **Objective:** To evaluate the functional impacts on activities of daily living (ADL) and health-related quality-of-life (HRQoL) in post-hospitalization patients due to the evolution of COVID-19 six months after hospital discharge. **Methods:** 130 patients with COVID-19 (mean $\pm$ SD age 58.2 $\pm$ 11.1 years, 74% men) requiring hospitalization were evaluated by the six-minute walk test (6MWT), ADL-Glittre test (TGlittre), handgrip dynamometry, and Short-form (SF-36) questionnaire six months after hospital discharge. **Results:** Length of stay was 25.0 $\pm$ 1.0 days, and 62.3% of the sample required invasive mechanical ventilation and O₂ for 13 $\pm$ 10.0 days and 23.2 $\pm$ 1.1 days, respectively. Six-month after discharge, greater functional limitation was observed in mechanically ventilated patients (88% [n=71] and 51% [n=25]; p =0.004). Participants also showed reduced 6MWT (median [IQR] 295[12,80] vs 267[7,20]m, p<0.001), p = 0.001) and TGlittre time (3,0[0,20] vs 4,9[0,60] min, p<0.001), handgrip strength (median [IQR] 26 [0.90] vs 18 [0.70] kg, p <0.001), lower overall HRQoL (median [IQR] 55 [15] vs 40 [12], p <0.001) and worse HRQoL in the physical function domain (median [IQR] 60 [15] vs. 40[10], p <0.001). **Conclusion:** Patients with COVID-19 who required hospitalization and invasive mechanical ventilation show low functional capacity and limitation in activities of daily living, which impact health-related quality-of-life six months after hospital discharge.

Keywords: COVID-19; Physical Functional Performance; Activities of Daily Living; Health-related quality-of-life;

Lista de Ilustrações

Figura 1: Sintomas desenvolvidos na evolução da COVID-19	22
Figura 2: Tórax característico de pneumonia por COVID-19	23
Figura 3: Patogênese da disfunção muscular pós COVID-19	31
Figura 4: Hiperinflamação, dano mitocondrial e miopatia em pacientes pós-COVID-19	32
Figura 5: Procedimento de realização do AVD Glittre	47
Figura 6: Contorno de Poder	49
Figura 7: Curva da potência por tamanho de efeito	49
Figura 8: Fluxograma do estudo.....	54
Figura 9: Comparativos das medianas da DTC6min após 6 meses da alta hospitalar entre pacientes mantidos em ventilação espontânea e ventilados mecanicamente .	57
Figura 10: Comparativos do tempo de execução do AVD Glittre após 6 meses da alta hospitalar entre pacientes mantidos em ventilação espontânea e ventilados mecanicamente	58
Figura 11: Comparativos da dinamometria de preensão palmar do membro superior dominante (MSd) após 6 meses da alta hospitalar entre pacientes mantidos em ventilação espontânea e ventilados mecanicamente	58
Figura 12: Distribuição da Mediana da DTC6min e do tempo de AVD Glittre após 6 meses da alta hospitalar entre os pacientes mantidos em ventilação espontânea e os pacientes ventilados mecanicamente.....	59
Figura 13: Distribuição da Mediana entre a Dinamometria do MSd e o Teste de AVD Glittre após 6 meses da alta hospitalar entre os pacientes mantidos em ventilação espontânea e os pacientes ventilados mecanicamente	59
Figura 14: Curva ROC do modelo contendo os preditores (em conjunto) ventilação mecânica invasiva, diabetes, e tempo de internação	62
Figura 15: Curva ROC do modelo de predição para limitação das atividades de vida diária (AVD) contendo (em conjunto) os preditores ventilação mecânica invasiva, e diabetes.....	63

Lista de Tabelas

Tabela 1: Análise de poder.....	48
Tabela 2: Poder por tamanho de efeito	48
Tabela 3: Característica demográfica da amostra.....	55
Tabela 4: Prevalência de limitação funcional entre pacientes que necessitaram ou não de suporte ventilatório	56
Tabela 5: Análise comparativa da capacidade funcional entre os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica durante a internação ou não.	57
Tabela 6: Comparação qualidade de vida relacionada a saúde (QRVS) e a QRVS apenas no domínio função física do questionário Short-Form-36 (SF-36), após 6 meses da alta hospitalar, entre os pacientes que necessitaram de VMI ou não.	60
Tabela 7: Matriz de correlação entre limitação da capacidade funcional, atividades de diária após 6 meses de alta hospitalar e as características da internação.....	61
Tabela 8: Modelo de predição da persistência da limitação funcional.....	61
Tabela 9: Modelo de predição da persistência da limitação para as atividades de vida diária	63

Lista de Abreviaturas e Siglas

ABVD	Atividades Básicas Vida de Diária
ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina dois
AIVD	Atividades Instrumentais de Vida Diária
ASHT	American Society of Hand Therapists
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividades de Vida Diária
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DTC6min	Distância do Teste de Caminhada dos seis minutos
FC	Frequência Cardíaca
FPM	Força de Preensão Manual
MSd	Membro Superior Dominante
FR	Frequência Respiratória
MRC	Medical Research Council
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Teste Molecular da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
SARA	Síndrome da Angustia Respiratória Aguda
SARS/	Severe Acute Respiratory Syndrome/ Síndrome Respiratória Aguda
SRAG	Grave
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMPRSS2	Protease Transmembrana Serina dois
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

WHO

World Health Organization

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	VI
RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	X
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XII

PARTE I – PROJETO DE PESQUISA	16
--------------------------------------	-----------

CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA	17
1.1 INTRODUÇÃO	17
1.2 COVID-19	18
1.2.1 ETIOLOGIA, PATOGENESE E EPIDEMIOLOGIA	18
1.2.2 DIAGNÓSTICO	19
1.2.3 QUADRO CLÍNICO	20
1.2.3.1 PNEUMONIA	22
1.2.3.2 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE POR EVOLUÇÃO DA COVID-19 (SRAG)	23
1.2.4 CONSEQUÊNCIAS FUNCIONAIS PÓS-COVID-19	24
1.2.4.1 COMO EXPLICAR OS DÉFICITS FUNCIONAIS DO PÓS-COVID-19?	26
1.2.4.2 TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO PÓS-COVID-19	28
1.2.4.3 DISFUNÇÃO MUSCULAR PÓS-COVID-19	30
1.2.4.4 ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA PÓS-COVID-19	33
1.2.4.5 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	35
1.3 JUSTIFICATIVAS	36
1.3.4 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	37
1.3.5 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	37
1.3.6 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	38
1.4 OBJETIVOS	39
1.4.4 PRIMÁRIO/GERAL	39
1.4.5 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS	39
1.5 HIPÓTESES	39
CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS	41
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	41
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	41
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	41
2.3 AMOSTRA	42
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	42
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	42
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	42
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	43
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	43
2.4.1.1 ANAMNESE E EXAME FÍSICO	43
2.4.1.2 OXIMETRIA DE PULSO	43
2.4.1.3 DINAMOMETRIA DE PREENSÃO PALMAR	44

2.4.1.4	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	44
2.4.1.5	TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS	45
2.4.1.6	TESTE AVD GLITTRE	46
2.5	DESFECHOS	47
2.5.1	DESFECHO PRIMÁRIO	47
2.5.2	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	47
2.6	ANÁLISE DOS DADOS	47
2.6.1	TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	47
2.6.2	VARIÁVEIS DE CONTROLE	50
2.6.3	VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO	50
2.6.4	VARIÁVEIS DE CONFUSÃO	50
2.6.5	PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
2.6.6	DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	51
CAPÍTULO 3 RESULTADOS		53
3.1	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	53
3.2	AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA LIMITAÇÃO FUNCIONAL	55
3.3	ANÁLISE COMPARATIVA DA CAPACIDADE FUNCIONAL ENTRE OS GRUPOS	56
3.4	ANÁLISE COMPARATIVA DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE (QVRS)	60
3.5	AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE A LIMITAÇÃO FUNCIONAL, LIMITAÇÃO PARA AS AVD, QVRS E AS CARACTERÍSTICAS DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR	60
CAPÍTULO 4 DISCUSSÃO		64
CONSIDERAÇÕES FINAIS		70
PERSPECTIVAS PARA PESQUISA		70
REFERÊNCIAS		71
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO		84
APÊNDICE 2 – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM		87
ANEXO 1 – CHECKLIST ÉTICO PRELIMINAR (CEPLIST)		88
ANEXO 2 – DECLARAÇÃO DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE		91
ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA		92
PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL		96
CONTEXTUALIZAÇÃO DA PRODUÇÃO		97
DISSEMINAÇÃO DA PRODUÇÃO		98
MANUSCRITO(S) PARA SUBMISSÃO		99
5.1	AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL, DAS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA E DA QUALIDADE DE VIDA APÓS 6 MESES DA ALTA HOSPITALAR PARA TRATAMENTO DA COVID-19	100
5.1.1	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO MANUSCRITO PARA SUBMISSÃO #1	100

PARTE I – PROJETO DE PESQUISA

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Introdução

A COVID-19 é descrita como sendo uma doença respiratória grave, a qual acomete principalmente as vias respiratórias inferiores, desencadeando pneumonia e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Em aproximadamente 81% dos casos, o curso da doença pode variar de quadro leve a moderado e em 14% de moderado a grave (MACHADO *et al.*, 2020; RAGHU; WILSON, 2020). Em torno de 5%, apresentam condições clínicas críticas aliadas a outras complicações sistêmicas, como o comprometimento $\geq 50\%$ do parênquima pulmonar, o qual pode ser evidenciado na tomografia computadorizada (TC) de Tórax (INCIARDI *et al.*, 2020; SULEYMAN *et al.*, 2020).

Estudos têm demonstrado que a COVID-19, deixa para trás manifestações sistêmicas e sequelas funcionais persistentes a curto e a longo prazos nos indivíduos acometidos, principalmente na sua forma mais grave (MCFANN *et al.*, 2021; RAVEENDRAN; JAYADEVAN; SASHIDHARAN, 2021; SHI *et al.*, 2020). O conjunto de sintomas persistentes após quatro semanas do início do quadro viral, na ausência de replicação viral após 3 semanas de condições clínicas é descrito como Síndrome Pós-COVID-19 (AHMED *et al.*, 2020; CHIPPA; ALEEM; ANJUM, 2021). A literatura traz como principais sintomas persistentes: a dispneia, fadiga, mialgia e fraqueza muscular (AHMED *et al.*, 2020; CHIPPA; ALEEM; ANJUM, 2021; CRISPO *et al.*, 2021; RASS *et al.*, 2021; TOWNSEND *et al.*, 2020). Sintomas estes que podem ser agravados quando levado em consideração o tempo de hospitalização destes indivíduos (CLAFLIN *et al.*, 2021; RASS *et al.*, 2021; XIONG *et al.*, 2021).

Por fim, as morbidades adquiridas no processo de infecção por SARS-Cov-2 associadas às medidas de internação e terapêuticas utilizadas para implementar o suporte a vida podem estar intimamente ligados a redução da capacidade funcional, limitação para AVD e na qualidade de vida destes indivíduos (AHMED *et al.*, 2020; GREVE *et al.*, 2020; MCFANN *et al.*, 2021; PAHO/WHO, 2020; RAVEENDRAN; JAYADEVAN; SASHIDHARAN, 2021). Nesse contexto, surge o objetivo do trabalho

em avaliar os impactos funcionais, nas AVD e na qualidade de vida em pacientes hospitalizados por evolução da COVID-19 após 6 meses da alta hospitalar.

1.2 COVID-19

As primeiras notícias do surgimento de um novo vírus oriundas da cidade Wuhan, província de Hubei na China, iniciaram ao final de dezembro de 2019. O Centro de Controle de Doenças da China comunicou a Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a constatação de vários casos de pneumonia de etiologia desconhecida (CHENG *et al.*, 2020; NETO *et al.*, 2021; WEINBERGER *et al.*, 2020). Nos dias seguintes, ocorre a identificação de um vírus ligado a família *Coronaviridae*. Este, encontrado em uma amostra de swab de orofaringe colhida de um paciente apresentando sintomas semelhantes aos observados no acometimento pelo coronavírus SARS-CoV e MERS-CoV, causadores, respectivamente, da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (GEBERHIWOT; MADATHIL; GAUTAM, 2020; MILLAR *et al.*, 2020); KARAGIANNIDIS *et al.* 2020). O novo coronavírus recebe o nome de SARS-CoV-2 e a doença por ele decorrente de “*Coronavirus disease 2019*” (COVID-19) (CHENG *et al.*, 2020; WEINBERGER *et al.*, 2020). Por fim, em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declara a pandemia por COVID-19, onde já haviam mais de 118 mil casos de pessoas infectadas pelo mundo e 4291 mortes.

O curso da doença pode variar de quadros leves, aproximadamente 81% e de moderada a grave em 14% dos casos (MACHADO *et al.*, 2020; RAGHU; WILSON, 2020). Em torno de 5%, apresentam condições clínicas críticas aliadas a outras complicações sistêmicas, como o comprometimento $\geq 50\%$ do parênquima pulmonar evidenciado na TC de Tórax (INCIARDI *et al.*, 2020; SULEYMAN *et al.*, 2020). Finalmente, as morbidades adquiridas no processo causam impactos importantes nas capacidades funcionais e cognitivas dos indivíduos recuperados (PAHO/WHO, 2020).

1.2.1 Etiologia, Patogênese e Epidemiologia

O agente etiológico da COVID-19 é o SARS-CoV-2. Este compõe a família dos coronavírus descritos primariamente 1965 devido ao seu perfil microscópico, com estrutura similar a uma coroa. Existem sete coronavírus humanos identificados na

atualidade, sendo eles: HCoV-229E e HCoV-NL63, do gênero Alfacoronavírus e HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, do gênero Betacoronavírus. O coronavírus SARS-CoV-2, responsável pela COVID-19, pertence à ordem *Nidovirales* e à família *Coronaviridae* (CESPEDES; SOUZA, 2020a; ZACHARIAH *et al.*, 2020).

A patogênese da COVID-19 ainda não está totalmente esclarecida, contudo, entende-se que para entrar na célula, a proteína S do envelope viral fixa-se no receptor da carboxipeptidase da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (SANTOS; FINATTI, 2020; ZOUFALY *et al.*, 2020). Em sequência para resultar na replicação viral, o material genético do vírus é endocitado, logo após ao fundir-se com a membrana celular dando início a conversão do RNA em DNA através de transcrição reversa (TOMAZINI *et al.*, 2020).

A transmissão do vírus ocorre via mucosas do corpo humano, principalmente pelas vias aéreas, por meio do contato próximo de indivíduo para indivíduo. O principal meio de contaminação se dá através de gotículas respiratórias ao falar, espirrar ou tossir (CESPEDES; SOUZA, 2020a; CHENG *et al.*, 2020).

Ao falar-se do período de incubação do vírus SARS-CoV-2, atenta-se que o mesmo poder ser consideravelmente longo, tendo como média entre 5 e 6 dias. Alguns autores apontam que em 95% dos casos a incubação ocorre em 5,1 dias, e 97,5% dos indivíduos infectados desenvolvem os sintomas da COVID-19 em torno dos 11,5 dias (MILLAR *et al.*, 2020; PUNTMANN *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020). Apenas 1%, a cada dez mil casos, desenvolvem sintomas depois de 14 dias. Consequentemente, o longo período de incubação, o retardo da manifestação dos sintomas são fatores determinantes para explicar a alta taxa de transmissão da COVID-19 (GRASSELLI *et al.*, 2020).

1.2.2 Diagnóstico

A detecção do RNA viral através de um teste molecular da Reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) continua sendo o meio de diagnóstico padrão ouro. Conforme descrito pela OMS é realizado por meio de coletas de amostras respiratórias, como esfregaço nasofaríngeo ou aspirado brônquico. Este teste apresenta alta sensibilidade (capacidade de identificar indivíduos com a doença) e especificidade (capacidade de identificar indivíduos sem a doença) (BÖGER *et al.*,

2020; CESPEDES; SOUZA, 2020a, 2020b; PUJADAS *et al.*, 2020; SURKOVA; NIKOLAYEVSKYY; DROBNIEWSKI, 2020). A OMS preconiza que o teste RT-PCR dever ser realizado entre o período do terceiro e sétimo dia da manifestação dos sintomas e/ou suspeita da doença visando obter-se o máximo de precisão nos resultados. Contudo, o tempo longo de incubação do vírus e/ou quantidade insuficiente de genoma viral podem favorecer resultados falsos negativos (SURKOVA; NIKOLAYEVSKYY; DROBNIEWSKI, 2020).

Os testes sorológicos de detecção de anticorpos constituem outra possibilidade usada para identificar a presença da COVID-19. Estes, por sua vez, trabalham com respostas a infecção viral, como por exemplo, a produção de IgG nos indivíduos acometidos (PALLETT *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020). São de fácil realização, simples e rápidos o que os torna opção para grandes grupos que necessitam de resposta rápida e de baixo custo (THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE, 2020). No entanto, possui em torno de 30% a 40% de possibilidade para falso negativo, além disso, para otimização dos resultados, os indivíduos devem apresentar sintomas, logo, não recomendado para realização em indivíduos assintomáticos (BATISTA; DIÓGENES; FILHO, 2020; BÖGER *et al.*, 2020; CHAVES, 2013; PALLETT *et al.*, 2020; TEICH *et al.*, 2020).

Por último, os exames de imagem também podem auxiliar no diagnóstico. Entre eles destaca-se a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, que permite achados característicos tais como: opacidade bilateral irregular em aspecto de vidro fosco ou consolidação nas áreas periféricas dos pulmões com espessamento septal e vascular interlobular (CHUA *et al.*, 2020; HAMMER *et al.*, 2020; POLISTINA *et al.*, 2020; TEICH *et al.*, 2020). Finalmente, apesar dos achados sofrerem mudança com a evolução da doença, compatíveis com outras formas de pneumonia, a TC possui boa aplicabilidade e seu processo rápido de digitalização a torna uma opção valiosa no complemento diagnóstico em pacientes com suspeita de COVID-19 (BÖGER *et al.*, 2020; HAMMER *et al.*, 2020; PEGADO *et al.*, 2020).

1.2.3 Quadro Clínico

Na COVID-19, em torno de 81% dos indivíduos, desenvolvem doença leve ou moderada, 14 % evoluem para sintomas graves e necessitarão de internação hospitalar, sendo 5% dos pacientes que necessitarão de tratamento em Unidade de

Terapia Intensiva (UTI) (Figura 1). Na primeira semana a sintomatologia está relacionada com a disseminação do vírus no organismo e é semelhante à de resfriados comuns (SANTOS; FINATTI, 2020). Os principais sintomas englobam coriza, congestão nasal, febre, tosse e expectoração. Pode ocorrer ainda, cefaleia, taquipnéia e mialgia ou fadiga (EL MOHEB *et al.*, 2020; PEGADO *et al.*, 2020).

A fase seguinte está relacionada com a atividade hiperinflamatória, geralmente, ocorre a partir do sétimo dia, alterando o status da doença para moderado a grave. Nesse estágio observam-se a persistência dos sintomas iniciais, onde os indivíduos apresentam febre prolongada, astenia, dispneia, taquicardia, cianose, hemoptise, hipotensão e angina (GEBERHIWOT; MADATHIL; GAUTAM, 2020; MERKLER *et al.*, 2020; TEICH *et al.*, 2020). Nesse contexto, em aproximadamente 20% dos casos, observam-se também a presença de sintomas gastrointestinais (náusea, vômito e diarreia), sintomas neurológicos (ageusia, digeusia, AVC, ataxia, convulsões, etc.) e manifestações cutâneas (rash eritematoso, urticária e lesões papulo-vesiculares) (EL MOHEB *et al.*, 2020). Diminuição dos níveis de albumina, elevação da proteína C reativa e aumento da lactato desidrogenase podem ser verificados nos testes laboratoriais, enquanto que nos exames de imagem, pneumonia bilateral é o principal achado (CESPEDES; SOUZA, 2020a; TEICH *et al.*, 2020). Por fim, ao decorrer do décimo dia da doença, os indivíduos acabam por necessitar de hospitalização para tratamento e uso de oxigenioterapia suplementar (IOANNOU *et al.*, 2020).

Os indivíduos que atingem o quadro mais severo, aproximadamente 5%, desenvolvem complicações sistêmicas. Segundo a literatura, essas complicações podem ser: quadro grave de pneumonia, insuficiência respiratória progressiva por dano alveolar, SARA, insuficiência renal aguda, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, sepse e choque séptico, eventos tromboembólicos, infecções bacterianas ou fúngicas, insuficiência de múltiplos órgãos, persistência da hipertermia, diminuição da contagem de linfócitos e leucócitos (MERKLER *et al.*, 2020; PUNTMANN *et al.*, 2020).

Figura 1: Sintomas desenvolvidos na evolução da COVID-19

Doença Leve a Moderada (81%)	Infecção viral do trato respiratório superior pode apresentar sintomas inespecíficos como febre, fadiga, tosse, mal-estar, dores musculares, dispneia, congestão nasal ou dor de cabeça.
Doença Moderada a Grave (14%)	A pneumonia grave é o diagnóstico mais comum com febre alta; falta de ar >30 respirações/min; desconforto respiratório grave ou SpO2 <93% em ar ambiente.
Doença Grave a Crítica (UTI) (5%)	Síndrome respiratória aguda grave: apresentando opacidades bilaterais, não totalmente explicadas por sobrecarga de volume, colapso lobar ou pulmonar. Insuficiência respiratória não explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica

FONTE: PEGADO et al., 2020 (modificada)

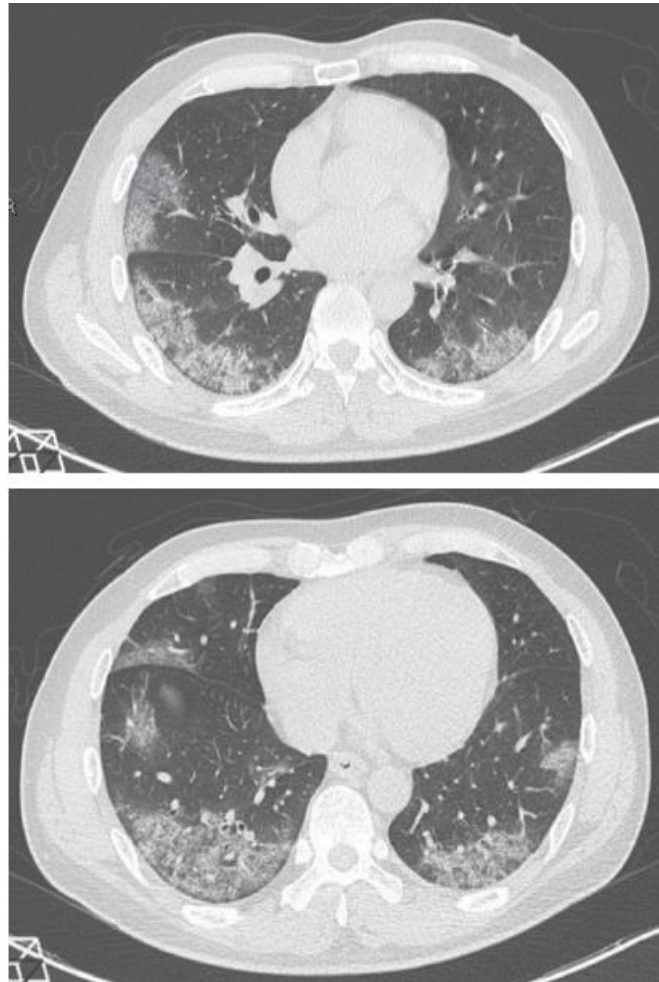
1.2.3.1 Pneumonia

A pneumonia pode ser caracterizada por uma inflamação pulmonar, onde ocorre a presença de líquido nos alvéolos pulmonares. Na pneumonia ocorre uma resistência nas vias aéreas e nos movimentos inspiratórios devido ao acúmulo de secreções, o qual contribui ainda, para aumento de sintomas como febre, dispneia, taquipnéia, tosse, angina e dessaturação de O₂ (CHAVES, 2013).

Nos exames de imagem, a maior parte dos estudos publicados, destaca a TC com achados mais relevantes (figura 2). Conforme citado anteriormente, a pneumonia por COVID-19 é observada na TC apresentando predomínio de alterações alveolares, com acometimento de 50% ou superior do tecido pulmonar total (CHUA *et al.*, 2020). Araujo-Filho *et al.* (2020) destaca que os principais achados são opacidade no aspecto de vidro fosco, consolidações focais acompanhadas de opacidades mistas, entre elas com halo invertido (área arredondada opaca envolta por um anel de consolidação), acometimento multifocal e bilateral com maior distribuição periférica, seguida de predominância nos campos pulmonares médios, inferiores e posteriores. O autor relata também que nos indivíduos em estágio mais avançado da doença, pode ser observado que as alterações alveolares estão sobrepostas por espessamento septal e alterações reticulares, as quais, refletem acometimento intersticial concomitante. Por

fim, cicatrizes fibróticas pulmonares incipientes também podem ser observados no estágio mais avançado da doença (CHUA *et al.*, 2020; TEICH *et al.*, 2020).

Figura 2: Tórax característico de pneumonia por COVID-19



FONTE: ARAUJO-FILHO *et al.*, 2020

1.2.3.2 Síndrome respiratória aguda grave por evolução da COVID-19 (SRAG)

A *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) foi uma das causas mais frequentes de internação hospitalar nos pacientes acometidos pela COVID-19. A definição do quadro de SRAG é caracterizada por febre superior a 38°, tosse, dispneia, aumento da frequência respiratória (>25 respirações/minuto), podendo apresentar também hipotensão e até mesmo, sinais e sintomas gastrointestinais.

A tempestade inflamatória agrava o dano alveolar difuso, resultando em edema intersticial(inicialmente) por alteração da permeabilidade do capilar pulmonar. O processo inflamatório estimula o recrutamento neutrofílico e linfocitário, ampliando liberação de citocinas pró – inflamatórias como IL-1, TNF – alfa, IL-6. Esta ampliação da resposta inflamatória desencadeia liberação de leucotrienos, oxidantes, ativação plaquetária e proteases. Ware e colaboradores em 2020, descreveram que essas substâncias provocam lesão do endotélio capilar e do epitélio alveolar, logo, as barreiras entre capilares e espaços aéreos são quebradas. Em consequência, ocorre a inundação dos espaços aéreos e do interstício por líquido edematoso, proteínas e outros detritos celulares culminando na solução de continuidade do surfactante, aumento da tensão superficial, colapso dos espaços aéreos distais e redução da complacência pulmonar. Este mecanismo fisiopatológico também é agravado por concomitância dos distúrbios da coagulação, que culminam em coagulação intravascular disseminada (CIVD), trombose microvascular pulmonar acompanhada de grave desequilíbrio da relação ventilação-perfusão. Finalmente, de modo geral, as consequências deixadas no organismo dos indivíduos “recuperados”, podem ocasionar em especial nestes pacientes (SRAG), disfunções respiratórias persistentes, acompanhados de déficits importantes da capacidade funcional com suspeição de que estes mecanismos podem prolongar os sintomas pós-COVID-19 (ALMEIDA, 2018; DORNELES, 2018).

1.2.4 Consequências Funcionais pós-COVID-19

Segundo o Sistema de Vigilância do Ministério da Saúde a taxa de sobrevivência dos indivíduos que passaram pela forma mais grave da COVID-19 era de aproximadamente 50% no início da pandemia. Embora haja poucos estudos divulgados sobre as sequelas deixadas pelo SARS-CoV-2 no organismo, já é sabido que a doença deixa rastros em muitos sistemas. Estudos expõem que o processo fisiopatológico da doença provém de uma resposta inflamatória que atinge principalmente o sistema respiratório (JUÁREZ-BELAÚNDE *et al.*, 2020; RASS *et al.*, 2021). Contudo, estes mesmos estudos relatam a insurgência de sequelas em vários outros sistemas do organismo.

A COVID-19, bem como suas antecessoras SARS-CoV e MERS-Cov, demonstra sequelas radiológicas e funcionais em curto e a longo prazo (AHMED *et*

al., 2020; CHIPPA; ALEEM; ANJUM, 2021; CLAFLIN *et al.*, 2021). Fato devido aos patógenos causadores da COVID-19 e das outras formas de SARS pertencerem à mesma família de coronavírus e, portanto, desencadeiam características clínicas semelhantes (CHIPPA; ALEEM; ANJUM, 2021; CRISPO *et al.*, 2021). A literatura traz distúrbios respiratórios, fadiga e déficits da capacidade funcional como sendo os principais sintomas persistentes após a alta hospitalar (CHEN *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2021b; RAVEENDRAN; JAYADEVAN; SASHIDHARAN, 2021; ZHANG *et al.*, 2021). Este conjunto de sintomas clínicos foram descritos como Síndrome pós-COVID-19 (CHIPPA; ALEEM; ANJUM, 2021). Nesse contexto, a síndrome pós-COVID-19 pode ser caracterizada em Pós-Aguda e Covid Longa ou Síndrome pós-Covid Persistente (PPCS) (AHMED *et al.*, 2020; CHIPPA; ALEEM; ANJUM, 2021). Sendo a primeira descrita como a persistência dos sintomas clínicos até 30 dias após o início dos mesmos e a segunda, por tempo indeterminado além deste período com ausência de replicação viral posterior a 21 dias (CHIPPA; ALEEM; ANJUM, 2021; CRISPO *et al.*, 2021; RASS *et al.*, 2021; RAVEENDRAN; JAYADEVAN; SASHIDHARAN, 2021; RUBIN, 2020; TOWNSEND *et al.*, 2020).

