



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

RODRIGO PENA SOARES SILVA

**FATORES ASSOCIADOS À LIMITAÇÃO FUNCIONAL E À
PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS EM UMA COORTE PROSPECTIVA DE
PACIENTES PÓS HOSPITALIZAÇÃO POR COVID-19**

RIO DE JANEIRO

2022

RODRIGO PENA SOARES SILVA

**FATORES ASSOCIADOS À LIMITAÇÃO FUNCIONAL E À
PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS EM UMA COORTE PROSPECTIVA DE
PACIENTES PÓS HOSPITALIZAÇÃO POR 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: Luís Felipe Fonseca Reis.

Rio de Janeiro

2022

RODRIGO PENA SOARES SILVA

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e

Informação – SBI – UNISUAM

616.2 Silva, Rodrigo Pena Soares.

S586f Fatores associados à limitação funcional e a persistência dos sintomas em uma coorte prospectiva de pacientes pós hospitalização por COVID-19 / Rodrigo Pena Soares Silva. – Rio de Janeiro, 2022.

93 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Centro

Universitário Augusto Motta, 2022.

1. COVID-19. 2. Capacidade residual funcional 3. Síndrome pós-COVID-19. 4. Hospitalização. 5. Estudos de coortes. I. Título.

CDD 22.ed.

RODRIGO PENA SOARES SILVA

**FATORES ASSOCIADOS À LIMITAÇÃO FUNCIONAL E À
PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS EM UMA COORTE
PROSPECTIVA DE PACIENTES PÓS HOSPITALIZAÇÃO POR
COVID-19**

Examinada em: 13/09/2022



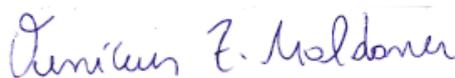
Prof. Dr. Luis Felipe Fonseca Reis (Orientador)
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Arthur de Sá Ferreira (Presidente)
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Ney Armando de Mello Meziat Filho (Membro Interno)
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Vinícius Zacarias Maldaner da Silva (Membro Externo)
Universidade de Brasília - UNB

RIO DE JANEIRO

2022

DEDICATÓRIA

Dedico o processo de construção desta obra aos pacientes, que são o verdadeiro propósito de nossa produção de conhecimento e evolução profissional.

AGRADECIMENTOS

Dentre os diversos agradecimentos que eu poderia (e deveria) fazer, estes são fundamentais: agradeço a Deus por me conceder saúde, perseverança e me capacitar para a execução desta tarefa; agradeço também à minha família como um todo, mas em especial, aos meus filhos Téo e Betina, que me renovam as energias diariamente e me sinalizam que preciso continuar, mas também à minha esposa Bruna por todo apoio, cuidado e confiança ininterruptamente em todas as etapas deste processo; e por último porém, fundamentalmente mais significativo, agradeço ao meu orientador, o Prof. Luis Felipe da Fonseca Reis, que além de um dos meus maiores incentivadores de evolução profissional, me direcionou com maestria na construção deste projeto.