As condições clínicas da Covid longa são, no momento, a grande preocupação da medicina, que além da persistência dos sintomas da fase aguda traz consigo também efeitos multiorgânicos e os efeitos do tratamento ou hospitalização (CHIPPA; ALEEM; ANJUM, 2021). Dentro dos efeitos multiorgânicos encontram-se manifestações clínicas persistentes sobre sistemas e órgãos cardiovasculares, renais, neuromusculares e principalmente respiratórios (CHIPPA; ALEEM; ANJUM, 2021; CRISPO *et al.*, 2021; KIM *et al.*, 2021; XIONG *et al.*, 2021). Em relação aos efeitos do tratamento ou hospitalização por SARS-CoV-2 abrangem condições da síndrome de cuidado pós-intensivos (PICS) (CHEN, LI, *et al.*, 2021, HUANG, YAO, *et al.*, 2021). Conforme descrito pela OMS, a probabilidade aumenta nos indivíduos que foram submetidos a longos períodos de permanência em UTI. Em consequência as morbidades adquiridas no processo resultam em déficits da função respiratória, fraqueza e perda de massa muscular, fadiga extrema, e assim, déficits consideráveis da capacidade funcional e qualidade de vida destes indivíduos (AHMED *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021; GREVE *et al.*, 2020; PAHO/WHO, 2020; ZHANG *et al.*, 2021)

1.2.4.1 Como explicar os déficits funcionais do pós-COVID-19?

Vários estudos estão emergindo em torno das sequelas deixadas no aparelho respiratório após infecção pelo SARS-CoV-2. As sequelas podem variar nos indivíduos que apresentaram quadros leve, moderado ou grave (HADAYA; BENHARASH, 2020). Diante disso, mais complicações funcionais são evidenciadas em cada perfil de gravidade da COVID-19 a cada novo estudo emergente.

As anormalidades epiteliais, intersticiais e vasculares pulmonares são as principais consequências deixadas pela passagem da COVID-19. As manifestações podem resultar de qualquer estágio, sendo evidenciada com maior frequência nos casos da forma mais grave da doença. O dano pulmonar causado pela infecção da SARS-CoV-2 na fase aguda, leva a edema, liberação alveolar de células epiteliais e deposição de material hialino nas membranas alveolares (ZOUFALY *et al.*, 2020). Ao decorrer da 2ª e 4ª semanas os pulmões apresentam sinais de fibrose, onde ocorre deposição de fibrina, infiltração de células inflamatórias e fibroblastos adjacentes as células do epitélio nos espaços alveolares (HULL; LLOYD; COOPER, 2020). Durante a 6ª a 8ª semana, o tecido pulmonar se torna fibrótico, além disso, lesões bilaterais também podem ser observadas (RAGHU; WILSON, 2020). Nesse contexto, deve ser aprofundada a possibilidade de indivíduos, após alta hospitalar, apresentarem anormalidades restritivas como, capacidade de difusão reduzida e obstrução de pequenas vias aéreas.

A literatura traz que em torno de 87,4% dos pacientes recuperados da COVID-19 apresentaram persistência de ao menos um sintoma após quatro semanas de alta hospitalar, sendo principalmente dispneia e fadiga (CHEN, LI, *et al.*, 2021, CRISPO, BIMONTE, *et al.*, 2021, HUANG, HUANG, *et al.*, 2021, HUANG, YAO, *et al.*, 2021). Poucos trabalhos avaliaram a persistência de sintomas em períodos maiores do que 12 semanas. Outros relatos dizem que ao realizar acompanhamento de pacientes que apresentaram a forma mais grave da COVID-19, mesmo após seis semanas de alta hospitalar os sintomas de dispneia, fadiga e fraqueza muscular foram observados (AHMED *et al.*, 2020; CORTINOVIS; PERICO; REMUZZI, 2021; MCFANN *et al.*, 2021). Por fim, ao considerar uma média de três meses após alta hospitalar, encontra-se uma taxa de 67,3% de prevalência de sintomas respiratórios e declínio físico como principais sequelas pós infecção por SARS-Cov-2 (MCFANN *et al.*, 2021)

Outra condição muito importante e que vem sendo observada no tratamento dos pacientes com síndrome pós-COVID-19 é a condição musculoesquelética. Como é sabido a condição de inatividade física, ocasionada pela hospitalização ou mesmo isolamento social, podem impactar significativamente na homeostase muscular (GREVE *et al.*, 2020). Em relação as condições musculoesqueléticas, pode-se perceber que a fadiga muscular, déficit de força e massa muscular acompanhados de mialgia seguem como relatos mais comuns entre os profissionais da saúde que estão atuando na reabilitação dos pacientes hospitalizados por COVID-19 (TOWNSEND *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2021). Este processo envolve várias condições a que os indivíduos ficam expostos, como o processo inflamatório, imobilidade, nutrição insuficiente e administração de corticosteroides (CARSANA *et al.*, 2020; GREVE *et al.*, 2020; RASS *et al.*, 2021).

Danos ao tecido muscular também podem ser evidenciados devido a toxidade causada pelos vírus circulante. Esse dano se dá através da expansão de células T ou citocinas pró-inflamatórias, juntamente com lesão das fibras musculares conduzida por macrófagos (RASS *et al.*, 2021). Isso porquê o vírus se infiltra no tecido muscular por meio do receptor ACE2 (CESPEDES; SOUZA, 2020a; RASS *et al.*, 2021; ZOUFALY *et al.*, 2020).

Os indivíduos que passaram por longos períodos na UTI, evoluem com sintomas concomitantes compatíveis com a síndrome pós – terapia intensiva, estando associado ao uso de bloqueadores neuromusculares, sedativos e analgésicos opioides, corticosteroides, quadros de sepse e por fim culminam em imobilidade. A falta de exposição a descargas mecânicas desencadeia uma resposta adaptativa, síntese diminuída de proteínas, aumento de degradação e apoptose de células musculares (GREVE *et al.*, 2020; SCORDO; RICHMOND; MUNRO, 2021). Condição na qual, há perda da homeostase na renovação do tecido muscular, acelerando o processo de hipotrofia e perda da força muscular (NUNES *et al.*, 2020).

Um estudo descreve que na primeira semana de hospitalização pode ocorrer uma perda de até 20% da massa muscular da coxa em indivíduos acometidos por COVID-19 em UTI (GREVE *et al.*, 2020). O estudo descreve ainda que, uma semana acamado pode gerar uma redução de 30% na força muscular, seguido de uma perda adicional de 20% a cada semana seguinte. Outro estudo apontou que 53% dos pacientes pós-COVID-19, mesmo após oito semanas da alta hospitalar, ainda

apresentavam persistência dos sintomas de fadiga e fraqueza muscular (RASS *et al.*, 2021)

Diante disso, conclui-se que as sequelas no sistema respiratório, aliados aos danos causados no sistema musculoesquelético são condições clínicas de grande relevância observada nos pacientes pós-COVID-19 impactando diretamente na capacidade funcional, realização das atividades diárias e por fim na qualidade de vida destes indivíduos (CLAFLIN *et al.*, 2021; CORRÊA *et al.*, 2011; NUNES *et al.*, 2020)

1.2.4.2 Tolerância ao exercício pós-COVID-19

A COVID-19 longa ou síndrome pós-COVID-19 é definida pela persistência de sintomas após quatro semanas do início do quadro viral, na ausência de replicação viral após 3 semanas. (NALBANDIAN *et al.*, 2021). Diversos estudos apontaram que em torno de 60-70% dos pacientes relatam persistência de sintomas por semanas a meses após o quadro agudo, sendo os principais: fadiga/fraqueza muscular, dispneia, depressão/ansiedade, alterações do sono e cognitivas. Não sabemos ainda porque uma parcela dos pacientes persiste com sintomas crônicos e porque a cronificação dos sintomas não necessariamente se correlaciona com a gravidade da infecção aguda. (RINALDO *et al.*, 2021b). As principais hipóteses estão relacionadas à própria toxicidade viral, alterações no sistema imune e da resposta inflamatória sistêmica, lesão endotelial e injúria microvascular e/ou microtrombos, proliferação de fibroblastos decorrente do dano alveolar difuso, além de lesões relacionadas à ventilação mecânica, uso de medicações (corticoides, bloqueadores neuromusculares, etc.), internação prolongada com imobilidade e a síndrome de stress pós-traumático.

Frente a este cenário de cronificação dos sintomas, seria esperado, do ponto de vista fisiopatológico, impacto na tolerância ao exercício com redução da capacidade aeróbica. Em alguns poucos estudos com teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em COVID-19 publicados até o momento, foi sugerido inicialmente que a intolerância ao exercício seria decorrente do descondicionamento físico. (RINALDO *et al.*, 2021a). Este descondicionamento pode ser definido como a perda de aptidão física devido à incapacidade de manter um nível ideal de atividade física ou treinamento. A inatividade por qualquer motivo pode levar ao descondicionamento.

Quando falamos em avaliação de mecanismos de intolerância ao exercício é importante definirmos se a limitação ao esforço é de origem cardiocirculatória central ou periférica, e/ou se há uma limitação ventilatória ou de trocas gasosas isolada ou associada. A limitação da tolerância ao exercício de origem cardiocirculatória central, por exemplo, pode ocorrer mesmo na presença de exames cardiológicos de repouso normais, e pode estar relacionada à baixa oferta de O₂. Levando-se em consideração a hipotética presença de lesão endotelial/microvascular pulmonar na fase aguda da infecção por COVID-19, a limitação ao esforço de origem cardiovascular central na síndrome pós-COVID-19 poderia ser decorrente de lesão inflamatória crônica do coração ou do interstício pulmonar ou de lesão microvascular pulmonar (BARATTO *et al.*, 2021).

Do ponto de vista periférico, a intolerância ao exercício pode ser decorrente de disfunção estrutural muscular periférica, de comprometimento da utilização periférica de O₂ ou da redução da extração periférica de O₂ por injúria mitocondrial, com consequente impacto negativo na gênese de ATP. Nesse contexto, a literatura traz que os pacientes pós-COVID-19 na alta hospitalar apresentavam maior débito cardíaco (DC) em repouso, menor conteúdo arterial de O₂ (transporte de O₂ reduzido) e uma menor diferença arteriovenosa de O₂ em relação a controles saudáveis, mas com taxa de extração semelhante (BARATTO *et al.*, 2021). Ao avaliar pacientes com sintomas persistentes após infecção por COVID-19, Singh *et al.* (2022) elegantemente demonstraram, por meio de TECP invasivo, que a oferta de O₂ encontrava-se normal e associada a uma redução na taxa de extração periférica de O₂ e elevação da saturação venosa mista de O₂ em relação aos controles, resultando em um VO₂ pico reduzido e indicando uma menor oferta difusiva de O₂ para as mitocôndrias. Neste estudo, nenhum paciente apresentou limitação cardiocirculatória central (SINGH *et al.*, 2022). Corroborando o fato de o comprometimento muscular periférico ocorrer por dano estrutural, por disfunção da respiração celular mitocondrial, e não por descondicionalamento muscular periférico, pura e simplesmente.

1.2.4.3 Disfunção muscular pós-COVID-19

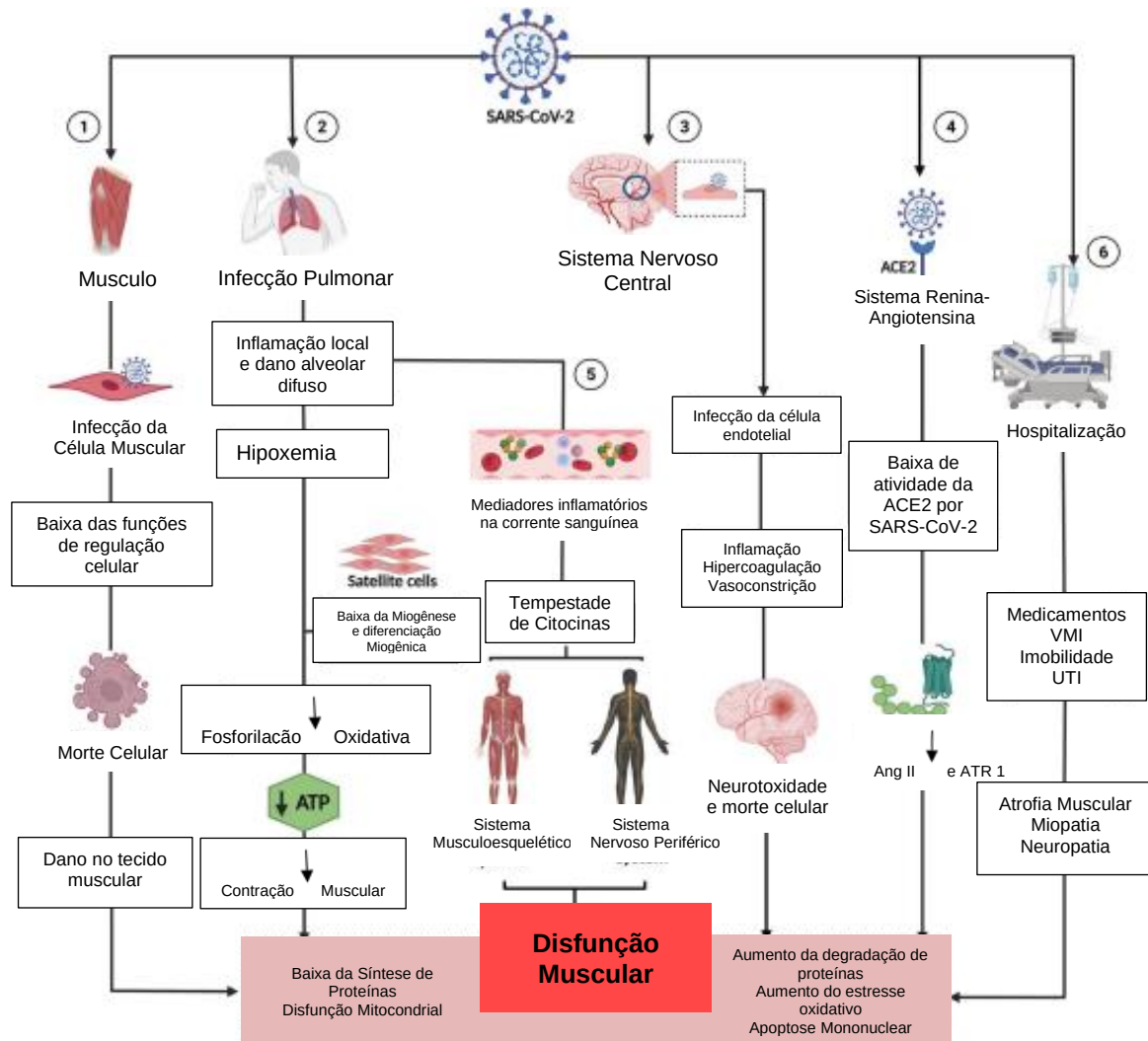
Na evolução pós-COVID-19, o envolvimento do sistema musculoesquelético tem sido evidenciado pela persistência de sintomas como fadiga, fraqueza muscular, mialgia e um declínio no desempenho físico e funcional (HALPIN *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2021b; JACOBS *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2021).

Danos nas células musculares e o estado hiperinflamatório, hipoxemia, dano mitocondrial também pode contribuir para a persistência dos sintomas. Além disso, a ocorrência de complicações cerebrovasculares, efeitos negativos da hospitalização incluindo o uso prolongado de bloqueadores neuromusculares, sedoanalgesia, incidência de delirium, uso de corticosteroides, síndrome do imobilismo e fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva (UTI), agravam as sequelas musculares. (HASAN *et al.*, 2021; SARZANI *et al.*, 2022).

Esses mecanismos patológicos provavelmente estabelecem uma disfunção muscular persistente, iniciada na fase aguda da doença e caracterizada principalmente pela redução da síntese proteica muscular, resultando em diminuição da massa muscular associada a um estado de fragilidade, levando à perda da autonomia e funcionalidade nas atividades de vida diária dos pacientes pós-COVID-19 (CARFÌ; BERNABEI; LANDI, 2020).

Compreender a patogênese da disfunção muscular na COVID-19 de longa duração certamente pode subsidiar novos estudos e protocolos de manejo muscular em pacientes com sequelas associadas à COVID-19. A infecção pelo SARS-COV-2 parece induzir um conjunto de mecanismos que podem afetar diretamente o músculo esquelético ou agravar a lesão muscular. Além disso, esses mecanismos levam à disfunção muscular, caracterizada por diminuição da síntese proteica e aumento da degradação proteica, aumento do estresse oxidativo, apoptose mononuclear e disfunção mitocondrial conforme mostrado na Figura 3 (SILVA *et al.*, 2022).

Figura 3: Patogênese da disfunção muscular pós COVID-19

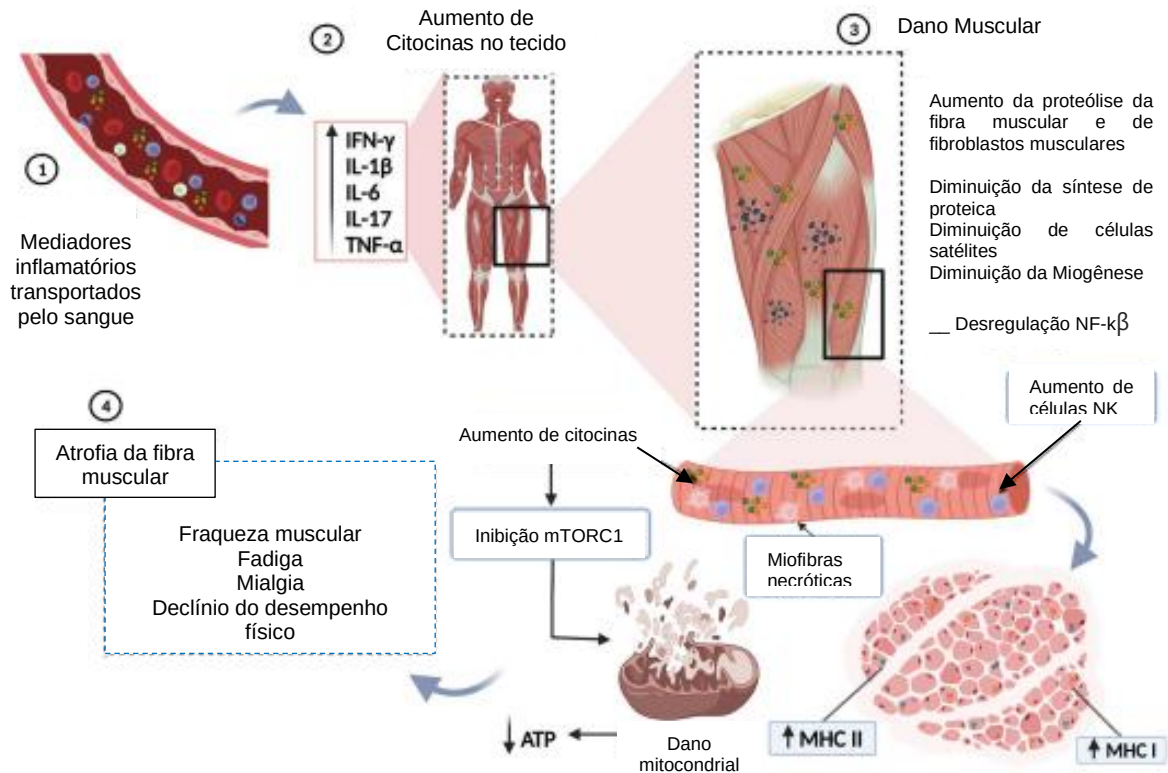


Os efeitos no tecido muscular podem ser caracterizados como: primários, com possível infecção da célula muscular, levando à morte e danos nos tecidos; secundários, decorrente de danos a outros sistemas, como o sistema respiratório (dano alveolar difuso, disfunção vascular pulmonar e intersticial, hipoxemia e, conseqüentemente, danos ao metabolismo muscular), sistema neurológico (infecção de células endoteliais no nervoso [SNC], resulta em hipercoagulação e vasoconstrição, favorecendo a ocorrência de doenças cerebrovasculares) e o sistema renina-angiotensina (com diminuição da atividade da enzima conversora de angiotensina 2 [ACE2], favorecendo a expressão de vias inflamatórias, atrofia muscular, e fibrose muscular); terciários, causada pela tempestade de citocinas (que pode induzir miopatia e neuropatia periférica); e quaternários, como os efeitos negativos da imobilidade (perda progressiva de massa muscular) e da hospitalização (danos por longos períodos de imobilização, ventilação mecânica, miopatias e neuropatias decorrentes do uso de drogas (SILVA *et al.*, 2022) (modificada)

Danos nas células musculares provocados pela infecção pelo SARS-CoV-2 ocorrem na célula hospedeira é possibilitada pela enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e potencializada pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) (SILVA *et al.*, 2022). É sabido que o tecido muscular expressa ACE2 e TMPRSS2, portanto, os músculos são suscetíveis à infecção e lesão direta pelo SARS-CoV-2. Dentro da célula muscular, o vírus usa a maquinaria celular para replicação, regulando

negativamente as atividades celulares, induzindo assim a morte e lesão das células musculares (TAY *et al.*, 2020). (Figura 4)

Figura 4: Hiperinflamação, dano mitocondrial e miopatia em pacientes pós-COVID-19



Descrição: 1: Mediadores inflamatórios transportados pela corrente sanguínea atingem o tecido muscular. 2: Interferon-gama (IFN- γ), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 17 (IL-17), e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) estão em níveis elevados. 3: As citocinas pró – inflamatórias aumentam a proteólise da fibra muscular e induz a apoptose de fibroblastos musculares, diminuição a síntese proteica, e a miogênese. 4: A ocorrência de sintomas como fraqueza muscular, fadiga, mialgia e o declínio do desempenho físico são consequências da atrofia muscular resultante de dano tecidual (SILVA *et al.*, 2022) (modificada).

A lesão pulmonar pode agravar o dano muscular de pacientes com COVID-19 uma vez que estes podem desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo, caracterizada por hipoxemia grave e necessidade de oxigenoterapia e suporte ventilatório. Isso ocorre porque a resposta imune local nos pulmões resulta em dano alveolar difuso e consequente acúmulo de exsudato inflamatório, deposição de fibrina, formação de membrana hialina, descamação do epitélio alveolar, formação de tecido de granulação, deposição de colágeno e alteração da permeabilidade alvéolo-capilar, comprometendo as trocas gasosas. (WANG *et al.*, 2020). A hipoxemia é caracterizada por déficit de oxigênio no sangue, prejudicando o fornecimento de oxigênio ao tecido muscular (hipóxia), comprometendo suas funções biológicas. Isso ocorre porque a

hipóxia pode afetar significativamente a atividade mitocondrial, suprimindo a geração de energia muscular através da inibição das etapas da fosforilação oxidativa, onde o oxigênio é necessário como um receptor de elétron-terminal, resultando em uma diminuição do trifosfato de adenosina (ATP), que é necessário para a síntese de proteínas e contração muscular.

1.2.4.4 Atividade de vida diária pós-COVID-19

A magnitude das sequelas produzidas pela doença em seus diferentes estágios é objeto de muita reflexão. As consequências, como fadiga e dispneia, persistem após a alta hospitalar e o impacto em diferentes níveis de funcionamento ao longo do tempo permanece incerto (CARFÌ; BERNABEI; LANDI, 2020; HALPIN *et al.*, 2021). Esses achados aliam-se a presença de sintomas como mialgia, relatados em cerca de 15% dos pacientes 4 meses após a infecção por COVID-19 e estes juntos afetam as atividades básicas e instrumentais da vida diária (GARRIGUES *et al.*, 2020). A avaliação imediata e de curto prazo da capacidade física, em pacientes com COVID-19 tem sido um desafio, com um número variável de sujeitos capazes de realizar as tarefas demandadas nos testes de avaliação da capacidade física mais utilizados (BELLI *et al.*, 2020; BOUSQUET *et al.*, 2021; CURCI *et al.*, 2020; SAKAI *et al.*, 2020; ZERAH *et al.*, 2021). Dessa forma, parece necessário e razoável complementar a avaliação clínica da capacidade física com uma análise mais aprofundada da capacidade funcional relacionada à realização das atividades de vida diária (AVD) como é o caso do teste de AVD Glittre. Prejuízos nas funções e estrutura do corpo, como dispneia, fraqueza, mialgia/fadiga e dor, limitam a capacidade de realizar tanto as AVD básicas (ABVD) quanto as AVD instrumentais (AIVD). As ABVD estão relacionadas aos cuidados pessoais e mobilidade (como vestir-se, comer, deambular, ir ao banheiro, higiene), enquanto as AIVD estão associadas à capacidade da pessoa de interagir com seu ambiente. As limitações na capacidade de realizar AVD aumentam a suscetibilidade à dependência de cuidados, reduzindo a qualidade de vida tanto da pessoa afetada quanto do cuidador (DUNSKY, 2019). A limitação das AVD pós-COVID-19 parece ser mais acentuada na população idosa e em todas as faixas etárias após uma permanência prolongada na UTI ou hospital (HERRIDGE *et*

al., 2016); um nível reduzido de independência de AVD têm sido relacionados a pior prognóstico após COVID-19 (BOUSQUET *et al.*, 2021; ZERAH *et al.*, 2021).

A OMS considera dois aspectos principais ao definir a capacidade funcional. Primeiro, a capacidade intrínseca relacionada a todas as capacidades físicas e mentais de um indivíduo. Segundo o ambiente relacionado a todos os fatores do mundo extrínseco que formam o contexto da vida de um indivíduo (Organização Mundial da Saúde, 2015). Dessa forma, a capacidade funcional durante as AVD é determinada pelo comprometimento que afeta a capacidade intrínseca como consequência da COVID-19, e o ambiente é determinado pelo contexto de vida de cada indivíduo, incluindo variáveis como o tempo de evolução da doença ou o Status funcional. A medição da capacidade funcional em atividades que mimetizam AVD é relevante, pois fornece uma estrutura essencial do estado funcional atual do indivíduo e, portanto, dos requisitos para reabilitação e outros recursos (PIZARRO-PENNAROLLI *et al.*, 2021; RIVERA-LILLO *et al.*, 2020).

As escalas comumente utilizadas para avaliar o estado funcional em relação às AVD em pacientes internados e sobreviventes de doença potencialmente crítica são: Índice de Barthel (BI) (GIRONDI *et al.*, 2014), Medida de Independência Funcional (FIM) (ALVES; MARTINEZ; LUNARDI, 2020), Escala de Rankin Modificada (mRS) (CARMO; OLIVEIRA; MORELATO, 2016), EQ-5D (FERREIRA; FERREIRA; PEREIRA, 2013), entre outras. Em nosso estudo optamos por utilizar um teste que avalia capacidade funcional durante as AVD, que é o teste de AVD Glittre (GULART *et al.*, 2015; MONTEMEZZO *et al.*, 2019).

A combinação de variáveis que levam a diferentes cenários relacionados à capacidade intrínseca e ao ambiente impõe diferentes limitações à ADL. Portanto, é necessário detectar a melhor maneira de conhecer e entender a capacidade funcional durante as AVD antes e depois da COVID-19 e antes e após intervenções em reabilitação. Ao mesmo tempo, o status de capacidade funcional de AVD anterior ao COVID-19 fornece uma compreensão detalhada da importância do contexto individual no status funcional de AVD pós-COVID-19.

Dessa forma, a avaliação das AVD pode ser usada para identificar limitações funcionais, para compreender o prognóstico do paciente e avaliar o efeito da intervenção sobre os indivíduos. Em diversos estudos, o declínio funcional no desempenho das AVD após Infecção por COVID-19, ocorre independentemente da escala aplicada ou método utilizado. Em comum estes estudos, apontam que os

piores resultados foram em pacientes idosos e/ou pacientes que tiveram complicações durante a internação, como estar internado em UTI (HALPIN *et al.*, 2021), ventilação mecânica (BELLI *et al.*, 2020), delírio (MCLOUGHLIN *et al.*, 2020), micro-hemorragias cerebrais, leucoencefalopatia (AGARWAL *et al.*, 2020) ou maiores necessidades de oxigênio (CURCI *et al.*, 2020).

1.2.4.5 Qualidade de vida Relacionada à Saúde

A QVRS pode ser descrita como uma associação entre autoestima e bem-estar, assim abrangendo vários aspectos como capacidade funcional, estado emocional, interação social, estado de felicidade e lazer. A QVRS é uma importante medida de impacto na saúde e é utilizada tanto por clínicos quanto por pesquisadores para avaliação do impacto das diferentes morbidades em um contexto ampliado de saúde, além de servir de base para mensuração das intervenções clínicas propostas. A OMS, em 1948, definiu saúde não só como apenas a ausência de doença ou enfermidade, mas também a presença de bem-estar físico, mental e social. Desta forma, tem sido cada vez mais reforçada a atenção à QV como uma situação necessária na prática dos cuidados e pesquisa em saúde.

No contexto atual, as consequências da COVID-19 além de afetar múltiplos sistemas, levando milhares de pacientes à cronificação de sintomas, extrapolam estes domínios afetando as relações sociais, o nível de participação, o nível de atividade e domínios psíquicos contribuintes da QVRS (PANZINI *et al.*, 2007).

A introdução ao conceito de QVRS como medida de desfecho em saúde surgiu a partir da década de 70 do século passado, este conceito elucidou um aumento na expectativa de vida, na medida em que doenças previamente letais (por exemplo, infecções) passaram a ser curáveis ou a ter pelo menos controle de sintomas ou retardo na sua propagação natural. A QVRS possui intersecções com vários conceitos biológicos e funcionais, como estado de saúde, incapacidade/deficiência, fatores sociais e psicológicos, bem-estar, satisfação e felicidade, além de fatores de origem econômica (PANZINI *et al.*, 2007).

Funcionalidade humana está intimamente relacionada ao conceito ampliado de QVRS, e de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) da Organização Mundial de Saúde, é um termo macro que designa os elementos do corpo, suas funções e estruturas, as atividades

humanas e a participação do ser humano nos processos sociais, indicando os aspectos positivos da interação dos indivíduos com determinada condição de saúde e o contexto em que ele vive no que diz respeito aos fatores pessoais e ambientais (estruturais e atitudinais) (OPAS; OMS, 2008). A própria definição atual de funcionalidade carrega consigo diversos elementos influenciadores da QVRS. Assim, limitações da funcionalidade impactam negativamente a QVRS assim como a redução da mesma contribui negativamente neste conceito ampliado de funcionalidade.

No contexto da COVID-19 diversos trabalhos tem demonstrado consequências funcionais desta infecção viral e que juntamente com questões sociais e psíquicas têm afetado e limitado a QVRS de parte dos sobreviventes da COVID-19. Os mecanismos promotores e preditores da persistência destes impactos funcionais e na qualidade de vida de pacientes acometidos pela COVID-19 ainda não estão claramente elucidados. Hipotetizando semelhança, por plausibilidade fisiológica, com outras condições pulmonares crônicas, supõe-se que pacientes com maior grau de comprometimento pulmonar, teriam pior função pulmonar pós-infecção e assim experimentariam piores sintomas, menor funcionalidade e pior qualidade de vida (LEUNG *et al.*, 2020; MAFORT *et al.*, 2020).

1.3 Justificativas

A pandemia por Coronavírus iniciada ao final de 2019, trouxe consequências devastadoras para todo o mundo. Os indivíduos que tiveram contato, principalmente com a forma mais grave da doença, acabaram por desenvolver problemas sistêmicos. Os sobreviventes, mesmo após longos períodos depois da resolução da doença têm demonstrado déficits respiratórios, cardíacos, neurológicos e osteomusculares a cada novo estudo realizado. Hipotetizando que a prevalência de sintomas, tais como: dispneia, fadiga, fraqueza e dor muscular contribuam para limitação da capacidade funcional e dificuldade para a realização das AVD e da qualidade de vida nestes pacientes, se torna imprescindível um melhor entendimento do desenvolvimento da doença, progressão e morbidades por ela ocasionadas. Entretanto, esta inter-relação de causa e efeito não foi comprovada e ainda é, inclusive, objeto de muitas pesquisas em andamento no Brasil, como é o caso deste trabalho.

1.3.4 Relevância para as Ciências da Reabilitação

A pandemia por Coronavírus iniciada ao final de 2019, trouxe consequências devastadoras para todo o mundo. Os indivíduos que tiveram contato com a doença em sua forma mais grave, acabaram por desenvolver problemas sistêmicos, que por sua vez, comprometem a qualidade de vida destes indivíduos. Déficits respiratórios, cardíacos, neurológicos, osteomusculares, estão sendo descobertos e evidenciados a cada novo estudo realizado.

No campo das Ciências da Reabilitação, torna-se imprescindível as intervenções e métodos de avaliação da função cardiorrespiratória. Em pacientes que passaram por sintomas mais graves da COVID-19, a recuperação total dessa função se torna um desafio à medida que os sinais deixados comprometem a vida destes indivíduos de forma significativa. A reabilitação envolve intervenções com base em métodos avaliativos adequados e precisos para cada indivíduo, onde os profissionais da área devem direcionar terapias específicas, através de técnicas e de exercícios e/ou mesmo treinamento físico visando restabelecer as condições físicas e atividades cotidianas.

Nesse contexto, a avaliação do grau das sequelas, deixados pela passagem do SARS-CoV-2 no organismo dos indivíduos acometidos, vêm se tornando dia após dia, objetivo de estudo de muitos pesquisadores. Essas sequelas não comprometem estruturas orgânicas por si só, mas trazem problemas psicológicos, sociais e econômicos para a saúde pública. Diante disso, surge o objetivo em aprofundar os impactos na qualidade de vida destes indivíduos, buscando um melhor entendimento do desenvolvimento da doença, progressão e morbidade por ela ocasionada. Finalmente, facilitar intervenções futuras no campo da reabilitação, afim de torná-las mais precisas e eficazes.

1.3.5 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

O envolvimento global em uma nova pandemia, iniciada em dezembro de 2019, mostrou que o mundo ainda não estava preparado para tal situação. Apesar de adventos semelhantes já ocorridos, cada condição, é uma nova oportunidade para

melhorar vários parâmetros na área da saúde, principalmente na área da saúde pública. Em acordo com a agenda de prioridades do Ministério da Saúde e seu Eixo 9 – Programas e Políticas em Saúde, linha de análise do cenário atual e experiências de sustentabilidade, eficiência e bons resultados da atenção Hospitalar do SUS. Busca-se então, novos conhecimentos e aprimoramento dos existentes, de modo a tornar o advento da pandemia pelo coronavírus SARS-CoV-2 uma oportunidade de avanços na área da saúde. Têm-se o intuito de aprimorar esses parâmetros avaliativos, diante da preocupação com a saúde e o bem estar dos indivíduos, que enfrentaram a forma mais grave da COVID-19 e se mesmo após a resolução da infecção, estes indivíduos apresentam boas condições de saúde. Por fim, a avaliação do estado de saúde e bem estar destes indivíduos pode nos proporcionar novas oportunidades para melhorar as condições de atendimento, enfatizar tratamentos mais eficientes e eficazes nesse meio.

1.3.6 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

Na atualidade os avanços da ciência da área da saúde estão sendo evidenciados dia após dia através de pesquisas visando melhorar a saúde e o bem-estar dos pacientes, de modo a melhorar a experiência em qualidade de atendimento, acompanhamento e tratamento das condições clínicas dos indivíduos. O mundo, é uma manifestação evidente desse processo, resultado de novas condições emergentes na área da saúde, onde produção de pesquisas científicas em grande quantidade surgem todo dia. A busca para ampliar o conhecimento e novas descobertas, incluindo, inovação em métodos avaliativos e formas de tratamento são almejados por muitos pesquisadores.

Neste contexto, surge a idealização do trabalho abrangendo a saúde e bem-estar, buscando observar a recuperação de indivíduos com síndrome pós-COVID-19. O estudo contará com a avaliação destes indivíduos nos aspectos de qualidade de vida, tolerância ao exercício, performance nas AVD e desempenho funcional. Todos os indivíduos provêm de atendimento pelo SUS e serão avaliados no mesmo âmbito.

1.4 Objetivos

1.4.4 Primário/Geral

Avaliar os impactos funcionais, nas AVD e na qualidade de vida em pacientes pós hospitalização por evolução da COVID-19 após 6 meses da alta hospitalar.

1.4.5 Secundários/Específicos verificar

1. Avaliar o impacto da COVID-19 na tolerância ao exercício em pacientes que necessitaram de internação hospitalar;
2. Verificar se pacientes ventilados mecanicamente apresentam maior chance de desenvolver prevalência de limitação funcional;
3. Avaliar a prevalência de limitação para as AVD após 6 meses da alta hospitalar;
4. Verificar se pacientes ventilados mecanicamente apresentam maior chance de prevalência para limitação das AVD;
5. Avaliar a qualidade de vida relacionada a saúde dos pacientes que foram hospitalizados por evolução da COVID-19 após 6 meses da alta hospitalar;
6. Identificar preditores para a prevalência de limitação funcional em pacientes hospitalizados por COVID-19 após 6 meses da alta hospitalar;
7. Identificar preditores para a prevalência de limitação para limitação para as AVD em pacientes hospitalizados por COVID-19 após 6 meses da alta hospitalar;

1.5 Hipóteses

Hipótese nula (H_0)

Os pacientes com COVID-19 que necessitaram de internação hospitalar por evolução da COVID-19, não apresentam redução da capacidade funcional e nem tampouco apresentam limitações para as AVD e na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) após 6 meses da alta hospitalar.

Hipótese alternativa (H_1)

Os pacientes com COVID-19 que necessitaram de internação hospitalar por evolução da COVID-19, apresentam redução da capacidade funcional, limitações para as AVD e redução qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) após 6 meses da alta hospitalar.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Esta pesquisa faz parte de um macroprojeto de follow-up de pacientes pós-COVID-19, tendo sido submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) via Plataforma Brasil (<https://plataformabrasil.saude.gov.br>) antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Augusto Motta em sua primeira versão, e assim designado através da CAAE: 48074921.7.0000.5235. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice 1) após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado. Os itens obrigatórios apreciados pelo encontram-se identificados no *Checklist Ético Preliminar*, juntamente com o parecer consubstanciado pelo CEP (Anexos 1 e 3).

2.2 Delineamento do estudo

Foi conduzido um estudo transversal, em uma amostra de conveniência da coorte de acompanhamento pós COVID-19, onde todos os participantes que necessitaram de internação hospitalar por evolução da COVID-19 foram convidados a participar voluntariamente e os que aceitaram e preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão, foram avaliados após 6 meses da alta hospitalar pelo teste de caminhada dos 6 minutos (DTC6min), pelo teste de AVD Glittre, pela dinamometria de preensão palmar e pelo questionário *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) para avaliação da QVRS.

2.2.1 Local de realização do estudo

O estudo foi realizado no Centro de Reabilitação da Polícia Militar do estado do Rio de Janeiro, localizado na Rua Paranhos, 820, Olaria – Rio de Janeiro/RJ.

2.3 Amostra

Foram recrutados um total de 278 participantes, adultos (idade >18 anos), ambos os sexos e que tiveram diagnóstico clínico e laboratorial (PCR+) para a COVID-19 e que necessitaram de internação hospitalar por evolução da COVID-19. Todo fluxograma do estudo está descrito na Figura 8.

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

O recrutamento dos participantes se dará através do setor de Fisioterapia do Centro de Reabilitação da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro – HCPM.

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Idade igual ou superior a 18 anos;
2. Ter apresentado diagnóstico positivo através do teste molecular RT-PCR para o SARS-CoV-2 e que manifestaram sinais e sintomas da COVID-19, com necessidade de internação hospitalar por pelo menos 48h;

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Presença de condições clínicas prévias como doenças pulmonares e cardiovasculares crônicas;
2. Presença de doença oncológica ou história patológica pregressa de doença oncológica;
3. Limitações neuromusculoesqueléticas que comprometem a execução dos testes;
4. Apresentar quaisquer dificuldades de deambulação, incluindo alterações do equilíbrio estático e dinâmico;
5. Uso rotineiro de corticosteroide sistêmico;
6. Impossibilidade de realizar ou concluir qualquer etapa avaliativa;
7. Recusa ao participar voluntariamente ou assinar o TCLE;

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

2.4.1.1 Anamnese e Exame Físico

Para a realização da anamnese e exame físico e cinético-funcional dos participantes foi utilizado uma ficha de avaliação padronizada, incluindo as medidas antropométricas (massa corporal, estatura e IMC). Para mensuração da massa corporal total e da estatura, foi utilizada uma balança (R110, Welmy, São Paulo, Brasil) com precisão de 0,1 kg, com um estadiômetro com precisão de 0,005m acoplado à mesma. A avaliação do IMC foi realizada para analisar o estado nutricional dos participantes, sendo obtida através da divisão do peso pela altura ao quadrado (BAUCE, 2022). Seguindo as recomendações da OMS, os indivíduos foram classificados da seguinte forma: baixo peso, $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$; eutrófico, IMC entre $18,5 \text{ kg/m}^2$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso, IMC entre 25 kg/m^2 e $29,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau I, IMC entre 30 kg/m^2 e $34,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau II, IMC entre 35 kg/m^2 e $39,9 \text{ kg/m}^2$; e obesidade grau III, $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$.

Para obtenção do peso dos indivíduos, foi utilizada a balança digital da marca NKS de dimensões: altura 3cm, largura 31cm e profundidade 29cm, com capacidade máxima 136Kg.

2.4.1.2 Oximetria de pulso

A monitorização da oximetria de pulso arterial fornece dados de relevância clínica sobre a saturação de oxigênio transportado pelas hemoglobinas presentes no sangue arterial, possibilitando analisar a amplitude e a frequência de pulso, tanto na fase de repouso como de atividade, de indivíduos de qualquer faixa etária. A oximetria de pulso arterial foi medida por oxímetro de pulso portátil marca Nonin® modelo 2500, os quais utilizam sensores de emissão e detecção de luz nos comprimentos de onda vermelha e infravermelha. Essa monitorização é um método não-invasivo, contínuo, simples e indolor. Foram considerados hipoxêmicos, os pacientes que em repouso

apresentassem uma $SpO_2 < 92\%$ ou que durante o exercício evoluíssem com queda $> 5\%$ em relação a SpO_2 de repouso.

2.4.1.3 Dinamometria de preensão palmar

A força de preensão manual dos músculos flexores da mão e dos dedos do membro dominante (FPM, MSd) foi realizada por meio de um dinamômetro de preensão manual (*Hydraulic Hand Dynamometer*, modelo SH5001, Saehan Corporation, Coreia). A fim de padronizar o teste, o posicionamento dos participantes obedeceu às orientações da *American Society of Hand Therapists* (ASHT), na qual os indivíduos deveriam permanecer sentados confortavelmente, com o ombro levemente abduzido, o cotovelo apoiado e flexionado a 90° e o antebraço e punho em posição neutra. A alça do dinamômetro foi fixada na posição em que o primeiro quirodáctilo se sobreponha a falange distal do segundo quirodáctilo. A força máxima foi avaliada após uma contração sustentada de 3s na mão dominante; o maior valor de três tentativas com intervalos de 1 minuto foi considerado para análise.

2.4.1.4 Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde

Para avaliação da QVRS foi utilizado o *36-Item Short-Form Health Survey* (SFG-36). O questionário SF-36 (36 - *Short Form Health Survey-36*) é auto aplicativo e constituído de 36 questões com subdivisão em 8 domínios, conforme segue: capacidade funcional; dor; vitalidade; saúde geral; função social; função física, aspectos emocionais; e saúde mental. Esses domínios podem ser agregados em dois grandes grupos, conforme segue: sumário do componente físico e sumário do componente mental. O valor varia de 0 a 100, e números maiores representam uma melhor QVRS (BUSS; SILVA, 2009). O referido instrumento, validado no Brasil, é constituído por 36 itens divididos em 8 domínios e foi utilizado para avaliar a qualidade de vida dos participantes do estudo (LAGUARDIA *et al.*, 2013). Os participantes responderam adequadamente conforme orientação do pesquisador 11 questões condizentes com cada domínio. Sendo:

- Questões - 1 e 11 para avaliação do estado geral de saúde;
- Questão - 3 para avaliação da capacidade funcional;
- Questão - 4 para avaliação de limitação por aspectos físicos;

- Questões - 7 e 8 para avaliar dor;
- Questão - 9 (itens a + e +g + i) para avaliar vitalidade;
- Questões - 6 e 10 para avaliar aspectos sociais;
- Questão - 5 para avaliar limitação por aspectos emocionais;
- Questão - 9 (itens b + c +d + f+ h) para avaliar saúde mental;

Obs. A questão 2 não está incluída em nenhum dos cálculos, trata-se apenas de uma análise de auto percepção do estado de saúde atual do participante em relação a 1 ano atrás.

2.4.1.5 Teste de caminhada de seis minutos

A avaliação da tolerância ao exercício foi realizada através do TC6min. Para realização do teste, o participante estava com roupas e calçados adequados de modo a facilitar a locomoção. Em seguida, foi orientado a andar por um corredor de 30 metros, plano, coberto, devidamente delimitado através de cones e demarcações em uma superfície lisa. O ritmo da caminhada foi de escolha própria do participante que recebeu 6 comandos padronizados de incentivo a cada 1 min, afim de incentivar os participantes até o término do percurso (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002). Os participantes foram orientados a percorrer a maior distância possível durante os seis minutos. Após o término dos seis minutos, o avaliador deu o teste por encerrado. Exatamente no ponto onde foi completado os 6 minutos. A variável de interesse para aferição da capacidade funcional é a distância percorrida durante os 6 minutos do teste (DTC6min) e esta, é expressa em valores absolutos e como % predito baseado nas equações de predição da distância percorrida proposta descritos na literatura (ENRICHI; SHERRILL, 1998). Importante ressaltar que o paciente poderia parar (se julgar realmente necessário) durante o teste, sendo o tempo corrido normalmente mesmo enquanto o paciente estava parado para recuperação. Ao longo do teste foram monitorados a FC e a SpO₂ (%) e a percepção de esforço foi medida pela escala de Borg modificada (0-10 pontos)

2.4.1.6 Teste AVD Glittre

O Teste AVD Glittre foi realizado em ambiente hospitalar, com equipe médica ciente e de prontidão. Como medida de segurança, dois avaliadores treinados conduzirão o teste, a fim de minimizar qualquer eventualidade. Os participantes carregaram uma mochila com peso de 5kg (homens) e 2,5 kg (mulheres), seguindo a recomendação do protocolo (SKUMLIEN *et al.*, 2006). Foram medidas a frequência cardíaca (FC), a oximetria de pulso, o grau de dispneia (escala modificada de Borg) e a pressão arterial.

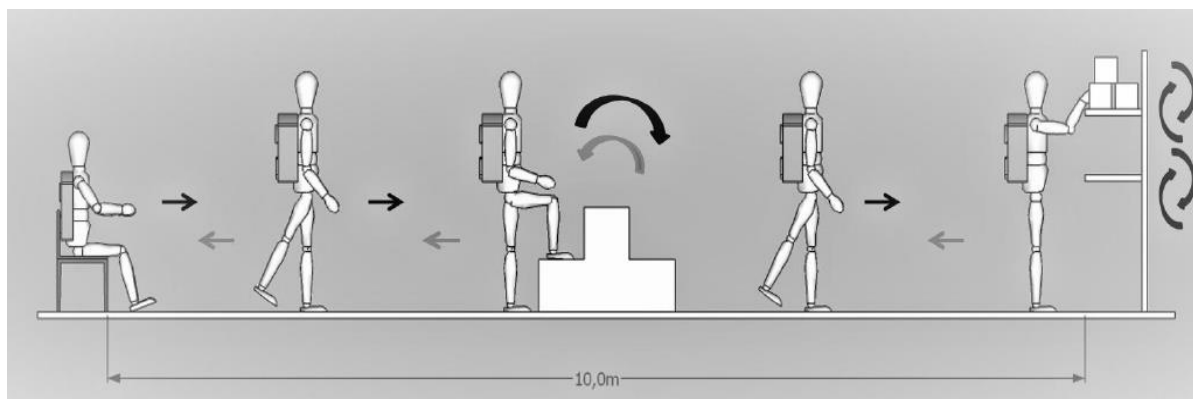
Brevemente, o Teste AVD Glittre (Figura 5) consiste em percorrer um circuito com as seguintes atividades: a partir da posição sentada, o participante caminha em um percurso plano com 10m de comprimento, interposto na sua metade por uma caixa com dois degraus para subir e dois para descer (17 cm de altura x 27 cm de largura); após percorrer o restante do percurso, o participante se depara com uma estante contendo três objetos de 1 kg cada, posicionados na prateleira mais alta (altura dos ombros), devendo então movê-los, um por um, até a prateleira mais baixa (altura da cintura) e posteriormente até o chão; então, os objetos devem ser recolocados na prateleira mais baixa e posteriormente na prateleira mais alta; o participante então volta, fazendo o percurso ao contrário; imediatamente após reinicia outra volta, percorrendo o mesmo circuito. É necessário que o participante percorra cinco voltas no menor tempo possível. A FC, a SpO₂ (oxímetro portátil 305A ResMed) e o índice de dispneia (Escala de Borg Modificada) foram mensurados no início, a cada volta e no final do teste. Nenhum estímulo verbal foi oferecido por ocasião do teste. Durante sua realização, nenhum tipo de incentivo foi feito pelo examinador.

Para o cálculo dos valores previstos no TGlittre, foi utilizada as duas equações de referência brasileiras propostas na literatura, em que a primeira considera indivíduos com IMC > 35 kg/m², enquanto a segunda os exclui (REIS *et al.*, 2018). Desta forma, o IMC irá definir qual das duas equações deverá ser utilizada, conforme segue:

- Equação 1: TGlittre previsto = 3,049 + (0,015 × idade anos) + (-0,006 × estatura cm)
- Equação 2: TGlittre = 1,558 + (0,018 × IMC) + (0,016 × idade anos).

Foram considerados com limitação para as AVDs aqueles que apresentassem um % do predito < 70% ou mais especificamente àqueles que completassem o teste em um tempo > 3,5 min (GULART *et al.*, 2015)

Figura 5: Procedimento de realização do AVD Glittre



FONTE: ANDRADE, 2015

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

Determinação da capacidade funcional, das AVD e da QVRS dos pacientes que foram hospitalizados por evolução da COVID-19, após 6 meses da alta hospitalar.

2.5.2 Desfechos secundários

Determinação da prevalência de limitação funcional e das AVD e sua relação com a QVRS e com a função muscular periférica.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

O cálculo foi realizado pelo software *Jamovi* (versão 2.2) (BUCHNER *et al.*, 2021; THE JAMOVI PROJECT, 2021). Levou-se em consideração o tamanho do efeito na regressão logística binária, sensibilidade e poder, avaliado quantitativamente pelo valor do coeficiente de determinação ($R\text{-sqr} = 0,10$). Foi aplicado o Teste de amostras independentes, para calcular a sensibilidade do design escolhido para detectar o tamanho do efeito especificado, visando que o objetivo de uma análise de poder é avaliar sensibilidade de um projeto e/ou teste.

Tabela 1: Análise de poder

Usuário Definido				
Poder	N₁	N₂	Tamanho do Efeito	α
0.904	131	64	0.500	0.0500

FONTE. Autores, 2022

Nesse contexto um projeto com tamanhos amostrais de 131 e 64, respectivamente, pode detectar tamanhos de efeito $\delta \geq 0,5$ com uma probabilidade de 0,904, onde assume-se um critério bilateral para detecção de uma taxa de erro máxima de Tipo I $\alpha=0,05$.

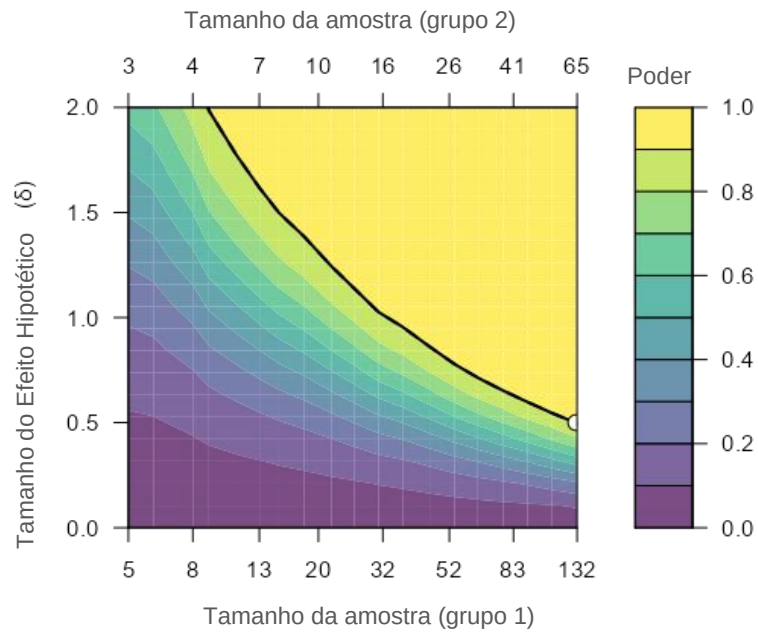
Tabela 2: Poder por tamanho de efeito

Tamanho do Efeito Verdadeiro	Poder de Detectar	Descrição
0 < d = 0.300	$\leq 50\%$	Provável falta
0.300 < d = 0.429	50% – 80%	Boa chance de perder
0.429 < d = 0.553	80% – 95%	Provavelmente detectar
d = 0.553	$\geq 95\%$	Quase certamente detectar

FONTE. Autores, 2022

A Figura 6 mostra o gráfico de contorno de potência onde a sensibilidade do teste muda com o tamanho do efeito hipotético e os tamanhos da amostra no projeto. Assim constata-se que o aumento dos tamanhos amostrais traz detecções mais confiáveis em tamanhos de efeito menores.

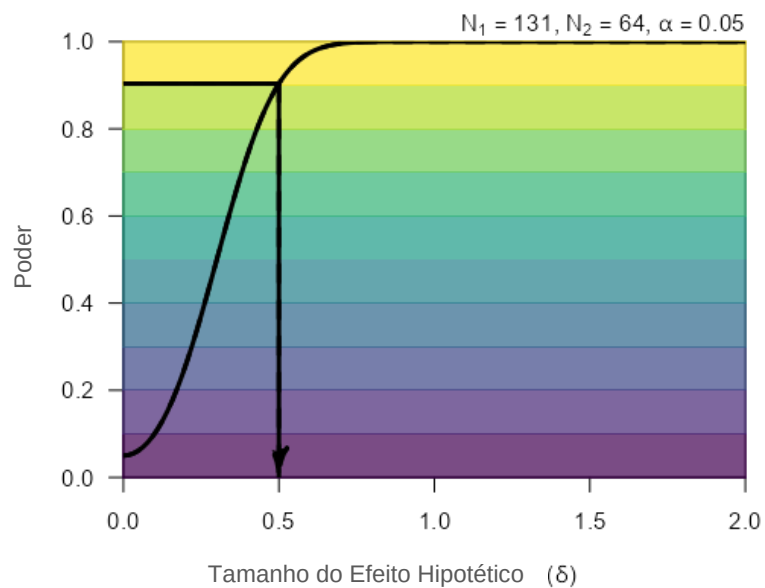
Figura 6: Contorno de Poder



FONTE. Autores, 2022

Por outro lado, se a detecção de apenas efeitos maiores for satisfatória, são necessários tamanhos de amostras menores. A curva em destaque no gráfico mostra combinações de tamanho de amostra/tamanho de efeito com uma potência de 0,904.

Figura 7: Curva da potência por tamanho de efeito



FONTE. Autores, 2022

A Figura 7 mostra o design especificado e o tamanho do efeito no ponto indicado, percebe-se então que a sensibilidade do teste e do design é maior para tamanhos de efeito maiores. Logo, obtendo-se tamanhos de amostra de grupo de 131 e 64, respectivamente, nosso projeto e testes teriam um poder de 0,904 para abranger tamanhos de $\delta \geq 0,5$. Em tamanhos de efeito menores que $\delta \geq 0,3$, haveria grande propensão potência (<50%).

2.6.2 Variáveis de controle

Para a caracterização do grupo de estudo foi utilizado os dados antropométricos, o índice de massa corporal, os dados da função pulmonar e o tempo de hospitalização.

2.6.3 Variáveis de exposição

As variáveis de exposição foram a DT6min (m), o tempo de execução do teste de AVD Glittre (min), a medida de força de preensão palmar no membro superior dominante (FPM, MSd Kg) e a QVRS por meio da pontuação total do SF-36.

2.6.4 Variáveis de confusão

São variáveis de confusão fatores que podem influir nos desfechos primários, sendo as que não fazem parte das hipóteses no estudo. São eles: Sexo, idade, dados antropométricos (peso, altura e IMC).