Resumo

Muitos pacientes com COVID-19 necessitaram de hospitalização para manuseio das formas mais graves da doença. Os desfechos funcionais e a evolução dos sintomas de médio prazo dos sobreviventes precisam ser avaliados e melhor compreendidos. O objetivo deste estudo foi analisar a presença de limitação funcional e persistência dos sintomas em uma coorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 em três meses(D0) e 12 meses(D12) após a alta hospitalar. Foram recrutados todos os adultos do ambulatório de follow-up pós – COVID em um Centro de Reabilitação Público no Rio de Janeiro(n=258). Todos os pacientes que não apresentaram critérios de exclusão(n=140), foram incluídos para seguimento (n=118) e destes, 114 voluntários foram avaliados inicialmente em D0(3 meses) e D12(12 meses após alta hospitalar). Todos os pacientes foram submetidos a avaliações da função pulmonar, dos sintomas (dispneia, fadiga e dor), da capacidade funcional e da QVRS. Os resultados sumarizados demonstram que os voluntários desta coorte apresentam limitação funcional em D0, com maior prevalência entre os ventilados mecanicamente (VMI)(75% e 88%; $p < 0.004$). Entretanto, no seguimento observamos que apenas os pacientes VMI permaneciam com limitação funcional em D12 (*odds ratio*: 3.07; 69% e 42 %, $p < 0.01$). Além disso, estes pacientes apresentaram redução da capacidade funcional (DTC6min e velocidade da marcha) tanto em D0 ($p = 0.05$; $p < 0.001$, respectivamente), quanto em D12 ($p < 0.001$; $p < 0.001$, respectivamente). O mesmo comportamento foi observado para dispneia ($p < 0.001$), fadiga ($p < 0.001$), dor ($p = 0.05$), funcionalidade ($p < 0.001$) e QVRS ($p < 0.001$) tanto D0, quanto em D12 ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$, respectivamente). Estes achados de limitação funcional e sintomas persistentes correlacionam-se fortemente com a DTC6min ($r = 0.63$; $p < 0.001$) e com a velocidade da marcha ($r = 0.55$; $p < 0.001$) e moderadamente com a PCFS ($r = 0.47$; $p < 0.05$). A combinação de necessidade de VMI, aumento do PCFS, redução da DTC6min e da velocidade da marcha, aumentam o risco de persistência de limitação funcional (*odds ratio* 4.45, $p < 0.006$, [IC95% 1.54 – 12.87]) com uma acurácia de 81%. Já em relação a persistência dos sintomas fadiga e dispneia, a VMI é um preditor independente com uma *odds ratio* 08.21, $p < 0.001$, [IC95% 2.17 – 32.87] e *odds ratio* 10.52, $p < 0.001$, [IC95% 3.91 – 28.30], respectivamente), enquanto a persistência de dor tem como preditor a *post COVID functional scale*(PCFS) (*odds ratio* 3.01, $p < 0.001$, [IC95% 1.70 – 5.34]). A acurácia destes modelos para predição da dispneia, fadiga e dor persistente é de 69%, 70% e 76%, respectivamente. A hospitalização afeta tanto o estado funcional quanto os sintomas ao longo do tempo, em especial nos pacientes que necessitaram de VMI o que nos faz refletir se estas alterações de fato são consequência da COVID-19 ou apresentações em maior volume da síndrome pós – terapia intensiva.

Palavras chaves: Capacidade funcional, pós – hospitalização, síndrome pós – COVID e síndrome pós - terapia intensiva

Abstract

Many patients with COVID-19 required hospitalization to manage the most severe forms of the disease. Functional outcomes and mid-term symptom evolution of survivors need to be evaluated and better understood. The aim of this study was to analyze the presence of functional limitation and persistence of symptoms in a cohort of patients hospitalized for COVID-19 at three months (D0) and 12 months (D12) after hospital discharge. All adults from the post-COVID follow-up outpatient clinic at a Public Rehabilitation Center in Rio de Janeiro were recruited (n=258). All patients who did not meet exclusion criteria (n=140) were included for follow-up (n=118) and of these, 114 volunteers were initially evaluated on D0 (3 months) and D12 (12 months after hospital discharge). All patients were submitted to assessments of pulmonary function, symptoms (dyspnea, fatigue and pain), functional capacity and HRQoL. The summarized results show that volunteers in this cohort have functional limitation on D0, with a higher prevalence among mechanically ventilated (MVI) (75% and 88%; $p < 0.004$). However, in the follow-up, we observed that only VMI patients remained with functional limitation on D12 (odds ratio: 3.07; 69% and 42 %, $p < 0.01$). showed reduced functional capacity (6MWD and gait speed) both on D0 ($p=0.05$; $p<0.001$, respectively) and on D12 ($p<0.001$; $p<0.001$, respectively).The same behavior was observed for dyspnea ($p<0.001$), fatigue ($p<0.001$), pain ($p=0.05$), functionality ($p< 0.001$) and HRQoL ($p< 0.001$) in both D0 and D12 ($p< 0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$, respectively). These findings of functional limitation and persistent symptoms are strongly correlated with 6MWD ($r=0.63$; $p<0.001$) and with gait speed ($r=0.55$; $p<0.001$) and moderately with PCFS ($r=0.47$; $p <0.05$). The combination of need for IMV, increased PCFS, reduced 6MWD and gait speed increases the risk of persistent functional limitation (odds ratio 4.45, $p< 0.006$, [95%CI 1.54 – 12.87]) with an accuracy of 81 %. Regarding the persistence of fatigue and dyspnea symptoms, IMV is an independent predictor with an odds ratio of 08.21, $p< 0.001$, [95%CI 2.17 – 32.87] and odds ratio 10.52, $p<0.001$, [95%CI 3.91 – 28.30], respectively), while pain persistence predicts the post COVID functional scale (PCFS) (odds ratio 3.01, $p< 0.001$, [95%CI 1.70 – 5.34]). The accuracy of these models for predicting dyspnea, fatigue and persistent pain is 69%, 70% and 76%, respectively. Hospitalization affects both functional status and symptoms over time, especially in patients who required IMV, which makes us reflect on whether these changes are in fact a consequence of COVID-19 or higher volume presentations of the post-operative syndrome. intensive therapy.