2.6.5 Plano de Análise estatística

A análise estatística foi processada pelo software JAMOV[®], 2021 (IBM CORP, 2021). Todas as variáveis foram avaliadas descritivamente para verificar a homogeneidade da amostra e a distribuição das variáveis. Para análise da distribuição dos dados foi usado o teste de Shapiro-Wilk e todas as variáveis apresentaram um $p < 0.05$ o que indica uma distribuição não Gaussiana dos dados. Assim os resultados foram expressos por medianas e erro padrão para as variáveis contínuas e pela frequência para os dados categóricos.

Posteriormente, os pacientes foram classificados dicotomicamente em relação a limitação funcional (0, se DTC6 >300m; 1, se DTC6 <300m) e em relação a limitação para as AVD (0, se tempo do teste de AVD Glittre >3.5 min e 1, se tempo do teste de AVD Glittre <3.5 min). A partir desta classificação prévia, foram realizadas tabelas de contingência para avaliação da prevalência de limitação funcional e de limitação das AVD. Estas prevalências foram comparadas pelo teste Qui quadrado e pelo teste exato de Fisher. A análise inferencial para avaliar a associação entre DTC6min, tempo do teste de AVD Glittre, medida da fora de preensão manual no membro superior dominante (FPM, MSd) e a QVRS com as variáveis de função pulmonar (CVF[%], VEF1/CVF[%], VEF1[%], CPT[%], CRF[%], e DLCO[%]) e características da hospitalização (necessidade de VM, tempo de internação, dias em uso de O₂ e etc...) foi analisada pelo coeficiente de correlação de *Spearman* com variáveis contínuas comparadas pela ANOVA de Kruskal-Wallis. A correlação de *Spearman* foi classificada em fraca, moderada ou forte a partir de um r de *Spearman* de 0.10 a 0.29, 0.3 a 0.50 e >0.50, respectivamente (COHEN, 1992).

Considerando a prevalência da limitação funcional e das AVD como desfechos primários, estabelecemos a partir da análise de correlação de *Spearman*, que as variáveis de internação ou de função pulmonar que apresentassem pelo menos correlação moderada com as variáveis de desfecho primárias seriam incluídas em modelos de regressão logística binária para estabelecimento de modelos prognósticos que pudessem prever com significância a chance dos pacientes apresentarem limitações funcionais e para as AVD 6 meses após a alta hospitalar. Como requisitos para realização da regressão logística binária avaliamos a colineariedade e se a tolerância fosse <1 e o VIF <10, indicava baixa colineariedade entre as variáveis e assim a regressão poderia ser feita.

Para refutar a hipótese nula de cada um dos testes foi utilizado um $p < 0.05$ com as médias das diferenças contidas dentro do IC95%.

2.6.6 Disponibilidade e acesso aos dados

Todos os dados e informações coletadas durante a pesquisa serão armazenados de forma digital, em nuvem, pelo período de 5 anos após a finalização da pesquisa. O armazenamento desses dados se dará de forma segura e será de total

responsabilidade do pesquisador principal e disponível para consulta a qualquer tempo.

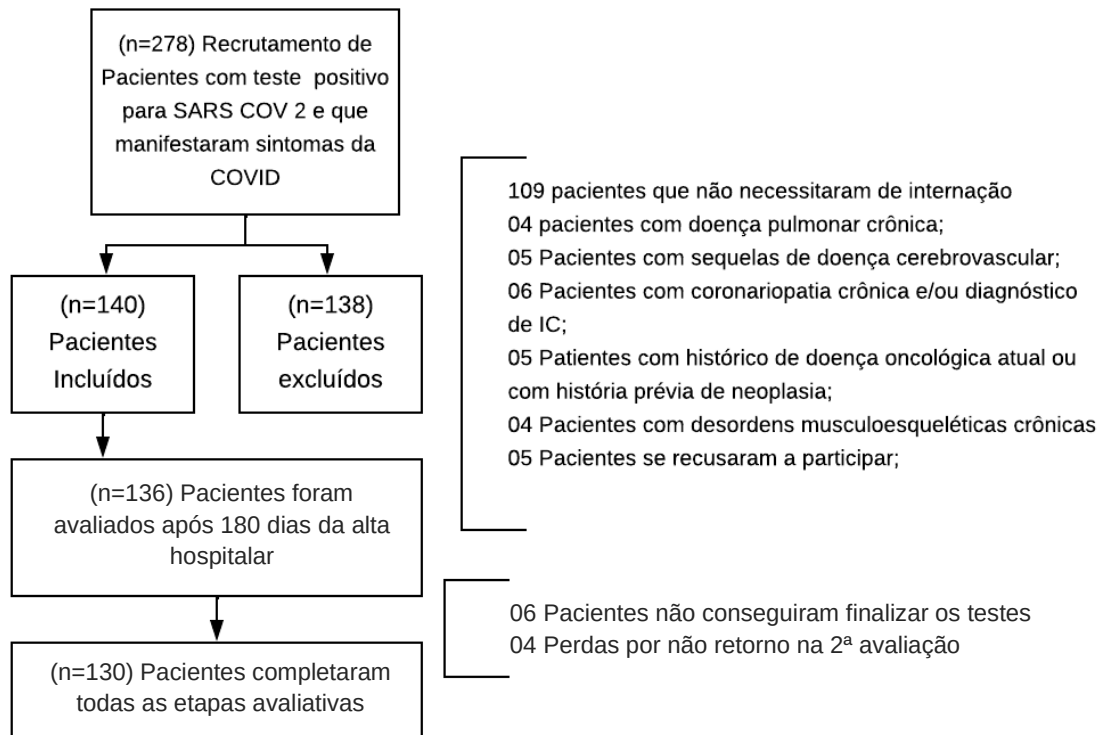
Capítulo 3 Resultados

3.1 Características da Amostra

Foram recrutados 278 pacientes que manifestaram sinais e sintomas da COVID-19 após PCR+ para o SARS-COV-2. Destes, foram excluídos 138 por não terem tido necessidade de internação e/ou por critérios de exclusão. Todas as avaliações foram divididas em dois dias distintos, 6 meses após a alta hospitalar. Um total de 140 pacientes foram incluídos e destes 130 concluíram todas as etapas avaliativas realizada 6 meses após a alta hospitalar conforme descrito na Figura 8. No dia da alta hospitalar, todos os pacientes eram encaminhados para o ambulatório de follow-up pós-COVID-19 e após consulta médica foram encaminhados para avaliação no ambulatório de reabilitação pós-COVID-19. Neste momento, todos os pacientes foram informados do projeto de pesquisa e avaliados de rotina e aqueles que aceitaram participar do projeto, que preenchiam os critérios de inclusão descritos e não apresentavam critérios de exclusão foram agendados para retorno 6 meses após e então avaliados.

As características da amostra estão apresentadas na Tabela 3. No geral, a amostra foi composta por adultos e idosos ($58,2 \pm 11,14$ anos), composta por maioria masculina (feminino/masculino 34(26%) /96(74%) classificados como sobrepeso ou obesidade grau I em sua maioria e com mediana de IMC = $31,2 \pm 5,28$ kg/m²), hipertensos (60%, n=78), tabagistas (18,2%, n=24) e diabéticos (26,1%, n=34). Em relação à função pulmonar, a mediana (% predito [IQR] da CVF, VEF1/CVF, CPT, CRF, e DLCO foram 64 [12,8]; 98 [12,4]; 66 [15,9]; 62 [8,3]; 61 [8,9] e DLCO: 64[12,4], respectivamente. Os pacientes apresentaram uma média de dias de internação de $25,03 \pm 1,04$ dias, com 62,3% dos pacientes (n=81) necessitando de ventilação mecânica invasiva com duração média de $13,02 \pm 9,99$. A média de dias de uso de O₂ durante a internação hospitalar foi de $23,2 \pm 1,13$ (Tabela 3).

Figura 8: Fluxograma do estudo



Fonte: Autores, 2022

Tabela 3: Característica demográfica da amostra

	N	Média	Desvio - Padrão	Mediana	IQR	25(%)	75%	W	P valor (*)
Idade, anos	130	58,45	11,14	58		58,50	69,00	0,93	P < 0,001
Sexo, masculino, n (%)	96(74%)								
IMC (Kg/m ²)	130	31,2	5,28					0,98	P = 0,063
HAS, n (%)	78(60%)								
TABAGISMO, n (%)	24(18%)								
DIABETES, n (%)	34(26,1%)								
CVF (%)	130	65,25	5,09	65,00	12,80	56,00	69,00	0,81	P < 0,001
VEF1/CVF (%)	130	101,07	11,01	98,00	12,40	88,00	108,00	0,89	P < 0,001
CPT (%)	130	67,29	08,22	66,00	15,90	58,00	69,00	0,79	P < 0,001
CRF (%)	130	61,96	07,12	61,00	08,90	55,00	68,00	0,92	P < 0,001
DLCO (%)	130	62,15	05,21	64,00	12,40	57,00	75,00	0,97	P < 0,001
RAW (%)	130	65,54	02,09	64,00	07,00	62,00	69,00	0,92	P < 0,001
Tempo de Interação Ventilação Mecânica Invasiva, n (%)	130	25,03	01,04	21,00				0,95	P = 0,068
Dias de VMI	130	13,57	09,99					0,92	P = 0,08
Dias com O ₂	130	23,22	07,13	21,00	30,00	12,00	42,00	0,96	P < 0,002
DTC6min	130	285,95	06,92	290,00	45,50	245,00	335,00	0,87	P < 0,001
Dinamometria, MS _{dominante} (kgs)	130	22,39	14,42					0,93	P = 0,092
QVRS (SF-36)	130	46,92	13,22	45,00	15,00	40,00	55,00	0,94	P < 0,001
Teste de AVD GLITTRE (min)	130	04,37	0,122	04,10	03,10	02,40	05,50	0,95	P < 0,001

CVF (%): percentual em relação ao predito da capacidade vital forçada; VEF1/CVF (%): percentual do predito da relação entre o volume expirado forçado no 1 segundo da expiração e a capacidade vital forçada; CPT (%): percentual do predito da capacidade pulmonar total. CRF(%): percentual do predito da capacidade residual funcional; DLCO: percentual do predito da capacidade de difusão do monóxido de carbono; RAW(%): percentual do predito da resistência de vias aéreas; DTC6min: distância percorrida em metros no teste de caminhada dos seis minutos; Dinamometria MS_{dominante} (kgs): medida da força de preensão palmar em quilogramas – força no membro superior dominante; QVRS: Qualidade de vida relacionada a saúde aferida pelo *short form*-36 (SF-36); Teste de AVD Glittre: Duração em minutos do teste de atividade de vida diária de Glittre.

(*) No teste de normalidade de Shapiro-Wilk se valores de p<0,05, evidencia que a distribuição dos dados não é normal e as variáveis foram expressas em mediana e intervalos interquartis. As variáveis contínuas que apresentaram um p > 0,05 no teste de normalidade de Shapiro-Wilk foram expressas em médias e desvio-padrão.

3.2 Avaliação da Prevalência da Limitação Funcional

A avaliação da prevalência de limitação da capacidade funcional foi realizada a partir da caracterização da presença de limitação funcional caracterizada por uma distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos <70% do predito. Assim a limitação funcional foi caracterizada em variável dicotômica (0=som limitação

funcional [DTC6min $\geq 70\%$ predito]; 1=com limitação funcional [DTC6min $< 70\%$ predito]. Os resultados demonstraram que após 6 meses de alta da internação hospitalar os pacientes apresentaram alta prevalência de limitação funcional (69,5%). Entretanto os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva apresentam prevalência de limitação funcional, significativamente maior (88%[n=71] e 51%[n=25]; $p < 0,004$) com uma razão da chances (*odds ratio*) de 6,82, o que representa que pacientes ventilados mecanicamente apresentam seis vezes mais chance de apresentar limitação funcional 6 meses após a alta hospitalar e um risco relativo de 3,97, que representa que pacientes ventilados mecanicamente tem uma probabilidade 3,9 vezes maior de ter limitação funcional quando comparados a quem não foi ventilado mecanicamente (Tabela 4).

Tabela 4: Prevalência de limitação funcional entre pacientes que necessitaram ou não de suporte ventilatório

VMI		Limitação Funcional, D6		
		0	1	p valor
NÃO	casos	24	25	P=0,952
	%	49%	51%	
SIM	casos	10	71	P = 0,001
	%	12%	88%	
P valor		p=0,01 (*)		
Odds ratio		6,82		
IC95%		2,86 – 16,22		
Risco Relativo		3,97		
IC 95%		2,08 – 7,58		

(*) Diferença entre as prevalências de limitação funcional entre os VMI sim vs não; Odds ratio: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Autores, 2022.

3.3 Análise comparativa da capacidade funcional entre os grupos

Nossos resultados demonstram que os pacientes ventilados mecanicamente apresentaram menor capacidade funcional expressa pela menor distância percorrida em metros no TC6min, maior tempo, em minutos, no teste de AVD Glittre e menor força de preensão palmar na dinamometria, quando comparados aos pacientes que não necessitaram de suporte ventilatório ao longo da internação, 6 meses após a alta hospitalar (DTC6min: mediana 295[12,80] vs 267[7,20]m, $p < 0,001$); Teste de AVD Glittre: 3,0[0,20] vs 4,9[0,60] min, $p < 0,001$) e a Dinamometria do membro superior

dominante (MSd) (mediana 26,0[0,90] vs 18,0[0,70] kg, $p < 0,001$) (Tabela 5, Figura 9, Figura 10, Figura 11).

Tabela 5: Análise comparativa da capacidade funcional entre os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica durante a internação ou não.

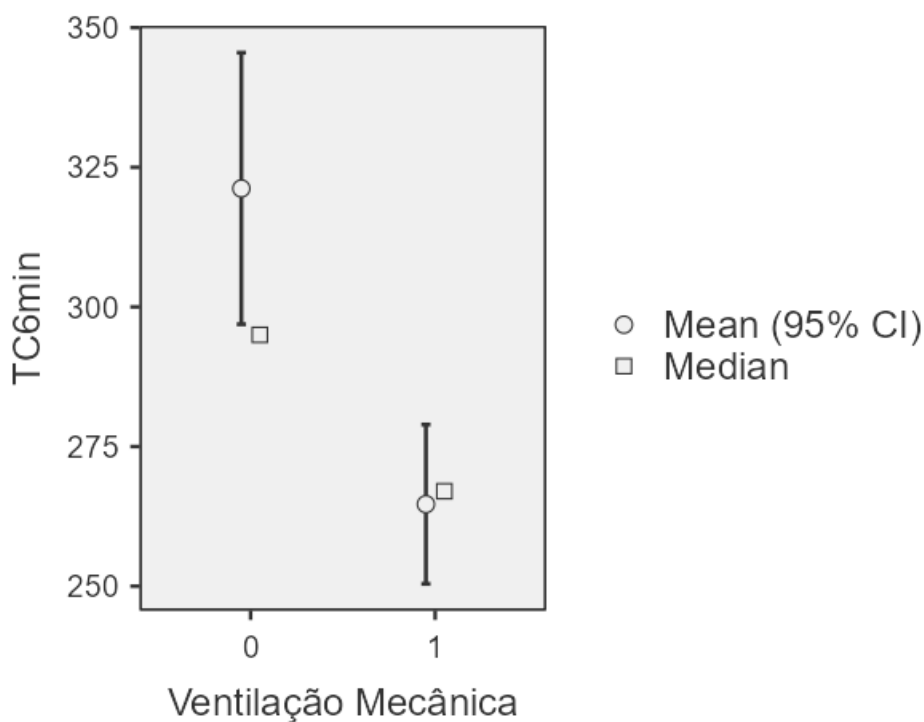
	VMI	N	Mediana	IQR	p valor	Tamanho de efeito
DTC6min, metros	NÃO	49	295,00	12,4	P<0,001 *	0,44
	SIM	81	267,00	7,20		
% Predito, DTC6min			68,30	8,38	p < 0,001 #	0,55
			60,80	10,90		
Teste de AVD Glittre, min	NÃO	49	3,00	0,20	p < 0,001 *	0,64
	SIM	81	4,90	0,60		
Dinamometria. MSd, Kgs	NÃO	49	26,00	0,90	p < 0,001 *	0,57
	SIM	81	18,00	0,70		

(*) Diferença da distância percorrida em metros no teste de caminhada dos 6 minutos (DTC6min), tempo de execução do teste de AVD Glittre em minutos e dinamometria de preensão palmar do membro superior dominante (MSd) em quilogramas-força

(#) Diferença do % predito da distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos (DTC6min)

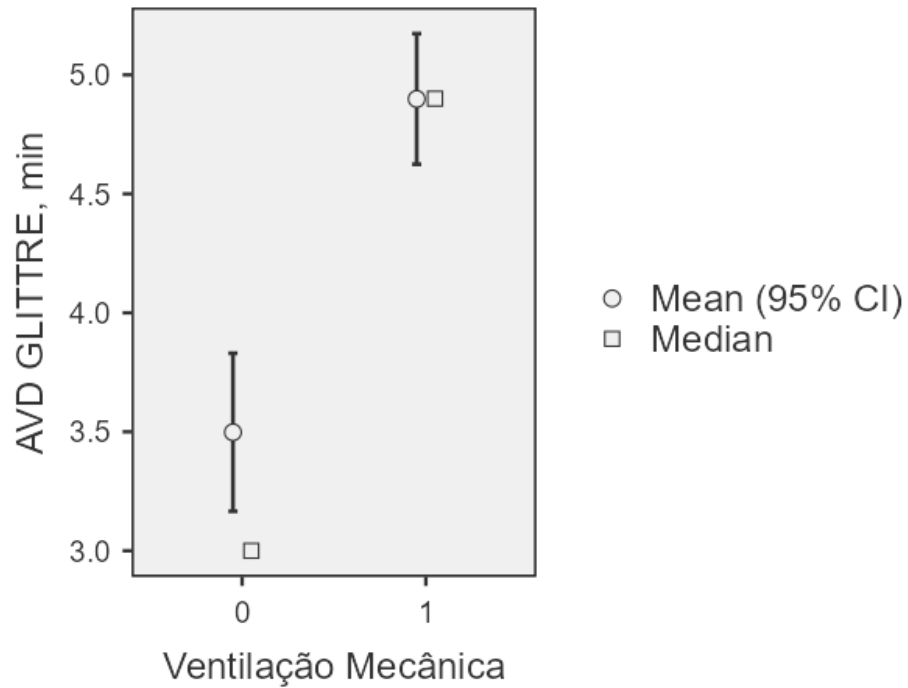
Fonte: Autores, 2022

Figura 9: Comparativos das medianas da DTC6min após 6 meses da alta hospitalar entre pacientes mantidos em ventilação espontânea e ventilados mecanicamente



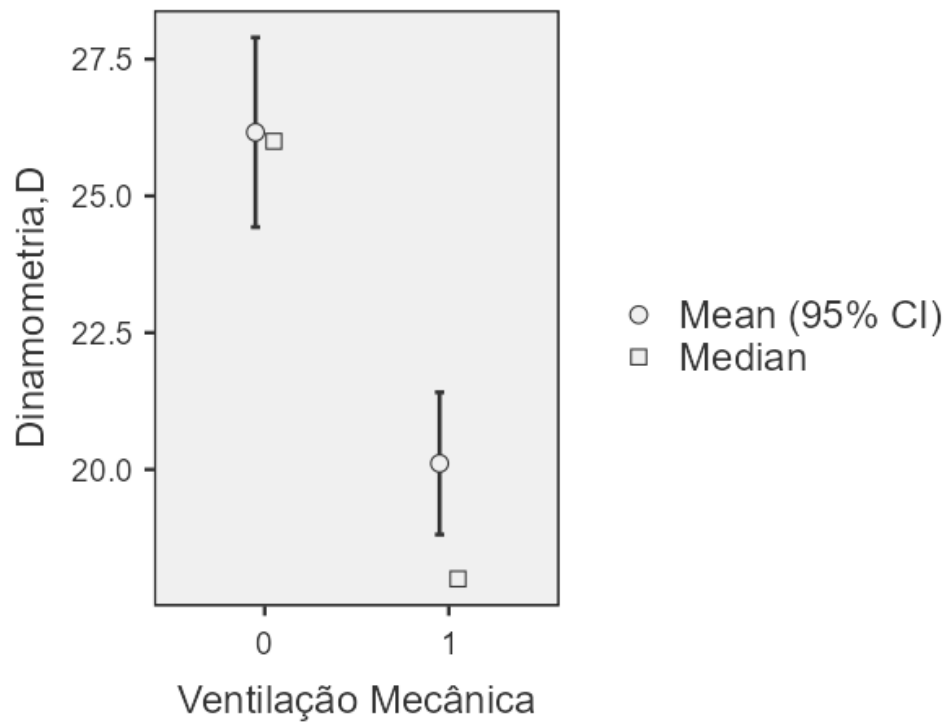
Fonte: Autores, 2022

Figura 10: Comparativos do tempo de execução do AVD Glittre após 6 meses da alta hospitalar entre pacientes mantidos em ventilação espontânea e ventilados mecanicamente



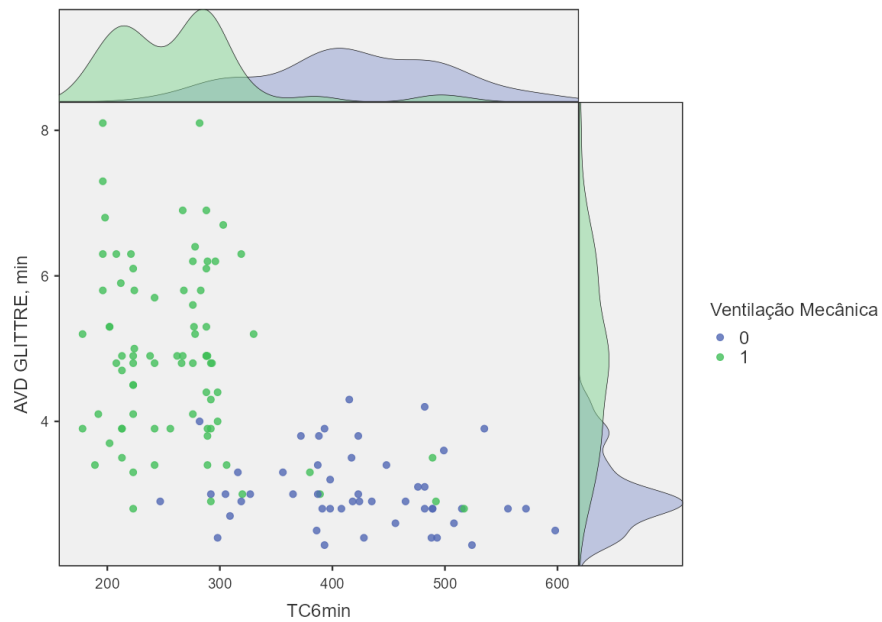
Fonte: Autores, 2022

Figura 11: Comparativos da dinamometria de preensão palmar do membro superior dominante (MSd) após 6 meses da alta hospitalar entre pacientes mantidos em ventilação espontânea e ventilados mecanicamente



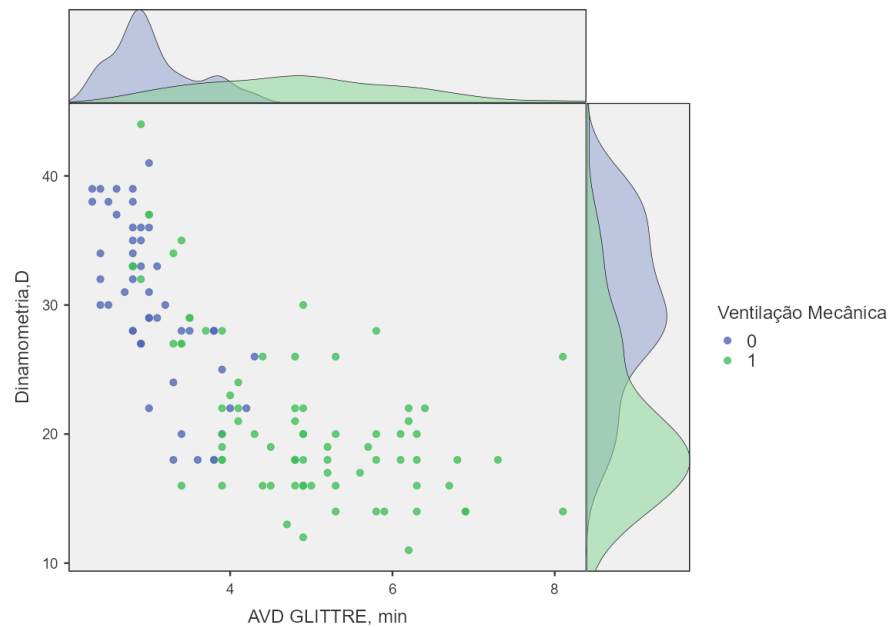
Fonte: Autores, 2022

Figura 12: Distribuição da Mediana da DTC6min e do tempo de AVD Glittre após 6 meses da alta hospitalar entre os pacientes mantidos em ventilação espontânea e os pacientes ventilados mecanicamente



Fonte: Autores, 2022

Figura 13: Distribuição da Mediana entre a Dinamometria do MSd e o Teste de AVD Glittre após 6 meses da alta hospitalar entre os pacientes mantidos em ventilação espontânea e os pacientes ventilados mecanicamente



Fonte: Autores, 2022

3.4 Análise comparativa da qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)

Além da redução da capacidade funcional previamente descrita, observamos que os pacientes ventilados mecanicamente apresentaram pior QVRS global (QVRS SF-36: mediana [IQR] 55[15,00] vs 40[12,00], $p < 0,001$) e pior QVRS domínio aptidão física (SF-36 função física: mediana [IQR] 60[15,00] vs 40[10,00], $p < 0,001$), após 6 meses da alta hospitalar (Tabela 6).

Tabela 6: Comparação qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) e a QVRS apenas no domínio função física do questionário Short-Form-36 (SF-36), após 6 meses da alta hospitalar, entre os pacientes que necessitaram de VMI ou não.

	VMI	N	Mediana	IQR	p valor	Tamanho de efeito
Qualidade de Vida (QVRS) (SF-36), global	NÃO	49	55,00	15,00	< ,001	0,28
	SIM	81	42,00	12,00		
Qualidade de Vida (QVRS) (SF-36), domínio aptidão física	NÃO	49	60,00	15,00	< ,0001	0,41
	SIM	81	40,00	10,00		

Fonte: Autores, 2022

3.5 Avaliação da correlação entre a limitação funcional, limitação para as AVD, QVRS e as características da internação hospitalar

Conforme demonstrado nas análises anteriores, os pacientes ventilados mecanicamente apresentam manutenção da limitação funcional e pior qualidade de vida após 6 meses da alta hospitalar, o que não ocorre com os pacientes que foram internados e não necessitaram de suporte ventilatório invasivo. Desta forma, buscando entender a se havia relação entre as características da internação e a persistência de limitação funcional e seus impactos nas AVD e na QVRS após 6 meses da alta hospitalar realizamos uma análise de correlação de *Spearman* que evidenciou que a persistência de limitação funcional correlaciona-se fortemente com a necessidade de VMI durante a internação ($r=0,68$; $p < 0,001$), com o tempo de duração da ventilação mecânica ($r=0,62$; $p < 0,05$), e moderadamente com os dias de internação ($r=0,42$; $p < 0,001$) e com os dias de suporte de O₂ ($r=0,48$; $p < 0,001$). A limitação para as atividades de vida diária, representada por um maior tempo de execução do teste de AVD Glittre, correlaciona-se moderadamente com a necessidade de VMI, tempo de internação, e dias de suporte de O₂ durante a

internação ($r=0,43$; $p<0,05$; $r=0,36$; $p<0,01$ e $r=0,38$; $p<0,01$, respectivamente). A duração da ventilação mecânica se correlaciona-se fracamente com a limitação para as AVD após 6 meses da alta hospitalar ($r=0,28$; $p<0,01$). A QVRS aferida pelo SF - 36 correlaciona-se (de forma inversa) fortemente com a necessidade de ventilação mecânica invasiva ($r= -0,63$; $p<0,001$ e com o tempo de internação ($r= -0,61$; $p<0,001$) e moderadamente com a duração da VMI ($r= -0,32$; $p<0,05$ e com os dias de suporte de O_2 ($r= -0,36$; $p<0,01$) durante a internação (Tabela 7).

Tabela 7: Matriz de correlação entre limitação da capacidade funcional, atividades de diária após 6 meses de alta hospitalar e as características da internação

	VMI	Dias de VMI	Dias de Internação	Dias de O_2
Limitação Funcional	0,68 (***)	0,62(*)	0,42(***)	0,48(***)
Limitação para AVD	0,43 (*)	0,28(**)	0,36(**)	0,38(**)
QVRS(SF-36)	-0.63(***)	-0,32(*)	-0,61(**)	0,36(**)

Rh0 de Spearman's * $p < ,05$, ** $p < ,01$, *** $p < ,001$;

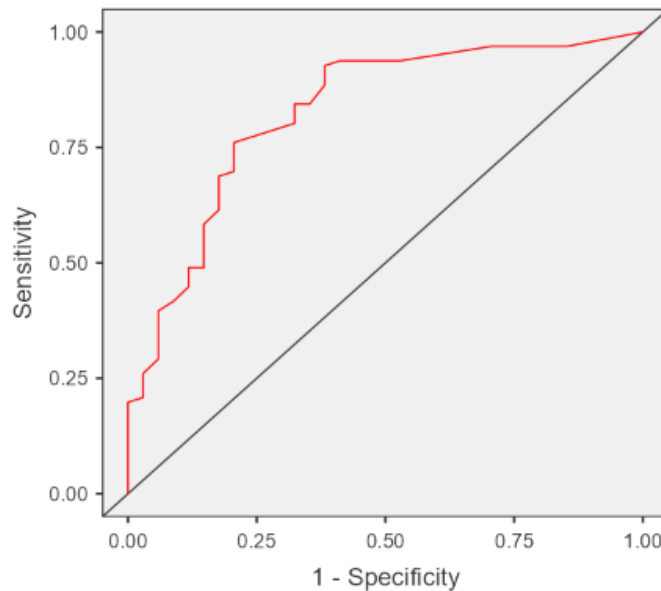
Com base nestas correlações analisamos por regressão logística binária se existe um ou mais preditores que explicam a persistência de limitação funcional e seus impactos nas AVD seis meses após a alta hospitalar. Nossos resultados demonstram que a persistência de limitação funcional após 6 meses da alta hospitalar pode ser prevista por um modelo contendo a necessidade de ventilação mecânica invasiva, tempo de internação e a comorbidade diabetes, e que em conjunto aumentam o risco de limitação funcional persistente em 1,06 vezes (*odds ratio* 1,06, $p<0,025$, [IC95% 1,01 – 1,11]) (Tabela 8) com uma acurácia de 0.85(85%) (especificidade de 0,62, sensibilidade de 0,93 e uma área sob a curva ROC de 0,83) (Tabela 8 e Figura 14).

Tabela 8: Modelo de predição da persistência da limitação funcional

Modelo de Predição - Limitação da Capacidade Funcional						IC 95%	
Preditores	Estimativa	SE	Z	p	Odds ratio	INF	SUP
VMI	0,85	0,61	1,4	0,161	2,34	0,71	7,66
Diabetes	1,47	0,54	2,74	0,006	4,35	1,52	12,58
Tempo de Internação	0,06	0,02	2,25	0,025	1,06	01,01	1,11
Medidas Preditivas							
Acurácia		Especificidade		Sensibilidade		Área sob a curva ROC	
0,85		0,62		0,93		0,83	

Fonte: Autores, 2022

Figura 14: Curva ROC do modelo contendo os preditores (em conjunto) ventilação mecânica invasiva, diabetes, e tempo de internação



Fonte: Autores, 2022

A redução das atividades de vida diária (AVD) foi aferida pelo tempo no teste de AVD Glittre foram estimados por modelos preditivos contendo a necessidade de ventilação mecânica em conjunto com a comorbidade diabetes, que juntas predizem a limitação para as AVD seis meses após a alta hospitalar e apontam que pacientes diabéticos e ventilados mecanicamente tem 3,34 vezes mais chances de apresentar limitação para as AVD em relação aos pacientes que não necessitaram de suporte ventilatório (*odds ratio* 3,34, $p < 0,001$, [IC95% 1,37 – 8,17]). A acurácia deste modelo para predição da limitação para as atividades de vida diária foi de 0,8(80%), com uma especificidade de 0,58(58%) e uma sensibilidade de 0,91(91%) com uma área sob a curva ROC de 0,77 (Tabela 9 e Figura 15).

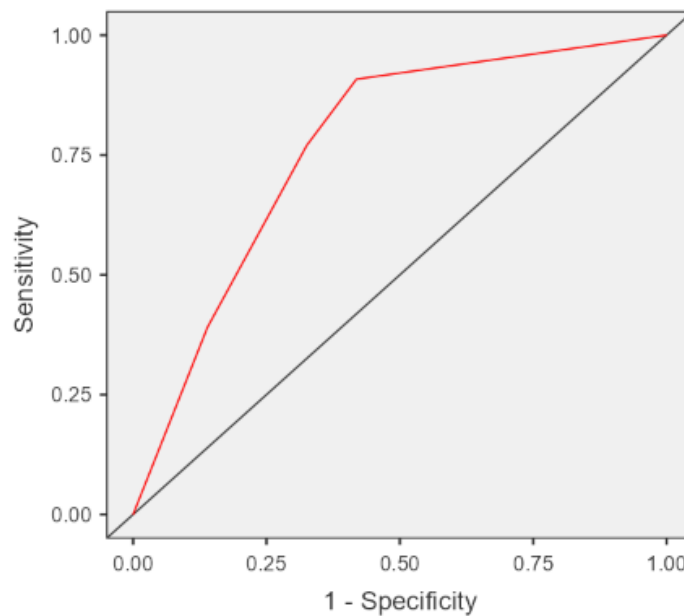
Tabela 9: Modelo de predição da persistência da limitação para as atividades de vida diária

Modelo de Predição - Limitação das AVD						IC 95%	
Preditores	Estimativa	SE	Z	p	Odds ratio	INF	SUP
VMI	1,87	0,43	4,38	0,001	6,50	2,82	15,02
Diabetes	1,21	0,46	2,65	0,008 (*)	3,34	1,37	8,17

Medidas Preditivas			
Acurácia	Especificidade	Sensibilidade	Área sob a curva ROC
0,80	0,58	0,91	0,77

Fonte: Autores, 2022

Figura 15: Curva ROC do modelo de predição para limitação das atividades de vida diária (AVD) contendo (em conjunto) os preditores ventilação mecânica invasiva, e diabetes



Fonte: Autores, 2022

Capítulo 4 Discussão

A presente provém de um estudo transversal do tipo coorte prospectiva, objetivando trazer luz ao curso da doença após 6 meses da alta hospitalar, melhor entendimento dos sintomas persistentes, tais como, limitação funcional, limitação para as AVD e qualidade de vida nos pacientes pós-COVID-19. A amostragem avaliada foi de, em sua totalidade, pacientes que foram hospitalizados e aceitaram retornar para uma nova avaliação no ambulatório de reabilitação pós-COVID-19 depois de 6 meses da alta hospitalar. Estas avaliações objetivaram encontrar a prevalência de sintomas e déficits funcionais deixados após a infecção pela COVID-19 e seus possíveis impactos na capacidade funcional, capacidade de realização para as AVD e qualidade de vida em pacientes hospitalizados considerando a necessidade de maior tempo de internação e suporte ventilatório invasivo ou não.

Nesse contexto, nosso estudo demonstrou uma prevalência de 69,5% de limitação funcional nos pacientes hospitalizados mesmo após 6 meses de alta hospitalar. No caso dos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva esse achado foi significativamente maior (88% e 51%; $p < 0,004$). Observou-se com uma razão (*odds ratio*) de 6,82 que os pacientes ventilados mecanicamente apresentaram seis vezes mais chances de desenvolver limitação funcional em 6 meses após a alta hospitalar e um risco relativo de 3,97, representando uma probabilidade de 3,9 vezes maior de apresentarem limitação funcional quando comparados a quem não foi ventilado mecanicamente. Os resultados encontrados demonstram também menor distância percorrida no TC6min, (mediana 295 vs 267m, $p = 0,001$), maior tempo no teste de AVD Glittre (3,00 vs 4,90 min, $p < 0,001$) e menor força de preensão palmar no membro superior dominante (26,00 vs 18,00 kg, $p < 0,001$) comparando os pacientes que necessitaram ou não de VMI, respectivamente. Logo constata-se uma maior limitação da capacidade funcional nos pacientes ventilados mecanicamente. Na avaliação da QVRS consideramos sua forma global (SF-36 mediana [IQR] 55[15,00] vs 40[12,00], $p < 0,001$) e o domínio de aptidão física (SF-36 aptidão física: mediana [IQR] 60[15,00] vs 40[10,00], $p < 0,001$), evidenciando novamente que os pacientes ventilados mecanicamente demonstraram valores inferiores aos não ventilados.

Diante desse contexto, buscamos entender uma melhor relação entre as características da hospitalização, permanência de limitação da capacidade funcional e suas respectivas consequências na realização das AVD e QVRS posteriormente a 6 meses de alta hospitalar. Realizamos uma análise de correlação de *Spearman*, a qual, demonstrou uma forte correlação da persistência da condição de limitação da capacidade funcional com a necessidade de VMI durante a internação ($r=0,68$; $p<0,001$) e com o tempo de duração da ventilação mecânica ($r=0,62$; $p<0,05$); moderada com os dias de internação ($r=0,42$; $p<0,001$) e com os dias de suporte de O_2 ($r=0,48$; $p<0,001$). Encontramos uma correlação moderada com a necessidade de VMI, tempo de internação, e dias de suporte de O_2 durante a internação ($r=0,43$; $p<0,05$; $r=0,36$; $p<0,01$ e $r=0,38$; $p<0,01$, respectivamente) com a limitação para as atividades de vida diária. A duração da ventilação mecânica apresenta uma fraca correlação com a limitação para as AVD após 6 meses da alta hospitalar ($r=0,28$; $p<0,01$). Por outro lado, a QVRS obtida apresenta correlação forte (de forma inversa) com a necessidade de ventilação mecânica invasiva ($r= -0,63$; $p<0,001$) e com o tempo de internação ($r= -0,61$; $p<0,001$); moderada com a duração da VMI ($r= -0,32$; $p<0,05$) e com os dias de suporte de O_2 ($r= -0,36$; $p<0,01$) durante a internação.

Na literatura encontram-se estudos mostrando que a COVID-19 pôde afetar os indivíduos em vários aspectos, seja com sintomas mais leves, moderados ou graves (LERUM *et al.*, 2021; LOPEZ-LEON *et al.*, 2021). No entanto, poucos falam das condições clínicas persistentes além de 6 meses da alta hospitalar. Diante disso, contextualiza-se o termo “Covid longa” que têm-se tornado de grande interesse na área medicina de reabilitação, já que o mesmo abrange a caracterização dos impactos na saúde dos pacientes em vários órgãos, sistemas e bem estar dos indivíduos acometidos, principalmente nos que desenvolveram a forma mais grave da doença e acabaram por necessitar de longos períodos com uso de oxigenioterapia, internamento hospitalar e ventilação mecânica (LERUM *et al.*, 2021). Os sintomas persistentes, após a resolução da infecção, mais citados na literatura são, dispneia, fadiga e fraqueza muscular (LOPEZ-LEON *et al.*, 2021; ROSA *et al.*, 2021). Esses sintomas vêm ao encontro do nosso estudo, já que a combinação deles afeta diretamente a capacidade para realização de atividades físicas, atividades do dia a dia e consequentemente a qualidade de vida destes pacientes.

Neste estudo verificamos que os pacientes ventilados mecanicamente apresentaram déficit da capacidade funcional evidenciado pela baixa distância

alcançada no TC6min (mediana 295 vs 267m, $p=0,001$) e também nos valores % preditos reduzidos significativamente (88%[$n=71$] e 51%[$n=25$]; $p<0,004$) ao considerar os valores de normalidade para população em questão. Um estudo com 33 pacientes com COVID-19 severo, observou que a maioria dos participantes apresentaram redução da distância percorrida no TC6min, aumento da dispneia e dessaturação periférica (DAHER *et al.*, 2020). Nosso estudo não considerou os valores de SpO_2 , mas também obtivemos dados com distância menor para os participantes com sintomas mais graves. Um estudo transversal realizado com 79 pacientes pós hospitalização por COVID-19 divididos em grupo com sintomas graves/críticos e leves/moderados também obteve resultados abaixo dos valores considerados normais no TC6min. Os dois grupos apresentaram distância percorrida abaixo da normalidade para a população saudável, porém o grupo com piores sintomas apresentou valores inferiores ao do segundo grupo, dados que os autores atribuíram ao maior tempo de internação e métodos de suporte a vida utilizados (OKAN; OKAN; DURAN YÜCESOY, 2022). Uma coorte prospectivo realizado em um hospital de Hong Kong em 2010 que acompanhou por 2 anos 55 pacientes que desenvolveram SARS e foram submetidos a VMI observou distância percorrida reduzida no TC6min na avaliação inicial e ao passar 6 meses de acompanhamento, obtiveram melhora significativa. No entanto, mesmo depois de 2 anos da alta hospitalar, assim como nossos achados, continuavam em geral com limitação funcional e uma DTC6min $<75\%$ predito. (NGAI *et al.*, 2010).

Nessa contextualização, podemos ressaltar que os nossos resultados corroboram que persistência de limitação funcional em 6 meses após alta hospitalar podem ser prevista por um modelo que relacione necessidade de ventilação mecânica invasiva, medida da distância percorrida no TC6min (DTC6min $<70\%$ predito) e aumentam as chances de limitação funcional persistente em 6,82 vezes (*odds ratio* 6,82, 88%[$n=71$] e 51%[$n=25$], $p<0,004$) e um risco relativo de 3,97, onde pacientes ventilados mecanicamente tem uma probabilidade 3,9 vezes maior de ter limitação funcional quando comparados a quem não foi. Para obtenção destes resultados utilizamos o modelo de regressão logística binária que vêm de encontro a outros estudos em que os pacientes submetidos a hospitalização por COVID-19, permaneciam com limitação funcional demasiado período depois da alta hospitalar, sobretudo os que fizeram uso de VMI. Um estudo de coorte ambidirecional realizado em Wuhan com 1276 sobreviventes de COVID-19, idade média de 59 anos (IQR 49,0-

67,0) avaliou dois períodos médios de 185 (IQR 175,0-198,0) e 349 (IQR337,0-361,0) dias. Foram identificados como principais sintomas persistentes a dispneia, fadiga e fraqueza muscular no período de 6 meses e ansiedade e depressão no período de 12 meses, os resultados obtidos no DTC6min não foram significativos em relação a um período a outro, mas ainda permaneciam abaixo dos valores preditos para a população que não recebeu suporte ventilatório (HUANG *et al.*, 2021b). Um estudo transversal realizado com 54 pacientes, com média de idade de 57,5 anos tempo de internação 21,4 dias, 62% estavam em UTI e 61% submetidos a VMI foram avaliados a partir de 2 meses após a alta hospitalar, onde se observou distúrbios ventilatórios, fadiga, déficit do desempenho físico e força muscular e equilíbrio. Os achados foram mais evidenciados nos pacientes com maior tempo de internação e que fizeram uso de suporte ventilatório invasivo (ALONSO *et al.*, 2021). Apesar do tempo de avaliação após alta hospitalar menor que o do nosso estudo, os resultados assemelham-se aos aqui descritos e reforçam nosso modelo em que o tempo de internação e uso de VMI refletem diretamente na prevalência de limitação funcional.

Nossos achados mostraram valores significativos para avaliação da capacidade funcional e seus impactos nas AVD nos participantes ventilados mecanicamente através da associação valores obtidos no AVD Glittre e dinamometria de preensão manual do MSd. Os pacientes com uso de VMI, apresentaram tempos para execução do AVD Glittre maiores do que os não ventilados (AVD Glittre: 3,00 vs 4,90 min, $p<0,001$). Com relação a dinamometria, os achados, igualmente significativos, acusaram déficit de força de preensão palmar do MSd nos pacientes que foram ventilados mecanicamente em relação aos ventilados espontaneamente (mediana 26,0[0,90] vs 18,0[0,70] kg, $p<0,001$). Um estudo evidenciou que 1/3 dos indivíduos após três meses de internamento por infecção por COVID-19 apresentaram descondicionamento físico juntamente com dispneia ao esforço, sendo os grandes vilões responsáveis pela limitação ao exercício e das AVD nestes indivíduos (SKJØRTEN *et al.*, 2021). Complementando esses achados, uma revisão sistemática randomizada, relata a importância da integridade muscular em membros superiores de pacientes com distúrbios respiratórios para realização de atividades diárias (KARAGIANNIS; SAVVA; MAMAI, 2020). Em nosso estudo, utilizamos o AVD Glittre e a dinamometria que podem evidenciar tal situação. A partir desta contextualização, observamos uma correlação entre um maior tempo para realização do AVD Glittre e menor nível de força obtida na dinamometria de preensão palmar do MSd. Diante

disso, é sabido que o AVD Glittre e a dinamometria são ótimas ferramenta para avaliação funcional de indivíduos que receberam tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI). Um trabalho, que se utilizou da dinamometria manual para avaliar a força periférica de pacientes com permanência em UTI, observou que, mesmo curtos períodos nessa condição já se pode observar redução de força muscular (GREVE *et al.*, 2020; PESSOA *et al.*, 2016). Se tratando dos valores obtidos, encontramos na literatura que os valores ideais para indivíduos saudáveis devem ser superiores a 26kg, podendo chegar até valores de 41kg (NOVAES *et al.*, 2009). Diante disso, nossos resultados apontam prejuízos relevantes na força dos MSd nestes pacientes e ao associar ao tempo elevado para finalizar o AVD Glittre, o qual simula atividades cotidianas, evidenciamos déficits funcionais significativos culminando em baixo desempenho funcional e maior dificuldade na realização das atividades cotidianas destes pacientes, sobretudo nos pacientes com maior tempo de hospitalização e ventilados mecanicamente.

Posteriormente, observamos em nosso estudo escores relativamente baixos de QVRS tanto para os pacientes com necessidade de suporte ventilatório invasivo quanto para os que não necessitaram. Nossos resultados mostraram uma QVRS significativamente reduzida entre os dois grupos (QVRS SF-36: mediana [IQR] 55[15,00] vs 40[12,00], $p < 0,001$). No entanto ao avaliar somente o domínio de aptidão física, o tamanho do efeito foi ainda maior (41%), diferença igualmente relevante entre os dois grupos (SF-36 função física: mediana [IQR] 60[15,00] vs 40[10,00], $p < 0,001$) após 6 meses da alta hospitalar. Encontramos resultados recentes semelhantes aos nossos na literatura, onde foram analisados os escores do SF-36 com 101 participantes, após alta hospitalar, mostrando uma correlação da redução da qualidade de vida com apenas o domínio de aptidão física (STRUMILIENE *et al.*, 2021). Em contrapartida, outro estudo, realizado por acompanhamento de indivíduos que desenvolveram formas mais graves da COVID-19 apresentaram escores de qualidade avaliados pelo SF-36 reduzidos em todos os domínios até mesmo 12 meses após a alta hospitalar, o que nos mostra que a qualidade de vida não está atrelada apenas aos aspectos físicos, mas também emocionais e sociais (VAN DER SAR - VAN DER BRUGGE *et al.*, 2021).

Por conseguinte, analisamos as possíveis correlações por regressão logística binária buscando identificar preditores que explicassem a permanência de limitação funcional e posteriores efeitos na realização das AVD após 6 meses a alta hospitalar.

Pudemos verificar em nosso modelo a necessidade de VMI, tempo de hospitalização e também a presença da comorbidade diabetes, que trazem aumento do risco de limitação funcional persistente em 1,06 vezes (*odds ratio* 1,06, $p < 0,025$, [IC95% 1,01–1,11]). Nesse contexto, nosso modelo demonstra que pacientes diabéticos que passaram por suporte ventilatório invasivo tem 3,34 vezes mais chance de apresentar limitação para realizar suas AVD quando comparados aos pacientes não ventilados mecanicamente (*odds ratio* 3,34, $p < 0,001$, [IC95% 1,37–8,17]). Os pacientes com presença de comorbidades ficaram mais suscetíveis e vulneráveis a complicações por COVID-19. Sendo assim, as doenças não transmissíveis (DNTs), entre elas, as doenças cardiovasculares e diabetes são apontadas desde os primeiros estudos realizados, como principais fatores de risco para agravamento do quadro clínico da COVID-19, hospitalização, uso de VMI e mortalidade destes pacientes (BARONE *et al.*, 2020; GE *et al.*, 2021; RIVERA-LILLO *et al.*, 2020). A presença de diabetes, conforme dados observados ao redor do mundo, demonstraram que a taxa de letalidade por SARS-CoV-2 poderia ser 3 vezes mais elevada nestes pacientes. Considerando o Brasil, em um dos Boletins Epidemiológicos publicados no mês de agosto de 2020, foi evidenciado que 31,49% dos agravos de COVID-19 foram creditados a presença de diabetes (BARONE *et al.*, 2020). Ainda nesse contexto, uma meta-análise de efeito aleatório mostrou uma chance de 2,3 vezes de maior risco dos sintomas da COVID-19 agravarem em pacientes diabéticos (ALMEIDA-PITITTO *et al.*, 2020). O agravo dos sintomas nestes pacientes traz por consequência maiores tempos de internação, necessidade de suporte ventilatório invasivo e assim maiores danos aos órgãos e sistemas (RIVERA-LILLO *et al.*, 2020). Tais, condições condizem com nossos resultados, pois conforme descrito anteriormente favorecem a persistência dos sintomas por maior tempo após a alta hospitalar.

Finalmente, buscamos métodos para verificar a prevalência de limitação da capacidade funcional e seus impactos na realização das AVD e qualidade de vida de pacientes hospitalizados por agravo da COVID-19 após 6 meses da alta hospitalar, mas considerando a complexidade do curso da doença e métodos utilizados ainda há muito por fazer. Como algumas limitações do nosso estudo destacamos um número pequeno de participantes, desenho transversal do estudo, avaliação em único centro, não inclusão de pacientes não hospitalizados e a não diferenciação de pacientes que passaram por tratamento de reabilitação.

Considerações Finais

Considera-se através dos dados obtidos neste estudo que, pacientes com maior tempo de hospitalização e necessidade de suporte ventilatório invasivo quando avaliados pelo TC6min apresentaram redução dos valores % preditos e distância percorrida menor do que os pacientes não ventilados mecanicamente. Resultados estes que, somados ao maior tempo para realização do AVD Glittre, valores inferiores de força de preensão manual MSd e a presença de diabetes, estabelecem um modelo de predição para verificar prevalência de limitação funcional e limitação para realizar as AVD nestes pacientes. As pontuações obtidas através da aplicação do questionário SF-36 demonstraram redução em todos os domínios contemplados, sobre tudo uma diferença ainda maior no domínio de aptidão física entre os participantes que permaneceram maior tempo hospitalizados fazendo uso de VMI. Por fim, conclui-se que os pacientes hospitalizados por agravo da COVID-19 e necessitaram de uso de suporte ventilatório invasivo apresentaram prevalência de sintomas que causam limitação da capacidade funcional, menor tolerância ao exercício, limitação para realizar as AVD e redução da qualidade de vida após 6 meses da alta hospitalar.

Perspectivas para Pesquisa

Novas pesquisas nessa linha são necessárias a fim de, contemplar períodos diferentes de avaliação comparando resultados obtidos em 3, 6 e 12 meses (por exemplo) após a alta hospitalar, submeter esses pacientes a reabilitação (fisioterapia) e reavaliá-los buscando identificar valores significativos de melhora após o tratamento, associar tais achados com provas de função pulmonar e ainda buscar e/ou desenvolver novos métodos e/ou ferramentas úteis para aferição e quantificação dos sintomas persistentes após a alta hospitalar por evolução da COVID-19.

Referências

AGARWAL, A.; MUKHERJEE, A.; KUMAR, G.; CHATTERJEE, P.; BHATNAGAR, T.; MALHOTRA, P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 371, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/BMJ.M3939>

AHMED, H.; PATEL, K.; GREENWOOD, D. C.; HALPIN, S.; LEWTHWAITE, P.; SALAWU, A.; EYRE, L.; BREEN, A.; O'CONNOR, R.; JONES, A.; SIVAN, M. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 52, n. 5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>

ALMEIDA-PITITTO, B. de; DUALIB, P. M.; ZAJDENVERG, L.; DANTAS, J. R.; DE SOUZA, F. D.; RODACKI, M.; BERTOLUCI, M. C. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 1, p. 75, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00586-4>

ALMEIDA, A. R. M. de. **Dinâmica sazonal da influenza no Brasil: a importância da latitude e do clima**. 2018. - Fundação Oswaldo Cruz, [s. l.], 2018.

ALONSO, A. C.; SILVA-SANTOS, P. R.; QUINTANA, M. S. L.; SILVA, V. C. da; BRECH, G. C.; BARBOSA, L. G.; POMPEU, J. E.; SILVA, E. C. G. E.; SILVA, E. M. da; GODOY, C. G. de; GREVE, J. M. D. Physical and pulmonary capacities of individuals with severe coronavirus disease after hospital discharge: A preliminary cross-sectional study based on cluster analysis. **Clinics**, v. 76, p. e3540, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3540>

ALVES, G. A. de A.; MARTINEZ, B. P.; LUNARDI, A. C. Avaliação das propriedades de medida das versões brasileiras da Escala de Estado Funcional para UTI e da Medida de Independência Funcional em pacientes críticos na unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 4, p. 521–528, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190065>

AMERICAN THORACIC SOCIETY. ATS Statement. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 111–117, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>

ANDRADE, A. A. F. **Avaliação do Glittre ADL Test com instrumento de classificação da capacidade funcional em indivíduos co doenças cardiovasculares**. 2015. - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

ARAUJO-FILHO, J. de A. B.; SAWAMURA, M. V. Y.; COSTA, A. N.; CERRI, G. G.; NOMURA, C. H. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis?

Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 46, n. 2, p. e20200114–e20200114, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200114>

BARATTO, C.; CARAVITA, S.; FAINI, A.; PEREGO, G. B.; SENNI, M.; BADANO, L. P.; PARATI, G. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: A combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. **Journal of Applied Physiology**, v. 130, n. 5, p. 1470–1478, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00710.2020/ASSET/IMAGES/LARGE/JAPPLPHYSIOL.00710.2020_F004.JPEG

BARONE, M. T. U. *et al.* The impact of COVID-19 on people with diabetes in Brazil. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 166, p. 108304, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108304>

BATISTA, M. H.; DIÓGENES, S. da S.; FILHO, E. B. B. **Trabalho em tempos de COVID-19: Orientações para a saúde e segurança**. Fortaleza: Imprensa Universitária UFC, 2020. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/53354>

BAUCE, G. Dos fórmulas para calcular el IMC, y su relación con otros indicadores antropométricos en adultos. **Revista Digital de Postgrado**, v. 1, n. 11, p. 334, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.37910/RDP.2022.11.1.e334>

BELLI, S. *et al.* Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 4, p. 2002096, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2020>

BÖGER, B.; FACHI, M. M.; VILHENA, R. O.; COBRE, A. F.; TONIN, F. S.; PONTAROLO, R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. **American Journal of Infection Control**, v. 000, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>

BOUSQUET, J. *et al.* ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). **Allergy**, v. 76, n. 3, p. 689–697, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ALL.14471>

BUCHNER, A.; ERDFELDER, E.; FAUL, F.; LANG, A.-G. **Universität Düsseldorf: G*Power**. [s. l.], 2021. Disponível em: <https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower>. Acesso em: 11 maio. 2021.

BUSS, A. S.; SILVA, L. M. C. da. Estudo comparativo entre dois questionários de qualidade de vida em pacientes com DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 4, p. 318–324, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009000400005>

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 6, p. 603–605, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.12603>

CARMO, J. F. Do; OLIVEIRA, E. R. O. A.; MORELATO, R. L. Incapacidade funcional e fatores associados em idosos após o Acidente Vascular Cerebral em Vitória - ES, Brasil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 5, p. 809–818, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150215>

CARSANA, L. *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 10, p. 1135–1140, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)

CESPEDES, M. da S.; SOUZA, J. C. R. P. de. Coronavirus: a clinical update of Covid-19. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 2, p. 116–123, 2020 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.116>

CESPEDES, M. da S.; SOUZA, J. C. R. P. de. Sars-CoV-2: A clinical update - II. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 4, p. 547–557, 2020 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.547>

CHAVES, G. S. da S. **Fisioterapia respiratória em crianças com pneumonia: revisão sistemática**. 2013. - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, [s. l.], 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/16739>

CHEN, X. *et al.* Some characteristics of clinical sequelae of COVID-19 survivors from Wuhan, China: A multi-center longitudinal study. **Influenza other respir. viruses**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/IRV.12943>

CHENG, H.-Y.; JIAN, S.-W.; LIU, D.-P.; NG, T.-C.; HUANG, W.-T.; LIN, H.-H. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 9, p. 1156, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>

CHIPPA, V.; ALEEM, A.; ANJUM, F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. **StatPearls**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033370/>. Acesso em: 3 dez. 2021.

CHUA, F. *et al.* The role of CT in case ascertainment and management of COVID-19 pneumonia in the UK: insights from high-incidence regions. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 438–440, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30132-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30132-6)

CLAFLIN, E. S.; DAUNTER, A. K.; BOWMAN, A.; STARTUP, J.; REED, E.; KRISHNAN, C.; KRATZ, A. L. Hospitalized Patients with COVID-19 and Neurological Complications Experience More Frequent Decline in Functioning and Greater Rehabilitation Needs. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 100, n. 8, p. 725–729, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001807>

COHEN, J. Statistical power analysis. *In*: **Current directions in psychological**

science. [S. l.: s. n.]. v. 1, p. 98–101.