Keywords: Functional capacity, post - hospitalization, post - COVID syndrome and post - intensive care syndrome

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABVD	Atividade Básicas da Vida Diária
ACE 2	Enzima conversora da Angiotensina 2
ATP	Adenosina Trifosfato
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVD	Atividade de vida diária
BDI	Índice Basal de Dispneia
BID	Breve Inventário de Dor
BTI	Índice Transicional de Dispneia
CF	Capacidade funcional
CRF	Capacidade Residual Funcional
CVF	Capacidade Vital Forçada
CO ₂	Dióxido de Carbono
CPT	Capacidade Pulmonar Total
DC	Debito cardíaco
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DLC _o	Medida da capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono
DTC6	Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos
EVA	Escala Visual Analógica
FiO ₂	Fração inspirada de Oxigênio
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
IL-6	Interleucina 6
IRPM	Incursões respiratórias por minuto
IMC	Índice de massa corporal
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LDH	Desidrogenase láctica
mMRC	Escala modificada do <i>Medical Research Council</i>
NPRS	Escala Numérica de Avaliação de Dor
OMS	Organização Mundial de Saúde

PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PCFS	<i>Post Covid Funcional Scale</i>
PFSDQ-M	<i>Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire</i>
PMERJ	Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro
QVRS	Qualidade de vida relacionada a saúde
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SFC	Síndrome da Fadiga Crônica
SNC	Sistema Nervoso Central
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SatO ₂	Saturação de Oxigênio
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TECP	Teste de Exercício Cardiopulmonar
TC6min	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEF1	Volume expirado forçado no 1 segundo da expiração
VO ₂	Consumo de Oxigênio
VR	Volume Residual

Sumário

RESUMO	vi
ABSTRACT	viii
LISTA DE SIGLAS ABREVIATURAS	ix
CAPÍTULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA	
1.1. INTRODUÇÃO	14
1.2. COVID-19	14
1.2.1. Etiologia, patogênese e epidemiologia	14
1.2.2. Diagnóstico	16
1.2.3. Quadro clínico	18
1.2.4. Insuficiência respiratória hipoxêmica aguda	19
1.2.5. Síndrome respiratória aguda grave por evolução da COVID-19	20
1.2.6. Síndrome pós – COVID-19	21
1.2.6.1. Disfunções Respiratórias	22
1.2.6.2. Disfunções cardíacas	23
1.2.6.3. Disfunções neurológicas	24
1.2.6.4. Disfunções musculoesqueléticas	25
1.2.7. Persistência dos sintomas na Síndrome pós – COVID-19	26
1.2.7.1. Dor	27
1.2.7.1.1. Avaliação da dor	28
1.2.7.2. Dispneia	20
1.2.7.2.1. Avaliação da dispneia	30
1.2.7.3. Tolerância ao exercício	32
1.2.7.3.1. Avaliação da Tolerância ao exercício	33
1.2.7.4. Fadiga	35
1.2.7.4.1. Avaliação da fadiga	37
1.3. JUSTIFICATIVAS	39
1.4. OBJETIVOS	42
1.4.1. Objetivo geral	42
1.4.2. Objetivos específicos	42
1.5. HIPÓTESES	43
CAPÍTULO 2 – PARTICIPANTES E MÉTODOS	
2.1. ASPECTOS ÉTICOS	44
2.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO	44
2.3. AMOSTRA	45
2.4. RECRUTAMENTO	46
2.4.1. Critérios de Inclusão	46
2.4.2. Critérios de exclusão	46
2.5. PROCEDIMENTOS E METODOLOGIA PROPOSTA	47