CORRÊA, K. S.; KARLOH, M.; MARTINS, L. Q.; SANTOS, K. dos; MAYER, A. F. O teste de AVD-Glittre é capaz de diferenciar a capacidade funcional de indivíduos com DPOC da de saudáveis? **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 15, n. 6, p. 467–473, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552011005000034>

CORTINOVIS, M.; PERICO, N.; REMUZZI, G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. **Lancet (London, England)**, v. 397, n. 10270, p. 173–175, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00039-8)

CRISPO, A. *et al.* Strategies to evaluate outcomes in long-COVID-19 and post-COVID survivors. **Infectious agents and cancer**, v. 16, n. 1, p. 62, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S13027-021-00401-3>

CURCI, C. *et al.* Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 56, n. 5, p. 633–641, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06339-X>

DAHER, A.; BALFANZ, P.; CORNELISSEN, C.; MÜLLER, A.; BERGS, I.; MARX, N.; MÜLLER-WIELAND, D.; HARTMANN, B.; DREHER, M.; MÜLLER, T. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. **Respiratory Medicine**, v. 174, p. 106197, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>

DORNELES, R. G. P. N. **Avaliação da mecânica respiratória e sua repercussão na dispneia durante o exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.** 2018. - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, [s. l.], 2018.

DUNSKY, A. The Effect of Balance and Coordination Exercises on Quality of Life in Older Adults: A Mini-Review. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 11, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2019.00318>

EL MOHEB, M.; NAAR, L.; CHRISTENSEN, M. A.; KAPOEN, C.; MAURER, L. R.; FARHAT, M.; KAAFARANI, H. M. A. **Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients with and without COVID-19.** [S. l.]: American Medical Association, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19400>. Acesso em: 20 dez. 2020.

ENRICHI, P. L.; SHERRILL, D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 158, n. 5 Pt 1, p. 1384–1387, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.158.5.9710086>

FERREIRA, P. L.; FERREIRA, L. N.; PEREIRA, L. N. Contributos para a validação da versão Portuguesa do EQ-5D. **Acta Medica Portuguesa**, v. 26, n. 6, p. 664–675, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.1317>

GARRIGUES, E. *et al.* Post-discharge persistent symptoms and health-related quality

of life after hospitalization for COVID-19. **The Journal of infection**, v. 81, n. 6, p. e4–e6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.08.029>

GE, E.; LI, Y.; WU, S.; CANDIDO, E.; WEI, X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. **PLOS ONE**, v. 16, n. 10, p. e0258154, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258154>

GEBERHIWOT, T.; MADATHIL, S.; GAUTAM, N. After Care of Survivors of COVID-19—Challenges and a Call to Action. **JAMA Health Forum**, v. 1, n. 8, p. e200994, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2020.0994>

GIRONDI, J.; GIRONDI, J. B. R.; HAMMERSCHMIDT, K. S. de A.; TRISTÃO, F. R.; FERNANDEZ, D. L. R. O uso do Índice de Barthel Modificado em idosos: contrapondo capacidade funcional, dependência e fragilidade. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 2, n. 4, p. 213–217, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v2i4.106.p213-217.2014>

GRASSELLI, G. *et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 19, n. 20, p. 1–8, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2)

GREVE, J. M. D.; BRECH, G. C.; QUINTANA, M.; SOARES, A. L. de S.; ALONSO, A. C. Impacts of Covid-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 26, n. 4, p. 285–288, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1517-869220202604esp002>

GULART, A. A.; SANTOS, K. Dos; MUNARI, A. B.; KARLOH, M.; CANI, K. C.; MAYER, A. F. Relação entre a capacidade funcional e a percepção de limitação em atividades de vida diária de pacientes com DPOC. **Rev. Fisioterapia e Pesquisa**, v. 22, n. 2, p. 104–111, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.590/1809-2950/12836522022015>

HADAYA, J.; BENHARASH, P. Prone Positioning for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Prone. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 13, p. 2329–2330, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14901>

HALPIN, S. J. *et al.* Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 2, p. 1013–1022, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>

HAMMER, M. M.; RAPTIS, C. A.; HENRY, T. S.; SHAH, A.; BHALLA, S.; HOPE, M. D. Challenges in the interpretation and application of typical imaging features of COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 6, p. 534–536, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30233-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30233-2)

HASAN, L. K.; DEADWILER, B.; HARATIAN, A.; BOLIA, I. K.; WEBER, A. E.; PETRIGLIANO, F. A. Effects of COVID-19 on the Musculoskeletal System: Clinician's Guide. **Orthopedic research and reviews**, v. 13, p. 141–150, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.2147/ORR.S321884>

HERRIDGE, M. S.; MOSS, M.; HOUGH, C. L.; HOPKINS, R. O.; RICE, T. W.; BIENVENU, O. J.; AZOULAY, E. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. **Intensive care medicine**, v. 42, n. 5, p. 725–738, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S00134-016-4321-8>

HUANG, C. *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, v. 397, n. 10270, p. 220–232, 2021 a. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)

HUANG, L. *et al.* 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. **The Lancet**, v. 398, n. 10302, p. 747–758, 2021 b. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)

HULL, J. H.; LLOYD, J. K.; COOPER, B. G. Lung function testing in the COVID-19 endemic. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 7, p. 666–667, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30246-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30246-0)

IBM CORP. **IBM SPSS Statistics for Windows**. Armonk, NY: IBM Corp, 2021.

INCIARDI, R. M. *et al.* Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 7, p. 819, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>

IOANNOU, G. N.; LOCKE, E.; GREEN, P.; BERRY, K.; O'HARE, A. M.; SHAH, J. A.; CROTHERS, K.; EASTMENT, M. C.; DOMINITZ, J. A.; FAN, V. S. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. **JAMA network open**, v. 3, n. 9, p. e2022310, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22310>

JACOBS, L. G. *et al.* Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. **PLOS ONE**, v. 15, n. 12, p. e0243882, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0243882>

JUÁREZ-BELAÚNDE, A.; COLOMER FONT, C.; LAXE, S.; RÍOS-LAGO, M.; FERRI CAMPOS, J. Futuro de la neurorrehabilitación tras la pandemia por el SARS-CoV-2. **Neurología**, v. 35, n. 6, p. 410–411, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.003>

KARAGIANNIS, C.; SAVVA, C.; MAMAI, I. Treinamento de membros superiores e atividades da vida diária em pacientes com DPOC : revisão sistemática de ensaios controlados randomizados. v. 46, n. 6, p. 6–13, 2020.

KIM, Y.; KIM, S.-W.; CHANG, H.-H.; KWON, K. T.; BAE, S.; HWANG, S. Significance and Associated Factors of Long-Term Sequelae in Patients after Acute COVID-19 Infection in Korea. **Infection & chemotherapy**, v. 53, n. 3, p. 463–476, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0022>

LAGUARDIA, J.; CAMPOS, M. R.; TRAVASSOS, C.; NAJAR, A. L.; DOS ANJOS, L. A.; VASCONCELLOS, M. M. Dados normativos brasileiros do questionário Short Form-36 versão 2. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 4, p. 889–897, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000400009>. Acesso em: 6 maio. 2021.

LERUM, T. V. *et al.* Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. **European Respiratory Journal**, v. 57, n. 4, p. 2003448, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>

LEUNG, J. M.; YANG, C. X.; TAM, A.; SHAIPIANICH, T.; HACKETT, T. L.; SINGHERA, G. K.; DORSCHIED, D. R.; SIN, D. D. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>

LOPEZ-LEON, S.; WEGMAN-OSTROSKY, T.; PERELMAN, C.; SEPULVEDA, R.; REBOLLEDO, P. A.; CUAPIO, A.; VILLAPOL, S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. undefined-undefined, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/S41598-021-95565-8>

MACHADO, D. M.; VIANNA, C. de A.; DE SOUZA, L. C.; LEITE, T. C.; DA SILVA, M. M.; CAMPOS, J. F. Cardiorespiratory arrest in a coronavirus pandemic: Comprehensive literature review. **Revista Enfermagem**, v. 28, p. 1–7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.12957/REUERJ.2020.50721>

MAFORT, T. T. *et al.* Changes in lung ultrasound of symptomatic healthcare professionals with COVID-19 pneumonia and their association with clinical findings. **Journal of clinical ultrasound : JCU**, v. 48, n. 9, p. 515–521, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/JCU.22905>

MCFANN, K.; BAXTER, B. A.; LAVERGNE, S. M.; STROMBERG, S.; BERRY, K.; TIPTON, M.; HABERMAN, J.; LADD, J.; WEBB, T. L.; DUNN, J. A.; RYAN, E. P. Quality of Life (QoL) Is Reduced in Those with Severe COVID-19 Disease, Post-Acute Sequelae of COVID-19, and Hospitalization in United States Adults from Northern Colorado. **International Journal of Environmental Research and Public Health** 2021, Vol. 18, Page 11048, v. 18, n. 21, p. 11048, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/IJERPH182111048>

MCLOUGHLIN, B. C.; MILES, A.; WEBB, T. E.; KNOPP, P.; EYRES, C.; FABBRI, A.; HUMPHRIES, F.; DAVIS, D. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. **European geriatric medicine**, v. 11, n. 5, p. 857–862, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S41999-020-00353-8>

MERKLER, A. E. *et al.* Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 11, p. 1366–1372, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>

MILLAR, J. E.; BUSSE, R.; FRASER, J. F.; KARAGIANNIDIS, C.; MCAULEY, D. F.

Apples and oranges: international comparisons of COVID-19 observational studies in ICUs. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 10, p. 952–953, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30368-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30368-4)

MONTEMEZZO, D. *et al.* Confiabilidade interavaliador e teste-reteste do teste de AVD-Glittre em indivíduos saudáveis. **ASSOBRAFIR Ciência**, v. 10, n. 1, p. 0–0, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.47066/2177-9333.AC.2019.0002>

NALBANDIAN, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 601–615, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/S41591-021-01283-Z>

NETO, R. M. da S.; BENJAMIM, C. J. R.; DE MEDEIROS CARVALHO, P. M.; NETO, M. L. R. Psychological effects caused by the COVID-19 pandemic in health professionals: A systematic review with meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 104, p. 110062, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110062>

NGAI, J. C.; KO, F. W.; NG, S. S.; TO, K. W.; TONG, M.; HUI, D. S. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 15, n. 3, p. 543–550, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/J.1440-1843.2010.01720.X>. Acesso em: 3 set. 2022.

NOVAES, R. D.; MIRANDA, A. S. de; SILVA, J. de O.; TAVARES, B. V. F.; DOURADO, V. Z. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 16, n. 3, p. 217–222, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1809-29502009000300005>

NUNES, M. F.; HERVÉ, B. B.; LUKRAFKA, J. L.; MONTEIRO, M. B. Handgrip strength and its relation to isokinetic dynamometry in COPD. **Fisioterapia em Movimento**, v. 33, p. 1–10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5918.033.ao56>

OKAN, S.; OKAN, F.; DURAN YÜCESOY, F. Evaluation of pulmonary function and exercise capacity after COVID-19 pneumonia. **Heart & lung : the journal of critical care**, v. 54, p. 1–6, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.03.004>

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE FUNCIONALIDADE, INCAPACIDADE E SAÚDE. *In*: OPAS, O. P. da S.; OMS, O. M. da saúde. **ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health**. São Paulo: Edusp - Editora da Universidade de São Paulo, 2008. p. 45–61.

PAHO/WHO. **OPAS/OMS Brasil - Alerta epidemiológico - Complicações e sequelas da COVID-19**. Washington, D.C., 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&slug=alerta-epidemiologico-complicacoes-e-sequelas-da-covid-19&layout=default&alias=2046-alerta-epidemiologico-complicacoes-e-sequelas-da-covid-19&category_slug=covid-19-materiais-de-comun. Acesso em: 20 dez. 2020.

PALLET, S. J. C.; RAYMENT, M.; PATEL, A.; CHARANI, E.; DENNY, S. J.; FITZGERALD-SMITH, S. A. M.; MUGHAL, N.; JONES, R.; DAVIES, G. W.; MOORE,

L. S. P. Serological assays for delayed SARS-CoV-2 case identification – Author's reply. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 10, p. e74, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30406-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30406-9)

PANZINI, R. G.; DA ROCHA, N. S.; BANDEIRA, D. R.; FLECK, M. P. D. A. Qualidade de vida e espiritualidade. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 34, n. SUPPL. 1, p. 105–115, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000700014>

PEGADO, R.; SILVA-FILHO, E.; LIMA, I. N. D. F.; GUALDI, L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Brasil: Information to physical therapists. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 4, p. 498–501, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.498>

PESSOA, M. F.; SOUZA LEITE, W.; RICHTERMOC, K.; REGO BARROS, C.; MORAIS, C.; CUNHA BRANDÃO, D.; DORNELAS DE ANDRADE, A.; LIMA CAMPOS, S. Dinamometria, força muscular periférica e capacidade funcional em pacientes não-entubados: desfecho sobre tempo de permanência hospitalar. **Anais do Congresso Brasileiro de Fisioterapia**, v. 1, n. 1, 2016. Disponível em: http://www.anaiscobraf.com.br/arqAnais/Dinamometria_forca_muscular_periferica_e_capacidade_funcional_em_pacientes_naoentubados_desfecho_sobre_tempo_de_permanencia_hospitalar.pdf. Acesso em: 17 jun. 2022.

PIZARRO-PENAROLLI, C.; SÁNCHEZ-ROJAS, C.; TORRES-CASTRO, R.; VERA-URIBE, R.; SANCHEZ-RAMIREZ, D. C.; VASCONCELLO-CASTILLO, L.; SOLÍS-NAVARRO, L.; RIVERA-LILLO, G. Assessment of activities of daily living in patients post COVID-19: A systematic review. **PeerJ**, v. 9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7717/PEERJ.11026/SUPP-1>

POLISTINA, G. E.; SIMIOLI, F.; IMITAZIONE, P.; LANZA, M.; ANNUNZIATA, A.; FIORENTINO, G. Different presentation of pulmonary parenchymal disruption in COVID-19 pneumonia. Case series of Sub-Intensive Care Unit in Naples, Italy. **Monaldi Archives for Chest Disease**, v. 90, n. 4, p. 572–576, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4081/MONALDI.2020.1482>

PUJADAS, E.; CHAUDHRY, F.; MCBRIDE, R.; RICHTER, F.; ZHAO, S.; WAJNBERG, A.; NADKARNI, G.; GLICKSBERG, B. S.; HOULDSWORTH, J.; CORDON-CARDO, C. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 9, p. e70, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30354-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30354-4)

PUNTMANN, V. O. *et al.* Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 11, p. 1265–1273, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>

RAGHU, G.; WILSON, K. C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 9, p. 839–842, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30349-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30349-0)

RASS, V. *et al.* Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 10, p. 3348–3359, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ENE.14803>

RAVEENDRAN, A. V.; JAYADEVAN, R.; SASHIDHARAN, S. Long COVID: An overview. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 15, n. 3, p. 869–875, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2021.04.007>

REIS, C. M. dos; KARLOH, M.; FONSECA, F. R.; BISCARO, R. R. M.; MAZO, G. Z.; MAYER, A. F. Functional capacity measurement: reference equations for the Glittre Activities of Daily Living test. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 5, p. 370–377, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000118>

RINALDO, R. F. *et al.* Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. **European Respiratory Journal**, v. 58, n. 2, 2021 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00870-2021>

RINALDO, R. F.; MONDONI, M.; PARAZZINI, E. M.; BACCELLI, A.; PITARI, F.; BRAMBILLA, E.; LURASCHI, S.; BALBI, M.; GUAZZI, M.; DI MARCO, F.; CENTANNI, S. Severity does not impact on exercise capacity in COVID-19 survivors. **Respiratory medicine**, v. 187, 2021 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2021.106577>

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**, v. 101, n. 8, p. 1470–1471, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.04.013>

ROSA, R. G. *et al.* Quality of life and long-term outcomes after hospitalization for COVID-19: Protocol for a prospective cohort study (Coalition VII). **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, n. 1, p. 31–37, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210003>

RUBIN, R. As Their Numbers Grow, COVID-19 “Long Haulers” Stump Experts. **JAMA**, v. 324, n. 14, p. 1381, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17709>

SAKAI, T.; HOSHINO, C.; YAMAGUCHI, R.; HIRAO, M.; NAKAHARA, R.; OKAWA, A. Remote rehabilitation for patients with COVID-19. **Journal of rehabilitation medicine**, v. 52, n. 9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2340/16501977-2731>

SANTOS, A. C. dos; FINATTI, R. A emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e as respostas governamentais ao redor do mundo. **Revista Aval**, v. 3, n. 17, p. 129–149, 2020. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com>. Acesso em: 20 dez. 2020.

SARZANI, R.; SPANNELLA, F.; GIULIETTI, F.; DI PENTIMA, C.; GIORDANO, P.; GIACOMETTI, A. Possible harm from glucocorticoid drugs misuse in the early phase of SARS-CoV-2 infection: a narrative review of the evidence. **Internal and emergency medicine**, v. 17, n. 2, p. 329–338, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S11739-021-02860-3>

SCORDO, K. A.; RICHMOND, M. M.; MUNRO, N. Post-COVID-19 Syndrome: Theoretical Basis, Identification, and Management. **AACN Advanced Critical Care**, v. 32, n. 2, p. 188–194, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4037/aacnacc2021492>

SHI, M.; CHEN, L.; YANG, Y.; ZHANG, J.; XU, J.; XU, G.; LI, B.; YIN, Y. Analysis of clinical features and outcomes of 161 patients with severe and critical COVID-19: A multicenter descriptive study. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 34, n. 9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcla.23415>

SILVA, C. C.; BICHARA, C. N. C.; CARNEIRO, F. R. O.; PALACIOS, V. R. da C. M.; BERG, A. V. S. Van den; QUARESMA, J. A. S.; MAGNO FALCÃO, L. F. Muscle dysfunction in the long coronavirus disease 2019 syndrome: Pathogenesis and clinical approach. **Reviews in Medical Virology**, p. e2355, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.2355>

SINGH, I.; JOSEPH, P.; HEERDT, P. M.; CULLINAN, M.; LUTCHMANSINGH, D. D.; GULATI, M.; POSSICK, J. D.; SYSTROM, D. M.; WAXMAN, A. B. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. **Chest**, v. 161, n. 1, p. 54–63, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.010>

SKJØRTEN, I.; ANKERSTJERNE, O. A. W.; TREBINJAC, D.; BRØNSTAD, E.; RASCH-HALVORSEN, Ø.; EINVIK, G.; LERUM, T. V.; STAVEM, K.; EDVARDSEN, A.; INGUL, C. B. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. **European Respiratory Journal**, v. 58, n. 2, p. 2100996, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00996-2021>

SKUMLIEN, S.; HAGELUND, T.; BJØRTUFT, Ø.; RYG, M. S. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. **Respiratory medicine**, v. 100, n. 2, p. 316–323, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2005.04.022>

STRUMILIENE, E.; ZELECKIENE, I.; BLIUDZIUS, R.; SAMUILIS, A.; ZVIRBLIS, T.; ZABLOCKIENE, B.; STRUMILA, A.; GRUSLYS, V.; MALINAUSKIENE, L.; KASIULEVICIUS, V.; JANCORIENE, L. Follow-up analysis of pulmonary function, exercise capacity, radiological changes, and quality of life two months after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia. **Medicina (Lithuania)**, v. 57, n. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/MEDICINA57060568>

SULEYMAN, G. *et al.* Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. **JAMA network open**, v. 3, n. 6, p. e2012270, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>

SURKOVA, E.; NIKOLAYEVSKYY, V.; DROBNIEWSKI, F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 12, p. 1167–1168, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30453-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30453-7)

TAY, M. Z.; POH, C. M.; RÉNIA, L.; MACARY, P. A.; NG, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature reviews. Immunology**, v. 20, n.

6, p. 363–374, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/S41577-020-0311-8>

TEICH, V. D.; KLAJNER, S.; ALMEIDA, F. A. S. de; DANTAS, A. C. B.; LASELVA, C. R.; TORRITESI¹, M. G.; CANERO¹, T. R.; , OTÁVIO BERWANGER¹ , LUIZ VICENTE RIZZO¹, E. P. R.; NETO, M. C. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. **Einstein**, v. 18, n. 4, p. 1–6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31744/einstein>

THE JAMOVİ PROJECT. **Jamovi**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://www.jamovi.org>. Acesso em: 15 jun. 2022.

THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE. COVID-19 testing in the UK. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 11, p. 1061, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30445-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30445-8)

TOMAZINI, B. M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 13, p. 1307, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>

TOWNSEND, L. *et al.* Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. **PLOS ONE**, v. 15, n. 11, p. e0240784, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0240784>

VAN DER SAR - VAN DER BRUGGE, S.; TALMAN, S.; BOONMAN - DE WINTER, L. J. M.; DE MOL, M.; HOEFMAN, E.; VAN ET TEN, R. W.; DE BACKER, I. C. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. v. 176, p. 106272, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2020.106272>

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; AL., *et.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, p. 1061–1069, 2020.

WEINBERGER, D. M. *et al.* Estimation of Excess Deaths Associated With the COVID-19 Pandemic in the United States, March to May 2020. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 10, p. 1336, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3391>

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

XIONG, Q.; XU, M.; LI, J.; LIU, Y.; ZHANG, J.; XU, Y.; DONG, W. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 1, p. 89–95, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2020.09.023>

ZACHARIAH, P. *et al.* Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children’s Hospital in New

York City, New York. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 10, p. e202430, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430>

ZERAH, L. *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of 821 Older Patients With SARS-Cov-2 Infection Admitted to Acute Care Geriatric Wards. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 76, n. 3, p. E4–E12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAA210>

ZHANG, X. *et al.* Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. **JAMA network open**, v. 4, n. 9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.27403>

ZHAO, Y.-J.; BAI, W.; SU, Z.; NG, C. H.; XIANG, Y.-T. Long-term effects on survivors with COVID-19. **Lancet (London, England)**, v. 398, n. 10314, p. 1871–1872, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02283-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02283-2)

ZOUFALY, A. *et al.* Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 11, p. 1154–1158, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30418-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30418-5)

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL, DAS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA E DA QUALIDADE DE VIDA APÓS 6 MESES DE ALTA HOSPITALAR EM TRATAMENTO DA COVID-19

Elaborado a partir da Res. nº466 de 10/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde

Breve justificativa e objetivos da pesquisa: Este estudo surge do interesse em investigar o grau de dificuldade para respirar (dispneia), a capacidade de realizar exercícios físicos, capacidade para realizar as atividades diárias e se alguma condição deixada pela Covid-19 limita a realização dessas atividades e consequentemente como está a qualidade de vida dos pacientes, foram expostos aos sintomas mais graves da Covid-19 e sofreram hospitalização por tal condição de ao menos 48h. Busca-se desta forma, uma maior contribuição para o entendimento da doença e suas complicações, nos sistemas respiratório, cardiovascular e musculoesquelético, e ainda, identificar possibilidades de tratamentos futuros que tragam efeitos positivos e bons resultados na recuperação destes pacientes.

Procedimentos: Os participantes serão submetidos a uma avaliação que buscará identificar o histórico de saúde de cada um. Verificação dos sinais vitais. Entendimento da qualidade de vida ao responder o questionário SF-36, contendo 11 questões sobre seu estado de saúde abordando as condições físicas, emocionais e sociais, tarefas e atividades do dia a dia. Avaliação da capacidade de realizar exercícios físicos através do teste de caminhada dos seis minutos. Avaliação da condição funcional através do teste de dinamometria de preensão manual. Avaliação da capacidade para realizar as atividades diárias através do teste Glittre.

Potenciais benefícios: Com a passagem da pandemia por Covid-19, tornou-se muito importante a realização de tratamentos e formas e instrumentos para avaliar as funções do corpo. Os pacientes que passaram por sintomas mais graves da Covid-19 e desenvolveram complicações que podem limitar as suas atividades as quais antes eram acostumados a fazer. Por esse motivo, a recuperação total dessas funções é de extrema importância. Os pacientes submetidos as formas e ferramentas de avaliação aqui descritas, podem se beneficiar dos resultados obtidos seja para verificar a extensão de suas limitações seja em comprometimento significativo, ou de menor relevância e assim, serem direcionados a um tratamento adequado, favorecendo o trabalho dos profissionais de reabilitação especializados de modo a direcionar terapias específicas para cada participante, visando restabelecer as condições físicas e atividades cotidianas comprometidas.

Potenciais riscos: Se tratando dos riscos, o processo de avaliação de todos os testes será realizado em ambiente hospitalar, com equipe médica ciente e de prontidão. Como medida de segurança, dois avaliadores treinados conduzirão o teste, a fim de minimizar qualquer eventualidade. No caso dos questionários em caso de

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

constrangimento ao responder, o participante poderá optar em desistir do processo ou então receber suporte dos profissionais presentes. O teste de avaliação de tolerância ao exercício será realizado em local coberto e adequado com pista plana e acompanhamento profissional durante todo o tempo do teste afim de minimizar eventuais riscos de queda ou fadiga extrema. O teste Glittre será aplicado em sala, preparada especialmente para esse fim, chão plano antiderrapante, materiais bem fixados, com monitoramento e apoio profissional durante todo o processo avaliativo.

Garantia de sigilo, privacidade, anonimato e acesso: Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa de qualquer forma lhe identificar, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e privacidade. Caso haja interesse, o senhor (a) terá acesso aos resultados.

Garantia de esclarecimento: É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Garantia de responsabilidade e divulgação: Os resultados das avaliações e dos dados da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, e esses resultados serão divulgados em meio científico sem citar qualquer forma que possa identificar o seu nome.

Garantia de ressarcimento de despesas: Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas através de seguro próprio concedido pelo pesquisador. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Responsabilidade do pesquisador e da instituição: O pesquisador e a instituição proponente se responsabilizarão por qualquer dano pessoal ou moral referente à integridade física e ética que a pesquisa possa comportar.

Critérios para suspender ou encerrar a pesquisa: O estudo será suspenso na ocorrência de qualquer falha metodológica ou técnica observada pelo pesquisador, cabendo ao mesmo a responsabilidade de informar a todos os participantes o motivo da suspensão. O estudo também será suspenso caso seja percebido qualquer risco ou danos à saúde dos sujeitos participantes, consequente à pesquisa, que não tenha sido previsto neste termo. Quando atingir a coleta de dados necessária a pesquisa será encerrada.

Demonstrativo de infraestrutura: A instituição onde será feito o estudo possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa com ambiente adequado. O local, bem como os equipamentos e ferramentas utilizados no estudo cobrem todas as necessidades do estudo e fornecem todo o amparo ao bem estar dos participantes.

Propriedade das informações geradas: Não há cláusula restritiva para a divulgação dos resultados da pesquisa, e que os dados coletados serão utilizados

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

única e exclusivamente para comprovação do experimento. Os resultados serão submetidos à publicação, sendo favoráveis ou não às hipóteses do estudo.

Sobre a recusa em participar: Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Contato do pesquisador responsável e do comitê de ética: Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável, GELSON GONÇALVES, que pode ser encontrada no telefone (46) 999001435. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 2022.

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

Apêndice 2 – Termo de autorização de uso de imagem

Eu, _____, nacionalidade _____, menor de idade, neste ato devidamente representado por seu (sua) (responsável legal), _____, nacionalidade _____, estado civil _____, portador da Cédula de identidade RG nº _____, inscrito no CPF/MF sob nº _____, residente à Av/Rua _____, nº. _____, município _____ do Rio de Janeiro _____/Rio de Janeiro, AUTORIZO o uso de minha imagem em todo e qualquer material entre fotos, vídeos e documentos, para ser utilizada em material didático e científico decorrente do projeto AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL, DAS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA E QUALIDADE DE VIDA APÓS 6 MESES DE LATA HOSPITALAR PARA TRATAMENTO DA COVID-19. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso da imagem acima mencionada em todo território nacional e no exterior, das seguintes formas: folder de apresentação; artigos científicos em revistas e jornais especializados; aulas em cursos de capacitação; cartazes informativos; palestras em encontros científicos; banners de congressos; mídia eletrônica (painéis, vídeos, televisão, cinema, programa para rádio, entre outros), desde que estejam relacionados com a divulgação do projeto e dos achados da pesquisa. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer outro, e assino a presente autorização em 2 vias de igual teor e forma. **Declaro que entendi os objetivos e benefícios do uso das imagens da pesquisa e autorizo o uso nas formas acima descritas, para divulgação do projeto e dos achados da pesquisa.**

_____ Data: ____/____/____
Assinatura do participante

_____ Data: ____/____/____
Nome do pesquisador

Anexo 1 – Checklist Ético Preliminar (CEPlist)

A *Lista de Itens para o Comitê de Ética em Pesquisa (CEPlist)* foi elaborada com base na [Resolução do Conselho Nacional de Saúde No. 466 de 12 de dezembro de 2012](#) com o objetivo de melhorar a qualidade das informações dos Protocolos de Pesquisa envolvendo seres humanos que são submetidos à apreciação pelo sistema CEP/CONEP.

A *CEPlist* é preenchida pelo pesquisador principal do projeto antes de sua submissão para ser anexada na [Plataforma Brasil](#) como “Outros” documentos. O pesquisador preencherá o número da página onde consta a referida informação. Caso o item não se aplique, deverá ser preenchido com “NA”.

a) Documentos obrigatórios		Páginas
<i>a.1. Termos</i>	a) Termo de Anuência da instituição proponente redigido em papel timbrado, datado e assinado por representante	
	b) Termo(s) de Anuência da(s) instituição(ões) coparticipante(s) redigido(s) em papel timbrado, datado(s) e assinado(s) por representante	96
	a) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	82
	b) Termo de Assentimento Livre e Esclarecido	
	c) Termo de Autorização para Uso de Dados secundários	NA
<i>a.2. Cronograma</i>	a) Cronograma detalhado quanto às etapas do projeto de pesquisa	NA
<i>a.3. Orçamento</i>	a) Orçamento detalhado quanto à aplicação dos recursos	NA
	b) Citação do(s) patrocinador(es) da pesquisa	NA
<i>a.4. Declarações</i>	a) Declaração de Instituição e Infraestrutura redigido em papel timbrado, datado e assinado por representante	NA
	b) Declaração de Pesquisadores	
	c) Declaração de Patrocinador	NA
<i>a.5. Dispensa</i>	a) Justificativa para dispensa do Termo solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP	NA
b) Projeto de pesquisa (PP)		Páginas
<i>b.1. Introdução</i>	a) Fundamentação em fatos científicos, experimentação prévia e/ou pressupostos adequados à área específica da pesquisa	16
<i>b.2. Materiais e Métodos</i>	a) Métodos adequados para responder às questões estudadas, especificando-os, seja a pesquisa qualitativa, quantitativa ou quali-quantitativa	39
	b) Cálculo e/ou justificativa do tamanho da amostra	45

	c) Critérios de inclusão e exclusão bem definidos	40
	d) Procedimento detalhado de recrutamento dos participantes	40
	e) Local(is) de realização da(s) etapa(s) da pesquisa	39
	f) Períodos de <i>wash-out</i> ou uso de placebo justificados e com análise crítica de risco	NA
	g) Explicação detalhada e justificada dos exames e testes que serão realizados	41
	h) Manutenção dos dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob guarda e responsabilidade do pesquisador principal, por 5 anos após o término da pesquisa	48
	i) Critérios detalhados para suspender e encerrar a pesquisa	83
<i>b.3. Apêndices e Anexos</i>	a) Questionário(s) para coleta de dados	89-92
c) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)		Páginas
<i>c.1. Informações Obrigatórias</i>	a) Título do projeto abaixo do título do Termo	82
	b) Informações prestadas em linguagem clara e acessível ao participante	82-84
	c) Justificativa e os objetivos claros e bem definidos	82
	d) Procedimentos e métodos detalhados a serem utilizados na pesquisa	82
	e) Possibilidade de inclusão (sorteio) em grupo controle ou experimental	NA
	f) Possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa	82
	g) Possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa	82
	h) Providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano	82-83
	i) Formas de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa	82-83
	j) Garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização	83
	k) Garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa	83

	l) Garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via do Termo	83-84
	m) Garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes	83
	n) Explicita a garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa	83
	o) Esclarecimento sobre a possibilidade de inclusão do participante em grupo controle ou placebo, explicitando, claramente, o significado dessa possibilidade	NA
	p) Compromisso de encaminhar os resultados da pesquisa para publicação em meio científico	83-84
	q) Declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências da Resolução No. 466/2012	84
	r) Declaração do pesquisador responsável de que os resultados dos exames e/ou dados da pesquisa serão de responsabilidade dos pesquisadores	83-84
<i>c.2. Pesquisador</i>	a) Consta, em todas as folhas e vias do Termo, o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa	83
<i>c.3. Comitê de Ética</i>	a) Consta, em todas as folhas e vias do Termo, o endereço e contato telefônico ou outro, do CEP	82-83
<i>c.4. Participante</i>	a) Há espaço para o nome do participante e/ou responsável legal e local para sua assinatura	82-84
d) Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)		Páginas
<i>d.1. Apresentação</i>	a) Há termo de consentimento dos responsáveis com anuência dos menores de idade ou legalmente incapazes	NA
Recomendações		
(x) Aprovado <i>Este projeto está de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e pode ser submetida para o CEP/CONEP</i>	() Com pendências <i>Solicita-se revisão das sugestões propostas pela banca antes da apreciação pelo CEP/CONEP</i>	() Reprovado <i>O projeto deve ser novamente submetido após atender às sugestões propostas pela BANCA e aos critérios do CEP/CONEP</i>

Anexo 2 – Declaração de Instituição Coparticipante



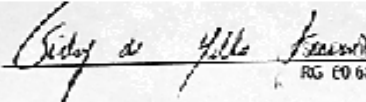
GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE POLÍCIA MILITAR
CENTRO DE FISIATRIA E REABILITAÇÃO DA POLÍCIA MILITAR

TERMO DE ANUÊNCIA

O CENTRO DE FISIATRIA E REABILITAÇÃO DA POLICIA MILITAR(CFRPM), CNPJ 28.005.130/0008-02, com sede na Rua Paranhos, 820, CEP 21073-460, Olaria – Rio de Janeiro, representado pela TEN CEL PM MED SIRLEY DE MELLO FERNANDES, abaixo assinado, na qualidade de DIRETORA vem por meio desta confirmar, para os devidos fins junto ao CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA (UNISUAM) a firme intenção de participar do projeto de pesquisa FATORES ASSOCIADOS À LIMITAÇÃO FUNCIONAL E À PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS EM UMA COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES PÓS HOSPITALIZAÇÃO POR COVID-19 submetido à Plataforma Brasil coordenado pelo Prof. Dr. Luis Felipe da Fonseca Reis, Doutor, Pesquisador associado da UNISUAM e que terá como pesquisador responsável nessa instituição o mesmo professor que também é TEM CEL PM Fisioterapeuta na referida Unidade

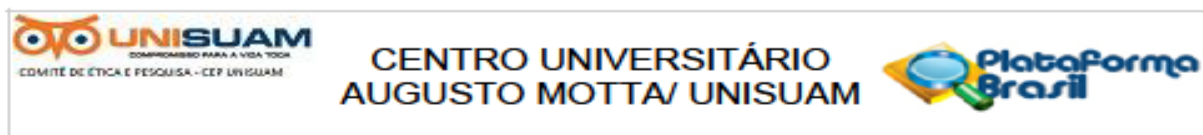
Declaramos conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução 466/2012 do CNS. Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição participante deste projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Rio de Janeiro, 24 de outubro de 2021

 **SIRLEY DE MELLO FERNANDES, TEN CEL PM MED**
RG E0 636 ID. FUNC. 24622967
DIRETORA DO CFRPM

TEN CEL PM MED SIRLEY DE MELLO FERNANDES
DIRETORIA DO CFRPM

Anexo 3 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO, DISPNEIA, PERFORMANCE NAS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA, DESEMPENHO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA NA SÍNDROME PÓS COVID-19

Pesquisador: Gelson Gonçalves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48074921.7.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.800.579

Apresentação do Projeto:

Introdução: A Covid-19 é a manifestação patológica causada pela infecção pelo vírus SARS CoV 2, descrita como sendo uma doença respiratória com acometimento das vias respiratórias inferiores, desencadeando pneumonia e SARS. Nos casos de SARS por evolução da COVID 19, os pacientes frequentemente apresentam mais de 50% de comprometimento pulmonar na TC de Tórax, necessitam de internações prolongadas, altas frações inspiratórias de O₂, e muitas vezes necessidade de suporte ventilatório invasivo. As manifestações sistêmicas da doença associadas às consequências das internações e das medidas terapêuticas implementadas de suporte a vida produzem sequelas que limitam a tolerância ao exercício e afetam a qualidade de vida destes indivíduos. O objetivo do trabalho será avaliar o impacto da COVID-19 na tolerância ao exercício, na performance para realização das AVD, no desempenho funcional e na qualidade de vida dos pacientes que apresentaram os sintomas mais graves da COVID-19. **Métodos:** O estudo será transversal, envolvendo 73 participantes adultos (idade > 18 anos), ambos os sexos e que tiveram diagnóstico clínico, molecular (RT-PCR) ou sorológico de COVID-19. Todos os participantes serão avaliados pelo teste de caminhada dos 6 minutos (TC6 min) para avaliação da tolerância ao exercício, pela escala modificada MRC para avaliação quantitativa da dispneia, pelo AVD Glittre para avaliação da performance nas AVD, através da combinação do

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.032-060

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@souunisuam.com.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM**



Continuação do Parecer: 4.800.579

TC8 min e o AVD Glittre para o desempenho funcional e a qualidade de vida pelo SF-36. Todas as variáveis categóricas serão expressas em medidas percentuais e relativas e as variáveis contínuas por média e desvio padrão ou mediana e intervalos interquartilares a depender da distribuição no teste de normalidade. As medidas de associação serão feitas por regressão múltipla e as análises de correlação, pelo teste de Pearson. Serão considerados significativos para refutar a hipótese nula um $p < 0,05$. Resultados: Os resultados esperados baseiam-se na hipótese alternativa de que a COVID-19 tem impactos sobre a tolerância ao exercício, dispneia, desempenho funcional e performance para realização das AVD, persistentes mesmo após a resolução clínica objetiva da infecção viral. Conclusão: Hipotetiza-se que a gravidade das alterações funcionais esteja relacionada a evolução prévia para SARS como evolução da COVID 19.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os impactos sistêmicos causados pela COVID-19 na tolerância ao exercício, na realização das AVD, no desempenho funcional e na qualidade de vida em pacientes que apresentaram os sintomas mais graves durante a infecção por Covid-19.

Objetivo Secundário: Avaliar o grau de dispneia e a capacidade de realizar exercícios físicos em pacientes pós-Covid-19; Avaliar a capacidade de realização das AVD em pacientes pós-Covid-19; Avaliar a capacidade funcional em pacientes pós-Covid-19; Avaliar o nível de interferência das condições sistêmicas deixadas pelos sintomas mais graves Covid-19 na qualidade de vida em pacientes pós-Covid-19;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Se tratando dos riscos, o processo de avaliação se dará no setor de fisioterapia, no entanto, estarão presentes profissionais da área de psicologia e educação física e assim, se necessário, dar suporte aos participantes. No caso dos questionários em caso de constrangimento ao responder, o participante poderá optar em desistir do processo ou então receber suporte dos profissionais presentes. O teste de avaliação de tolerância ao exercício será realizado em local coberto e adequado com pista plana e acompanhamento profissional durante todo o tempo do teste afim de minimizar eventuais riscos de queda ou fadiga extrema. O teste Glittre será aplicado em sala, preparada especialmente para esse fim, chão plano antiderrapante, materiais bem fixados, com monitoramento e apoio profissional durante todo o processo avaliativo.

Benefícios:

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.032-060

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@souunisiam.com.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM**



Continuação do Parecer: 4.800.579

Diante do advento da pandemia por Covid-19, torna-se imprescindível a realização de intervenções e métodos de avaliação da função cardiorrespiratória. Os pacientes que passaram por sintomas mais graves da Covid-19, podem desenvolver complicações limitadoras de suas atividades. Por esse motivo, a recuperação total dessa função é de extrema importância. Os indivíduos submetidos aos métodos avaliativos, poderão se beneficiar dos resultados obtidos seja para verificar que não há comprometimento significativo, ou então, serem direcionados a um tratamento adequado, orientados a procurar profissionais especializados de modo a direcionar terapias específicas para cada participante, visando restabelecer as condições físicas e atividades cotidianas comprometidas

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Dissertação de Mestrado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1749800.pdf	24/05/2021 09:00:16		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Solicitacao_CEP.pdf	21/05/2021 13:04:34	Gelson Gonçalves	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador	Solicitacao_Plataforma_Brasil_LFR.pdf	21/05/2021 10:50:41	Gelson Gonçalves	Aceito

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.032-060

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@sou.unisuam.com.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM**



Continuação do Parecer: 4.800.579

Responsável	Solicitacao_Plataforma_Brasil_LFR.pdf	21/05/2021 10:50:41	Gelson Gonçalves	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Plataforma_Brasil_LFR.pdf	20/05/2021 13:55:44	Gelson Gonçalves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/05/2021 14:50:10	Gelson Gonçalves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	18/05/2021 14:47:36	Gelson Gonçalves	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	17/05/2021 09:17:32	Gelson Gonçalves	Aceito
Outros	SF_36.pdf	11/05/2021 13:28:58	Gelson Gonçalves	Aceito
Outros	Ficha_Avaliacao.pdf	11/05/2021 13:26:01	Gelson Gonçalves	Aceito
Outros	Termo_uso_de_imagem.pdf	11/05/2021 13:08:03	Gelson Gonçalves	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	10/05/2021 15:08:22	Gelson Gonçalves	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao_Coparticipante.pdf	10/05/2021 14:51:05	Gelson Gonçalves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 23 de Junho de 2021

Assinado por:
Igor Ramathur Telles de Jesus
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.032-060

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@souunisuam.com.br

PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL

Contextualização da Produção

Quadro 4: Declaração de desvios de projeto original.

Declaração dos Autores	Sim	Não
A produção intelectual contém desvios substantivos do <u>tema proposto</u> no projeto de pesquisa?		X
<i>Justificativas e Modificações</i>		
A produção intelectual contém desvios substantivos do <u>delineamento do projeto</u> de pesquisa?		X
<i>Justificativas e Modificações</i>		
A produção intelectual contém desvios substantivos dos <u>procedimentos de coleta</u> e análise de dados do projeto de pesquisa?		X
<i>Justificativas e Modificações</i>		

Disseminação da Produção

O presente será enviado em formato de artigo para análise e, no caso de aprovação, posterior publicação na revista **Disability and Rehabilitation**

Manuscrito(s) para Submissão

NOTA SOBRE MANUSCRITOS PARA SUBMISSÃO

Este arquivo contém manuscrito(s) a ser(em) submetido(s) para publicação para revisão por pares interna. O conteúdo possui uma formatação preliminar considerando as instruções para os autores do periódico-alvo. A divulgação do(s) manuscrito(s) neste documento antes da revisão por pares permite a leitura e discussão sobre as descobertas imediatamente. Entretanto, o(s) manuscrito(s) deste documento não foram finalizados pelos autores; podem conter erros; relatar informações que ainda não foram aceitas ou endossadas de qualquer forma pela comunidade científica; e figuras e tabelas poderão ser revisadas antes da publicação do manuscrito em sua forma final. Qualquer menção ao conteúdo deste(s) manuscrito(s) deve considerar essas informações ao discutir os achados deste trabalho.

5.1 Avaliação da capacidade Funcional, das atividades de vida diária e da qualidade de vida após 6 meses da alta hospitalar para tratamento da COVID-19

5.1.1 Contribuição dos autores do manuscrito para submissão #1

Iniciais dos autores, em ordem:	GG	LFFR	ASF	AJL		
Concepção	X	X				
Métodos	X	X				
Programação	X	X				
Validação	NA	NA	NA	NA		
Análise formal		X	X	X		
Investigação	X	X				
Recursos	X	X				
Manejo dos dados	X	X				
Redação do rascunho	X	X				
Revisão e edição		X	X	X		
Visualização	X	X	X	X		
Supervisão		X	X	X		
Administração do projeto	X	X				
Obtenção de financiamento	NA	NA	NA	NA		

Contributor Roles Taxonomy (CRediT)¹

¹ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CAPACITY, DAILY LIFE ACTIVITIES, AND QUALITY OF LIFE SIX MONTHS AFTER HOSPITAL DISCHARGE FOR COVID-19 TREATMENT

Gelson Gonçalves⁽¹⁾, Arthur de Sá Ferreira⁽¹⁾, Agnaldo José Lopes^(1,2), Luis Felipe da Fonseca Reis^(2,3)

1. Augusto Motta University Centre, Rehabilitation Sciences Post-Graduation Programme;
2. Rio de Janeiro State University Faculty of Medical Sciences, Postgraduate Programme in Medical Sciences;
3. Military Police of the State of Rio de Janeiro, Rehabilitation Center;

*Correspondence author:

Luis Felipe F. REIS. Augusto Motta University Centre,
Rehabilitation Sciences Post-Graduation Programme. Av. Paris, 84, Bonsucesso, Rio de Janeiro, Brazil. CEP 21041-020

Email: luisfelipefreis@gmail.com

ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CAPACITY, DAILY LIFE ACTIVITIES, AND QUALITY OF LIFE SIX MONTHS AFTER HOSPITAL DISCHARGE FOR COVID-19 TREATMENT

Abstract

Introduction: The new coronavirus disease (COVID-19) is described as a severe disease mainly affecting the lower respiratory tract, triggering pneumonia and severe acute respiratory syndrome. COVID-19 can leave persistent functional sequelae in patients with longer hospital stays and use of ventilatory support, such as dyspnea, fatigue, myalgia, and muscle weakness. **Objective:** To evaluate the functional impacts on activities of daily living (ADL) and health-related quality-of-life (HRQoL) in post-hospitalization patients due to the evolution of COVID-19 six months after hospital discharge. **Methods:** 130 inpatients with COVID-19 (mean $\pm$ SD age 58.2 $\pm$ 11.1 years, 74% men) requiring hospitalization were evaluated by the six-minute walk test (6MWT), ADL-Glittre test (TGlittre), handgrip dynamometry, and Short-form (SF-36) questionnaire six months after hospital discharge. **Results:** Length of stay was 25.0 $\pm$ 1.0 days, and 62.3% of the sample required invasive mechanical ventilation and O₂ for 13 $\pm$ 10.0 days and 23.2 $\pm$ 1.1 days, respectively. Six-month after discharge, greater functional limitation was observed in mechanically ventilated patients (88% [n=71] and 51% [n=25]; p = 0.004). Participants also showed reduced 6MWT (median [IQR] 295[IQR] vs 230[IQR] m, p = 0.001) and TGlittre time (2.2 vs 3.8 min, p <0.001), handgrip strength (median [IQR] 26 [0.90] vs 18 [0.70] kg, p <0.001), lower overall HRQoL (median [IQR] 55 [15] vs 40 [12], p <0.001) and worse HRQoL in the physical function domain (median [IQR] 60 [15] vs. 40[10], p <0.001). **Conclusion:** Patients with COVID-19 who required hospitalization and invasive mechanical ventilation show low functional capacity and limitation in activities of daily living, which impact health-related quality-of-life six months after hospital discharge.

Keywords: COVID-19; Physical Functional Performance; Activities of Daily Living; Health-related quality-of-life

Introduction

After thousands of people around the world manifested clinical symptoms of lung injury induced by the new coronavirus disease (COVID-19), many more have developed or are at risk of developing post-COVID-19 syndrome (PCS). This syndrome has been characterized by a set of multidimensional, persistent, and disabling signs and symptoms maintained at least months after initial infection (1). It is argued that persistent symptoms after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection would result from an immune-mediated disruption of the autonomic nervous system, and therefore COVID-19 infection would act as an immune trigger (2,3). The dimension of the problem, the real clinical impacts in the future, and its treatment and evolution, are still under investigation, given the little knowledge we have about the natural history of the disease in the longer term.

Most of these patients developed the most severe form and progressed to acute respiratory failure with severe hypoxemia and need for ventilatory support (4). As a consequence, pulmonary function tests (PFTs) may show a restrictive pattern, an obstructive pattern, or small airway dysfunction following acute infection (5,6), which can negatively impact long-term functional capacity (7). Although the lungs are often the first target organ of SARS-CoV-2 infection, the virus can spread to many different organs (7). In muscles, COVID-19 can act as a catabolic and metaplastic stimulus, with structural changes in myofibrils and risk of acute sarcopenia (8). The hyperinflammation state caused by SARS-CoV-2 exacerbates the immunosenescence process, increases endothelial damage, and induces myofibrillar breakdown and muscle degradation due to mitochondrial dysfunction and autophagy (8,9). Muscle symptoms in PCS can be persistent even in mild cases, and the

consequences of muscle dysfunction can significantly reduce functional capacity during exercise (10,11).

The assessment of functional capacity is a crucial component in physical rehabilitation programs in patients with PCS (11). Among the methods used for its evaluation are field tests, capable of objectively simulating functional capacity and activities of daily living (ADL). Although widely used in clinical practice, the 6-minute walk test (6MWT) measures functional capacity globally, making it impossible to assess limitations in other fundamental activities in the daily life of patients with multiple functional sequelae. More recently, the Glittre-ADL test (TGlittre) was developed to address the need for a broader objective assessment of physical function using ADL-like activities such as sitting in and out of a chair, walking, going up and down stairs, and moving objects from one shelf to another (12,13). The 6MWT (14) and the TGlittre have already been shown to be reliable and able to reflect functional limitations in patients with PCS (15). In addition, it has potential for clinical use in PCS, as it simulates ADLs and detects possible defects in cardiopulmonary and skeletal muscle functioning. Thus, the TGlittre – as it involves large muscle groups of the lower and upper limbs and is a functional test that provides information on the daily capabilities of patients – seems to fulfill requirements for common practice.

We hypothesize that patients with COVID-19 who required hospitalization due to the evolution of COVID-19 have reduced functional capacity, limitations for ADL, and reduced health-related quality of life (HRQoL) even 6 months after hospital discharge. This study aimed to evaluate the functional impacts on ADL and on HRQoL in post-hospitalization patients due to the evolution of COVID-19 six months after hospital discharge.

Methods

Study design

A cross-sectional study was conducted in a non-probabilistic (convenience) sampling of patients with PCS from the follow-up cohort at the Rio de Janeiro State Military Police Rehabilitation Center, Brazil, between March 2021 and January 2022.

We included adults (age ≥ 18 years), of both sexes, that had clinical and laboratory diagnosis by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for SARS-CoV-2 infection and who needed hospital hospitalization by COVID-19 evolution. Patients who were evaluated after six months from hospital discharge by the 6MWT, the TGlittre, the hand grip dynamometry, and Short Form-36 (SF-36) questionnaire for evaluation of HRQoL. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Augusto Motta University Center (No. 48074921.7.0000.5235) and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All patients signed a print informed consent form.

All patients underwent PFTs consisted of spirometry, measurement of diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and measurement of respiratory muscle strength (maximum inspiratory pressure [MIP] and maximum expiratory pressure [MEP]). All these tests were performed on an HDpft 3000 device (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA), and followed the standardization developed by the American Thoracic Society (16). We adopted national equations to calculate the predicted values of each participant (17,18,19).

The handgrip strength of the flexor muscles of the hand and fingers of the dominant limb was performed using a handgrip dynamometer (Hydraulic Hand Dynamometer, model SH5001, Saehan Corporation, Korea). The positioning of the

participants followed the standard guidelines of the American Society of Hand Therapists (ASHT), in which the individuals should remain seated comfortably, with the shoulder slightly abducted, the elbow supported and flexed at 90° and the forearm and wrist in neutral position. The dynamometer handle was fixed in the position where the first finger overlaps the distal phalanx of the second finger. Maximum strength was assessed after a 3-s sustained contraction in the dominant hand; the highest value of three attempts at 1-minute intervals was considered for analysis (15,20).

To perform the test, the participant was instructed to walk on a smooth, flat, and covered surface, which was properly delimited with cones. The rhythm of the walk was the choice of the participant who received 6 standardized incentive commands every 1 min in order to encourage participants until the end of the course. Participants were oriented to travel as far as possible during the six minutes. Throughout the test, heart rate (HR) and peripheral oxygen saturation (SpO₂) were evaluated and effort perception was measured by the modified Borg scale (0-10 points) (21). The variable of interest for measuring functional capacity was the distance covered during the 6MWT (6MWD) and this was expressed in absolute values and as a predicted % based on the proposed distance covered prediction equations described in the literature (22). The dichotomous stratification of functional capacity limitation was characterized by a 6MWD <70% of predicted (14).

To assess the impact of COVID-19 on ADLs, we used the TGlitter as previously proposed by Skumlien et al. (13). This test showed excellent validity and reliability in different populations with the most varied clinical conditions (12,13,15,23,24,25). All patients carried a backpack weighing 2.5 kg (women) and 5 kg (men), following the recommendation of the protocol described in the literature (20,21). HR, SpO₂, dyspnea (modified Borg scale), and blood pressure were

assessed. It consisted of traveling a 10 m flat circuit, from the sitting position, brought in its half by a box with two steps to climb and down (17 cm high x 27 cm wide). At the end of the route, the participant comes across a shelf containing three 1 kg objects each, positioned on the highest shelf, and should then move them one by one to the lower and later shelf to the floor; objects should be replaced on the lower shelf and later on the highest shelf. The participant then returns, making the route on the contrary until 5 turns are completed. The participant must complete five laps in the shortest possible time to perform the test. The protocol was performed twice with a 30-min interval or until signs and symptoms returned to baseline. The TGlittre of shorter duration was used for analysis because of the learning effect associated with this test (25,26). The interpretation of the TGlittre time was based on comparisons of data measured in an individual patient with reference (predicted) values based on healthy subjects (26).

To assess the HRQoL, we used the Short Form-36 (SF-36) questionnaire in its short version. This multidimensional, patient-reported tool comprises 36 items grouped into 8 dimensions: physical functioning, physical role limitations, bodily pain, general health perceptions, vitality, social functioning, emotional role limitations, and mental health. The results are provided in scores ranging from 0 to 100, and the higher the score, the better the HRQoL (27). This instrument was previously validated in Brazil to assess the HRQoL of study participants (28).

Statistical Analysis

The sample size was performed using the G*Power software version 3.1.9.7 (29). We considered the effect size in binary logistic regression, sensitivity and power, quantitatively evaluated by the value of the coefficient of determination ($R\text{-sqr} = 0.10$).

The test of independent samples was applied to calculate the sensitivity of the chosen design to detect the specified effect size, aiming that the objective of a power analysis is to evaluate the sensitivity of a project and/or test. Thus, the evaluation of 130 patients gives a power of 0.904 and an effect size of 0.50 ($\delta=0.5$).

For data distribution analysis, we used nonparametric methods, as the variables do not follow a Gaussian distribution according to the Shapiro-Wilk test. The results were expressed by median and IQR standard error for continuous variables and frequency for categorical data. Subsequently, patients were classified dichotomously in terms of functional limitation (0, if 6MWD >300 m; 1, if 6MWD <300 m) and in relation to ADL limitation (0, if TGlittre time ≥ 3.5 min and 1, if TGlittre time <3.5 min) (31). Based on this previous classification, contingency tables were created to assess the prevalence of functional limitations and ADL limitations. These prevalence were compared using the Chi-square test and Fisher's exact test. Continuous variables were compared by Kruskal-Wallis analysis of variance tests. The correlation between 6MWD, time of the TGlittre, handgrip strength in the dominant upper limb (HGS, DUL and HRQoL with pulmonary function variables (forced vital capacity [FVC, %], forced expiratory volume in one second [FEV₁, %], FEV₁/FVC ratio [%], total lung capacity [TLC, %], functional residual capacity [FRC, %], and DLCO [%]) and hospitalization characteristics (mechanical ventilation, length of stay, days on O₂ use, etc.) was analyzed by Spearman's correlation coefficient. The Spearman correlation was classified as weak, moderate, or strong from a Spearman R from 0.21 to 0.40, 0.41 to 0.60, and >0.60 , respectively (32).

Considering the prevalence of functional limitation and ADL as primary outcomes, based on Spearman's correlation analysis, we established that hospitalization or pulmonary function variables that presented at least moderate

correlation with the primary outcome variables would be included in regression models binary logistics to establish prognostic models that could significantly predict the chance of patients having functional limitations and for ADL 6 months after hospital discharge. As requirements for performing the binary logistic regression, we evaluated the collinearity and if the tolerance was <1 and the VIF <10 , it indicated low collinearity between the variables and thus the regression could be performed.

To refute the null hypothesis a $p < 0.05$ was used, equivalent to the averages of the differences contained within the 95%CI. Data analysis was performed by statistical software jamovi (Version 2.3).

Results

In this study 278 patients who manifested signs and symptoms of COVID-19 after RT-PCR+ for SARS-CoV-2 were recruited. Of these, 138 were excluded because they did not need hospitalization and/or by exclusion. All assessments were divided into two different days, 6 months after hospital discharge. A total of 140 patients were included and of these 130 completed all the assessment steps performed 6 months after hospital discharge criteria as described in Figure 1.