2.5.1 Rotina e procedimentos	47
2.5.2. Avaliação da dor	48
2.5.3 Avaliação da dispneia	48
2.5.4. Avaliação da fadiga	49
2.5.5 Avaliação da velocidade da Marcha	50
2.5.6. Avaliação da tolerância ao exercício	51
2.5.6. Avaliação do estado funcional pós – COVID-19 (PCFS)	52
2.6. DESFECHOS	54
2.6.1. Desfechos primários	54
2.6.2. Desfechos secundários	54
2.7. ANÁLISE DOS DADOS	54
2.7.1. Tamanho da amostra	54
2.7.2. Variáveis de controle	55
2.7.3. Variáveis de exposição	55
2.7.4. Variáveis de confusão	55
2.7.5. Análise estatística	55
2.7.6. Acesso e disponibilidade dos dados	56
CAPÍTULO 3 - RESULTADOS	
3.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	57
3.2. AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE LIMITAÇÃO FUNCIONAL	60
3.3. AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA CAPACIDADE FUNCIONAL ENTRE OS GRUPOS	61
3.4. AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS SINTOMAS ENTRE OS GRUPOS	64
3.5. CORRELAÇÃO ENTRE LIMITAÇÃO FUNCIONAL, PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS E SEUS PREDITORES	65
CAPÍTULO 4 - DISCUSSÃO	69
CAPÍTULO 5 - CONCLUSÃO	77
CAPÍTULO 6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
APÊNDICES	87
ANEXOS	88

1.1 Introdução

A COVID-19 tem sido descrita como sendo uma doença de caráter respiratório grave, que acomete principalmente as vias respiratórias inferiores, cursando com pneumonia e SARS. Em geral, o curso da doença pode variar de quadros leves, (cerca de 81% dos casos) ou moderada a grave (14% dos casos). No entanto, cerca de 5%, apresentam condições clínicas que exigem internação hospitalar, que aliadas a outras complicações sistêmicas, em consequência, das morbidades adquiridas no processo, produzem impactos importantes nas capacidades funcionais e cognitivas dos indivíduos recuperados (MACHADO et al., 2020, RAGHU & WILSON, 2020).

A COVID-19 é descrita como sendo uma doença respiratória grave, a qual acomete principalmente as vias respiratórias inferiores, desencadeando pneumonia e SARS. 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 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 et al., 2021, SHI, CHEN, et al., 2020). Este conjunto de condições clínicas são descritas como Síndrome Pós-COVID-19 (CHIPPA, ALEEM, et al., 2021) . A literatura traz como principais sintomas persistentes: a dispneia, fadiga, mialgia e fraqueza muscular (CHIPPA, ALEEM, et al., 2021, CRISPO, BIMONTE, et al., 2021, RASS, BEER, et al., 2021, TOWNSEND, DYER, et al., 2020). Sintomas estes que podem ser agravados quando levado em consideração o tempo de hospitalização destes indivíduos (DAUNTER et al., 2021, RASS, BEER, et al., 2021).

Por fim, as morbidades adquiridas no processo de infecção por COVID-19 associadas às medidas de internação e terapêuticas utilizadas para implementar o suporte a vida podem estar intimamente ligados a redução da capacidade funcional, persistência dos sintomas em médio e longo prazo e na qualidade de vida destes indivíduos (GREVE, BRECH, et al., 2020, MCFANN, BAXTER, et al., 2021, RAVEENDRAN, JAYADEVAN, et al., 2021).

Neste contexto, Raghu e Wilson (2020) puderam observar em seu estudo que indivíduos, após alta hospitalar, apresentaram sequelas pulmonares de caráter restritivo, tais como: a redução dos volumes e capacidades pulmonares, assim como, alterações difusionais inerentes ao comprometimento intersticial, além de alguns achados importantes no tocante a obstrução das pequenas vias aéreas. Outra consequência decorrente da infecção por COVID-19 na capacidade respiratória são os danos gerados no tecido neural pelos eventos inflamatórios ocasionando perda da função neuromuscular, gerando hipotrofia da musculatura respiratória (HADAYA, BENHARASH, 2020; ZOUFALY, POGLITSCH, *et al.*, 2020).