INSERT FIGURE 1 HERE

Sample characteristics are presented in Table 1. In general, the sample consisted of adults and the elderly (58.2 ± 11.14 years), composed of a male majority (women/men 34 (26%)/96 (74%)) classified as overweight or obesity grade I mostly and with median body mass index of 31.2 ± 5.28 kg/m², with hypertension (60%, n = 78), non-smoker (18.2%, n = 24), and non-diabetic (26.1%, n = 34). Regarding

pulmonary function, the median (% predicted [IQR] of the FVC, FEV₁/FVC, TLC, FRC, and DLCO were 65 [12.8]; 98 [12.4]; 66 [15.9]; 61 [8.9]; 64 [12.4], respectively. Patients had a mean length of hospital stay of 25.03 ± 1.04 days, with 62.3% of patients (n = 81) requiring invasive mechanical ventilation (IMV) with a mean duration of 13.57 ± 9.99 days. The mean number of days on oxygen during hospitalization was 23.2 ± 7.13 .

INSERT TABLE 1 HERE

Our results showed that after 6 months of hospital discharge, patients had a high prevalence of functional limitation (69.5%). However, patients who required IMV had a significantly higher prevalence of functional limitation (88% [n = 71] and 51% [n = 25]; p=0.004) with an odds ratio of 6.82 (Table 2).

INSERT TABLE 2 HERE

Mechanically ventilated patients had lower values in all tests performed (6MWT: median 295 [12.80] vs. 267 [7.20] m, p <0.001); TGlittre: 3.0 [0.20] vs 4.9 [0.60] min, p <0.001) and a dominant handgrip strength (median 26.0 [0.90] vs. 18.0 [0.70] kg, p <0.001) (Table 2). These also obtained lower HRQoL score in the global (HRQoL SF-36: Median [IQR] 55 [15] vs. 40 [12], p <0.001) and worst HRQoL Domain Physical Fitness (SF-36 Physical Function: median [IQR] 60 [15] vs. 40 [10], p <0.001), six months after hospital discharge (Table 3).

INSERT TABLE 3 HERE

INSERT TABLE 4 HERE

We performed a Spearman correlation analysis that showed that the persistence of functional limitation correlates strongly with the need for VMI during hospitalization ($r = 0.68$; $p < 0.001$), with the duration of mechanical ventilation ($r = 0.62$; $p < 0.05$), and moderately with hospitalization days ($r = 0.42$; $p < 0.001$) and with the support days of O_2 ($r = 0.48$; $p < 0.001$). The limitation for ADLs correlates moderately with the need for IMV, hospitalization time, and O_2 support days during hospitalization ($r = 0.43$; $p < 0.05$; $r = 0.36$; $p < 0.01$ and $r = 0.38$; $p < 0.01$, respectively). The duration of mechanical ventilation correlates weakly with the limitation for ADLs after six months of hospital discharge ($r = 0.28$; $p < 0.01$). The HRQoL measured by SF-36 correlates (inversely) strongly with the need for invasive mechanical ventilation ($r = 0.63$; $p < 0.001$ and hospitalization time ($r = -0.61$; $p < 0.001$) and moderately with the duration of IMV ($r = -0.32$; $p < 0.05$ and with support days of O_2 ($r = -0.36$; $p < 0.01$) during hospitalization.

INSERT TABLE 5 HERE

Discussion

This cross-sectional study aimed to investigate patients with COVID-19 six months after hospital discharge for a better understanding of persistent symptoms such as functional limitation, the limitation for ADL, and HRQoL in this population. Our main results show that mechanically ventilated patients had lower functional capacity, consequently, significant impacts on ADLs and HRQoL, expressed by the

shortest distance traveled in meters in 6MWT, longer, in minutes, in the TGlittre, and lower strength in hand dynamometry, when compared to patients to patients ventilated spontaneously along hospitalization, six months after hospital discharge.

The studied sample comprised patients who were hospitalized and agreed to return to a new assessment at the post-COVID rehabilitation outpatient clinic after six months from hospital discharge. These evaluations aimed to find the prevalence of functional symptoms and deficits left after COVID-19 infection and their possible impacts on functional capacity, ADL, and HRQoL in hospitalized patients considering the need for longer hospitalization and support invasive ventilatory or not.

The results showed that after six months of discharge from hospitalization, patients had a high prevalence of functional limitation (69.5%). However, patients who needed IMV to have significantly higher functional limitation prevalence. This represents that mechanically ventilated patients have nearly six times more likely to have functional limitation six months after hospital discharge and a relative risk of 3.97, which represents that mechanically ventilated patients have a 3.9 times higher probability of functional limitation when compared to those who were not mechanically ventilated.

In this study we found that mechanically ventilated patients had a functional capacity deficit evidenced by the low distance reached in 6MWT and also in significantly reduced percentile in considering normality values for the population in question. A previous study of 33 patients with severe COVID-19, noted that most participants were reduced in the distance traveled in 6MWT, increased dyspnea, and peripheral desaturation (33). Our study did not consider SpO₂ values, but we also obtained lower distance data for participants with more severe symptoms. A cross-sectional study with 79 patients' post-hospitalization by COVID-19 divided into groups

with severe/critical and light/moderate symptoms also obtained results below the values considered normal in 6MWT. The two groups showed distance traveled below normal to the healthy population, but the group with worse symptoms presented lower values than the second group, data that the authors attributed to the longer hospitalization time and life support methods used (34). A prospective cohort held at a Hong Kong hospital in 2010 accompanied by 2 years 55 patients who developed SARS and underwent IMV observed a distance traveled to 6MWT in the initial assessment and as it passed six months of follow-up, obtained significant improvement. However, even after 2 years of hospital discharge, as well as our findings, they continued generally with functional limitation and a predicted 6MWD (35,36).

Our findings showed significant values for the assessment of functional capacity and its impact on ADL in mechanically ventilated participants through the association of values obtained in TGlittre and dominant hand handgrip strength. Patients using IMV had longer times to perform the TGlittre than those who were not ventilated. These results are corroborated by previous studies that demonstrated that mechanically ventilated patients due to the evolution of COVID-19 evolve with functional limitations after hospitalization and that these affect the activities of daily living of these patients. These studies showed that 1/3 of the individuals after three months of hospitalization due to COVID-19 infection presented physical deconditioning together with dyspnea on exertion, the main results being responsible for limiting exercise and ADL in these individuals (36,37) while a randomized systematic review reports the importance of muscle integrity in the upper limbs of patients with respiratory disorders to perform daily activities (38). Regarding dynamometry, the findings, equally significant, showed a deficit in the handgrip

strength of the upper limb in patients who were mechanically ventilated in relation to those who were spontaneously ventilated(39). In our study, we used the 6MWT, TGlittre and dynamometry that can evidence such a situation. We observed a correlation between a longer time to perform the TGlittre and a lower level of strength obtained in the handgrip dynamometry of the dominant hand. These results are corroborated by previous studies in other clinical situations such as COPD (24), scleroderma (20) and acromegaly (25), and it was also recently described in the context of the PCS (15). Although we did not find studies related to the performance of TGlittre and dynamometry after COVID-19, it is known that they are great tools for the functional assessment of individuals who received treatment in intensive care units (ICU). A study, which used manual dynamometry to assess the peripheral strength of patients with ICU stay, observed that even during short periods in this condition, a reduction in muscle strength can already be observed (40). In terms of the values obtained, we found in the literature that the ideal values for healthy individuals should be greater than 26 kg, reaching up to 41 kg (41). Because of this, our results point to relevant losses in the strength of the dominant hand in these patients and when associated with a long time to complete the TGlittre, which simulates daily activities, we evidence significant functional deficits culminating in low functional performance and greater difficulty in carrying out their daily activities. patients, especially patients with longer hospital stays and mechanically ventilated patients.

Subsequently, we observed in our study relatively low HRQoL scores for both patients with the need for invasive ventilatory support and for those who did not need it. Our results showed significantly lower HRQoL between the two groups. However, when evaluating only the domain of physical fitness, the size of the effect was even

higher (41%), with equally relevant differences between the two groups after 6 months of hospital discharge. We found recent results similar to ours in the literature, where the SF-36 scores with 101 participants were analyzed, after discharge, showing a correlation between the reduction of HRQoL with only the physical fitness domain (42). A recent systematic review with meta-analysis including more than 11,000 acute respiratory distress syndrome survivors showed a reduction in HRQoL at 3, 6, 12 months after hospital discharge. These authors even show that even after 5 years, most of these limitations are still present (43). However, in a cohort involving 220 patients, ICU stay does not appear to globally change either the mental or physical components of HRQoL 6 months after discharge. However, some SF-36 domains are subject to significant changes (44). Another study, conducted by the accompaniment of individuals who developed more serious forms of COVID-19, presented quality scores evaluated by the SF-36 reduced in all domains even 12 months after hospital discharge, which shows us that HRQoL is not only linked to physical but also emotional and social aspects (45).

This study has limitations and a small number of participants, considering observational studies of this nature. Furthermore, the inherent characteristics of observational studies, which bring with them an increased risk of bias and confounding factors and do not allow us to demonstrate a causal relationship, and their results must be analyzed with respect to these characteristics. It is also noteworthy that no differentiation was made between patients who underwent rehabilitation treatment or not, although they were offered to all, regardless of their profile.

Conclusions

Patients with COVID-19 who required hospitalization and IMV show persistent reduction in functional capacity, limitation in activities of daily living, which impact HRQoL six months after hospital discharge.

Relevance for Rehabilitation

- Make a better understanding of the course of the disease in the long run and thus favor treatments in the area of more efficient and effective rehabilitation in patients with persistent post-COVID persistent symptoms;
- Seek and/or develop new methods and/or useful tools for the measurement and quantification of persistent symptoms after hospital discharge by COVID-19 evolution.

References

1. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 31;372:n693. doi: 10.1136/bmj.n693. PMID: 33789877; PMCID: PMC8010267.
2. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33243837; PMCID: PMC7850225.

3. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, Cortes M, Kontorovich A, McCarthy D, Rizk D, Rozanski G, Breyman E, Nasr L, Kellner C, Herrera JE, Putrino D. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022 Jan 1;101(1):48-52. doi: 10.1097/PHM.0000000000001910. PMID: 34686631; PMCID: PMC8667685.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173574; PMCID: PMC7194638.
5. Lopes AJ, Litrento PF, Provenzano BC, Carneiro AS, Monnerat LB, da Cal MS, Ghetti ATA, Mafort TT. Small airway dysfunction on impulse oscillometry and pathological signs on lung ultrasound are frequent in post-COVID-19 patients with persistent respiratory symptoms. *PLoS One*. 2021 Nov 29;16(11):e0260679. doi: 10.1371/journal.pone.0260679. PMID: 34843598; PMCID: PMC8629296.
6. Lopes AJ, Mafort TT, da Cal MS, Monnerat LB, Litrento PF, Ramos I, de Oliveira RFJ, da Costa CH, Rufino R. Impulse oscillometry findings and their associations with lung ultrasound signs in COVID-19 survivors. *Respir Care*. 2021 Nov;66(11):1691-1698. doi: 10.4187/respcare.09193. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34493607.

7. Johnsen S, Sattler SM, Miskowiak KW, Kunalan K, Victor A, Pedersen L, Andreassen HF, Jørgensen BJ, Heebøll H, Andersen MB, Marner L, Hædersdal C, Hansen H, Ditlev SB, Porsbjerg C, Lapperre TS. Descriptive analysis of long COVID sequelae identified in a multidisciplinary clinic serving hospitalised and non-hospitalised patients. *ERJ Open Res.* 2021 Aug 2;7(3):00205-2021. doi: 10.1183/23120541.00205-2021. PMID: 34345629; PMCID: PMC8091683.
8. Damanti S, Cilla M, Ciloni M, Fici A, Merolla A, Pacioni G, De Lorenzo R, Martinenghi S, Vitali G, Magnaghi C, Fumagalli A, Gennaro Mazza M, Benedetti F, Tresoldi M, Rovere Querini P. Prevalence of Long COVID-19 Symptoms After Hospital Discharge in Frail and Robust Patients. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jul 14;9:834887. doi: 10.3389/fmed.2022.834887. PMID: 35911387; PMCID: PMC9329529.
9. Piotrowicz K, Gąsowski J, Michel JP, Veronese N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Oct;33(10):2887-2898. doi: 10.1007/s40520-021-01942-8. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34328636; PMCID: PMC8323089.
10. Silva CC, Bichara CNC, Carneiro FRO, Palacios VRDCM, Berg AVSVD, Quaresma JAS, Magno Falcão LF. Muscle dysfunction in the long coronavirus disease 2019 syndrome: Pathogenesis and clinical approach. *Rev Med Virol.* 2022 Apr 13:e2355. doi: 10.1002/rmv.2355. Epub ahead of print. PMID: 35416359; PMCID: PMC9111061.

- 11.Reddy RS, Gautam AP, Tedla JS, Ferreira AS, Reis LFF, Bairapareddy KC, Kakaraparthi VN, Gular K. The Aftermath of the COVID-19 Crisis in Saudi Arabia: Respiratory Rehabilitation Recommendations by Physical Therapists. *Healthcare (Basel)*. 2021 Nov 16;9(11):1560. doi: 10.3390/healthcare9111560. PMID: 34828606; PMCID: PMC8619334.

- 12.Monteiro F, Ponce DAN, Silva H, Pitta F, Carrilho AJF. Physical Function, Quality of Life, and Energy Expenditure During Activities of Daily Living in Obese, Post-Bariatric Surgery, and Healthy Subjects. *Obes Surg*. 2017 Aug;27(8):2138-2144. doi: 10.1007/s11695-017-2619-4. PMID: 28261757.

- 13.Skumlien S, Hagelund T, Bjørtuft O, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med*. 2006 Feb;100(2):316-23. doi: 10.1016/j.rmed.2005.04.022. Epub 2005 Jun 6. PMID: 15941658.

- 14.Mancuzo EV, Soares MR, Pereira CAC. Six-minute walk distance and survival time in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018 Jul-Aug;44(4):267-272. doi: 10.1590/S1806-37562018000000049. PMID: 30328926; PMCID: PMC6326705.

- 15.de Oliveira TCP, Gardel DG, Ghetti ATA, Lopes AJ. The Glittre-ADL test in non-hospitalized patients with post-COVID-19 syndrome and its relationship with muscle strength and lung function. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2022 Oct 12;100:105797. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2022.105797. Epub ahead of print.

PMID: 36244099; PMCID: PMC9554320.

16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805. PMID: 16055882.

17. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999 Jun;32(6):703-17. doi: 10.1590/s0100-879x1999000600006. PMID: 10412549.

18. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999 Jun;32(6):719-27. doi: 10.1590/s0100-879x1999000600007. PMID: 10412550.

19. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Jul-Aug;33(4):397-406. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132007000400008. PMID: 17982531.

20. Nonato CP, Azevedo BLPA, Oliveira JGM, Gardel DG, de Souza DCN, Lopes AJ. The Glittre Activities of Daily Living Test in women with scleroderma and its relation to hand function and physical capacity. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020 Mar;73:71-77. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2020.01.008. Epub 2020 Jan 11.

PMID: 31951978.

21. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, McCormack MC, Carlin BW, Sciurba FC, Pitta F, Wanger J, MacIntyre N, Kaminsky DA, Culver BH, Revill SM, Hernandez NA, Andrianopoulos V, Camillo CA, Mitchell KE, Lee AL, Hill CJ, Singh SJ. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1428-46. doi: 10.1183/09031936.00150314. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359355.

22. Enright, PL.; Sherrill, DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 158, n. 5 Pt 1, p. 1384–1387, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.158.5.9710086>.

23. José A, Dal Corso S. Reproducibility of the six-minute walk test and Glittre ADL-test in patients hospitalized for acute and exacerbated chronic lung disease. *Braz J Phys Ther*. 2015 May-Jun;19(3):235-42. doi: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0092. Epub 2015 May 29. PMID: 26039036; PMCID: PMC4518577.

24. Corrêa KS, Karloh M, Martins LQ, dos Santos K, Mayer AF. Can the Glittre ADL test differentiate the functional capacity of COPD patients from that of healthy subjects? *Rev Bras Fisioter*. 2011 Nov-Dec;15(6):467-73. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1413-35552011005000034. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22094546.

25. de Alegria SG, Kasuki L, Gadelha M, Lopes AJ. The Glittre Activities of Daily Living Test in patients with acromegaly: Associations with hand function and health-related quality of life. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2021;34(3):441-451. doi: 10.3233/BMR-200089. PMID: 33492273.
26. Reis CMD, Karloh M, Fonseca FR, Biscaro RRM, Mazo GZ, Mayer AF. Functional capacity measurement: reference equations for the Glittre Activities of Daily Living test. *J Bras Pneumol.* 2018 Sep-Oct;44(5):370-377. doi: 10.1590/S1806-37562017000000118. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30020345; PMCID: PMC6467592.
27. Buss, AS.; Silva, LMC. da. Estudo comparativo entre dois questionários de qualidade de vida em pacientes com DPOC. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 35, n. 4, p. 318–324, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009000400005>
28. Laguardia, J.; Campos, MR.; Travassos, C; Najar, AL.; dos Anjos, IA; Vasconcellos, MM. Dados normativos brasileiros do questionário Short Form-36 versão 2. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 4, p. 889–897, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000400009>. Acesso em: 6 maio. 2021.
29. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof.* 2021;18:17. doi: 10.3352/jeehp.2021.18.17. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34325496; PMCID: PMC8441096.

30. The jamovi project (2022). jamovi (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>

31. Gulart AA, Araujo CLP, Munari AB, Santos KD, Karloh M, Foscarini BG, Dal Lago P, Mayer AF. The minimal important difference for Glittre-ADL test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther.* 2020 Jan-Feb;24(1):54-60. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.11.009. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30497829; PMCID: PMC6994309.

32. Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia & Analgesia*, 126(5), 1763-1768.

33. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med.* 2020 Nov 1;174:106197. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106197

34. Okan S, Okan F, Duran Yücesoy F. Evaluation of pulmonary function and exercise capacity after COVID-19 pneumonia. *Heart Lung.* 2022 Mar 11;54:1–6. doi: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.004

35. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and health status. *Respirology* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Sep 3];15(3):543–50.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20337995/>

36. Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, Brønstad E, Rasch-Halvorsen Ø, Einvik G, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalization. *Eur Respir J*. 2021 Aug 1;58(2):2100996. doi: 10.1183/13993003.00996-2021

37. Daher A, Cornelissen C, Hartmann NU, Balfanz P, Müller A, Bergs I, Aetou M, Marx N, Marx G, Simon TP, Müller-Wieland D, Hartmann B, Kersten A, Müller T, Dreher M. Six Months Follow-Up of Patients with Invasive Mechanical Ventilation due to COVID-19 Related ARDS. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 29;18(11):5861. doi: 10.3390/ijerph18115861. PMID: 34072557; PMCID: PMC8199360.

38. Pizarro-Pennarolli C, Sánchez-Rojas C, Torres-Castro R, Vera-Uribe R, Sanchez-Ramirez DC, Vasconcello-Castillo L, Solís-Navarro L, Rivera-Lillo G. Assessment of activities of daily living in patients post COVID-19: a systematic review. *PeerJ*. 2021 Apr 6;9:e11026. doi: 10.7717/peerj.11026. PMID: 33868804; PMCID: PMC8034364.

39. Jubran A, Grant BJB, Duffner LA, Collins EG, Lanuza DM, Hoffman LA, Tobin MJ. Long-Term Outcome after Prolonged Mechanical Ventilation. A Long-Term Acute-Care Hospital Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 15;199(12):1508-1516. doi: 10.1164/rccm.201806-1131OC. PMID: 30624956; PMCID: PMC6580672.

40. Prado CM, Landi F, Chew STH, Atherton PJ, Molinger J, Ruck T, Gonzalez MC. Advances in muscle health and nutrition: A toolkit for healthcare professionals. Clin Nutr. 2022 Oct;41(10):2244-2263. doi: 10.1016/j.clnu.2022.07.041. Epub 2022 Aug 7. PMID: 36081299.

41. Greve JMD, Brech GC, Quintana M, Soares AL de S, Alonso AC. Impacts of Covid-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. Rev Bras Med do Esporte. 2020 Aug;26(4):285–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/1517-869220202604ESP002>

42. Strumiliene E, Zeleckiene I, Bliudzius R, Samuilis A, Zvirblis T, Zablockiene B, Strumila A, Gruslys V, Malinauskiene L, Kasiulevicius V, Jancoriene L. Follow-Up Analysis of Pulmonary Function, Exercise Capacity, Radiological Changes, and Quality of Life Two Months after Recovery from SARS-CoV-2 Pneumonia. Medicina (Kaunas). 2021 Jun 3;57(6):568. doi: 10.3390/medicina57060568. PMID: 34204878; PMCID: PMC8229364.

43. Azzini B, Battaglini D, Carenzo L, Pelosi P, Cecconi M, Puthuchear Z. Physical and psychological impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2022 Nov;129(5):801-814. doi: 10.1016/j.bja.2022.08.013. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36116979.

44. Ferrand N, Zaouter C, Chastel B, Faye K, Fleureau C, Roze H, Dewitte A, Ouattara A. Health related quality of life and predictive factors six months after

intensive care unit discharge. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Apr;38(2):137-141. doi: 10.1016/j.accpm.2018.05.007. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29864552.

45. Van der Sar - van der Brugge S, Talman S, Boonman - de Winter LJM, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106272. 2021 Jan 1;176:106272.

Figure 1: Study flowchart

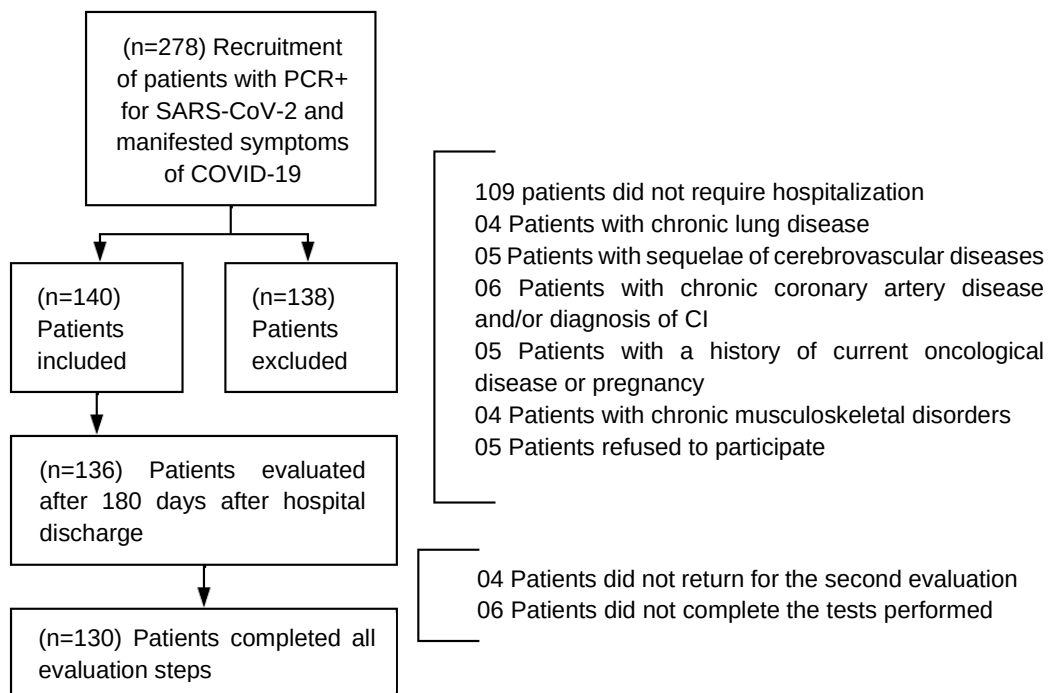


Table 1: Demographic characteristic of the sample

	N	Mean	SD	Median	IQR	25% Percentile	75% Percentile	p value (*)
Age, years	130	58.45	11.14	58		58.50	69.00	p < 0.001
Gender, male, n(%)	96(74%)							
BMI (Kg/m²)	130	31.2	5.28					p = 0.063
SAH, n(%)	78(60%)							
SMOKING, n(%)	24(18%)							
DIABETES, n(%)	34(26%)							
FVC(%)	130	65.25	5.09	65.00	12.80	56.00	69.00	p < 0.001
FEV₁/FVC(%)	130	101.07	11.01	98.00	12.40	88.00	108.00	p < 0.001
TLC(%)	130	67.29	08.22	66.00	15.90	58.00	69.00	p < 0.001
FRC(%)	130	61.96	07.12	61.00	08.90	55.00	68.00	p < 0.001
DLCO(%)	130	62.15	05.21	64.00	12.40	57.00	75.00	p < 0.001
Raw(%)	130	65.54	02.09	64.00	07.00	62.00	69.00	p < 0.001
Hospitalization time	130	25.03	01.04	21.00				p = 0.068
Invasive mechanical ventilation, n (%)	81(62%)							
IMV Days	130	13.57	09.99					p = 0.08
Days with O₂	130	23.22	07.13	21.00	30.00	12.00	42.00	p < 0.002
6MWD	130	285.9	06.92	290.00	45.50	245.00	335.00	p < 0.001
Dynamometriy, dominant handgrip (kg)	130	22.39	14.42					p = 0.092
HRQoL (SF-36)	130	46.92	13.22	45.00	15.00	40.00	55.00	p < 0.001
TGlitre (min)	130	04.37	0.122	04.10	03.10	02.40	05.50	p < 0.001

FVC (%): percentage in relation to the predicted forced vital capacity; FEV₁/FVC (%): percentage of predicted ratio between forced expired volume within 1 second of expiration and forced vital capacity; TLC (%): percentage of predicted total lung capacity. FRC(%): percentage of predicted functional residual capacity; DLCO: percentage of predicted carbon monoxide diffusing capacity; Raw(%): percentage of predicted airway resistance; 6MWD: distance covered in meters in the six-minute walk test; Dominant handgrip dynamometry (kgs): the measure of hand grip strength in kilograms-strength in the dominant handgrip; HRQoL: Health-related quality of life measured by the short form-36 (SF-36); TGlitre: ADL-Glitre test.

(*) In the Shapiro-Wilk normality test, values of p<0.05 show that the data distribution is not normal and the variables were expressed as median and interquartile ranges. Continuous variables that presented p>0.05 in the Shapiro-Wilk normality test were expressed as means and standard deviation.

Table 2: Prevalence of functional limitation among patients who did or did not require invasive ventilatory support six months after discharge

IMV		Functional Limitation, after six months		
		0	1	p value
NOT	cases	24	25	P=0.952
	%	49%	51%	
YES	cases	10	71	P = 0.001
	%	12%	88%	
P value		p=0.01 (*)		
Odds ratio		6.82		
CI 95%		2.86 – 16.22		
Relative Risk		3.97		
CI 95%		2.08 – 7.58		

(*) Difference between the prevalence of functional limitation between IMV yes vs no; Odds ratio: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval

Table 3: Comparative analysis of the functional capacity between patients who required mechanical ventilation during hospitalization or not.

	IMV	N	Median	IQR	p value	Effect size
6MWT, m	NO	49	295	12.4	P<0.001 *	0.44
	YES	81	267	7.2		
% Predicted, 6MWT			68.3	8.38	p < 0.001 #	0.55
			60.8	10.9		
TGlittre, min	NO	49	3	0.2	p < 0.001 *	0.64
	YES	81	4.9	0.6		
Dynamometry, dominant hand grip(Kg)	NO	49	26	0.9	p < 0.001 *	0.57
	YES	81	18	0.7		

(*) Difference in the distance covered in meters in the 6-minute walk test (6MWT), time of execution of the ADL-Glittre test in minutes and handgrip dynamometry of the dominant hand grip in kilograms-force

(#) Difference from the predicted % of the distance covered in the 6-minute walk test (6MWD)

Table 4: Comparison of health-related quality of life (HRQoL) and health-related quality of life (HRQoL) only in the physical function domain of the Short-Form-36 (SF-36) questionnaire, 6 months after hospital discharge, among patients who required IMV or not.

	IMV	N	Median	IQR	p value	Effect size
Quality of Life (HRQoL) (SF-36), global	NO	49	55	15	< 0.001	0.28
	YES	81	42	12		
Quality of Life (HRQoL) (SF-36), physical function domain	NO	49	60	15	< 0.001	0.41
	YES	81	40	10		

Table 5: Correlation matrix between functional capacity limitation, daily activities after 6 months of hospital discharge and hospitalization characteristics

	IMV	IMV, days	Hospitalization days	O2 supplementation, days
Functional Limitation	0.68 (***)	0.62(*)	0.42(***)	0.48(***)
ADL Limitation	0.43 (*)	0.28(**)	0.36(**)	0.38(**)
HRQoL(SF-36)	-0.63(***)	-0.32(*)	-0.61(**)	0.36(**)

Rho de Spearman's * p < .05, ** p < .01, *** p < .001;



UNISUAM

COMPROMISSO PARA A VIDA TODA