Um outro achado muito importante nos indivíduos pós COVID-19, é a condição musculoesquelética, uma vez que esta relaciona-se diretamente à capacidade funcional. Neste sentido, os autores Greve, Brech *et al.* (2020) descreveram em seu estudo, que na primeira semana de hospitalização pode ocorrer uma perda de até 20% da massa muscular da quadríceps em indivíduos sépticos em UTI e que estas alterações podem persistir por meses pós - alta hospitalar. Dentre os principais achados, os autores ressaltam que, uma semana de internação, pode gerar uma redução de 30% na força muscular (por desuso e disfunções morfológicas em consequência do estado de hiperinflamação), seguido de uma perda adicional de 20% a cada semana seguinte. Diante disto, conclui-se que a perda de massa e força muscular está íntima e diretamente associada aos déficits na capacidade funcional e atividades diárias destes indivíduos (NUNES, HERVÉ, *et al.*, 2020).

Ainda no âmbito das sequelas funcionais, temos que as manifestações sistêmicas da doença associadas às consequências, muitas vezes iatrogênicas, das internações prolongadas e das medidas terapêuticas implementadas de suporte a vida, produzem sequelas que não só limitam a tolerância ao exercício, mas também afetam a qualidade de vida dos indivíduos. Diante desse contexto, o objetivo do presente trabalho consiste em apresentar e avaliar os fatores

relacionados à persistência de sintomas em pacientes com síndrome pós-COVID-19 após alta hospitalar.

1.2 COVID-19

A pandemia pelo “Novo Corona Vírus” e posteriormente batizada de COVID-19, tem seu surgimento no fim de 2019, apenas tendo sido documentada e anunciada ao mundo pela Organização Mundial da Saúde (OMS), após a constatação de diversos casos de infecção respiratória grave de origem desconhecida no sudoeste da China na cidade de Wuhan (CHENG, JIAN, *et al.*, 2020).

Ao longo deste surto inicial identificam-se de um vírus encontrado em uma amostra de *swab* de orofaringe apresentando sintomas semelhantes aos observados no acometimento pela família *Coronaviridae*. Desta forma, o “novo coronavírus” recebe então, o nome de SARS-CoV-2 e a doença por ele decorrente de “*Coronavírus disease 2019*”. Desde então, ficou conhecida como COVID-19, e posteriormente a partir de março de 2020, a OMS viria a declarar a pandemia por COVID-19, cujo contexto real já era alarmante, pois apresentava mais de 118 mil casos de pessoas infectadas pelo mundo, já tendo ocasionado quase 5.000 mortes (WEINBERGER, CHEN, *et al.*, 2020).

No âmbito clínico e fisiopatológico prático, a COVID-19 pode ser descrita como uma doença respiratória aguda grave, que acomete principalmente o parênquima pulmonar e as vias respiratórias inferiores, desencadeando pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SARS) além de diversos acometimentos multisistêmicos sendo principalmente consequência da coagulação intravascular disseminada.

1.2.1 Etiologia, Patogênese e Epidemiologia

O assim denominado coronavírus recebeu esta designação em 1965 devido ao seu perfil microscópico, com estrutura similar a uma coroa, sendo que 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, 2020).

Tal vírus é composto estruturalmente por nucleocapsídeo e o envelope viral, formados respectivamente por RNA genômico, proteína N (nucleocapsídeo fosforilado) e quatro proteínas (S – *spike*, M – membrana, E – envelope, HE – hemaglutinina esterase) (WIERSINGA, RHODES, *et al.*, 2020).

Talvez por se tratar de uma apresentação nova da doença, a patogênese da COVID-19 ainda não está tão esclarecida, contudo, entende-se que para entrar na célula, a proteína S do complexo viral tende a fixar-se no receptor da enzima carboxipeptidase correlacionada a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (SANTOS, FINATTI, 2020, ZOUFALY, POGLITSCH, *et al.*, 2020).

Logo em sequência, para resultar na replicação viral, é necessário que o material genético do vírus seja endocitado, e logo após fundir-se com a membrana celular, o RNA é convertido em DNA através de transcrição reversa (TOMAZINI, MAIA, *et al.*, 2020). Os receptores ACE2 são categóricos nos tecidos cardiopulmonares e nas células hematopoiéticas, podendo ocorrer liberação de citocinas e apoptose de células T (CESPEDES, SOUZA, 2020, PUNTMANN, CARERJ, *et al.*, 2020, WIERSINGA, RHODES, *et al.*, 2020).

Para tanto, está sugerido que em quadros graves de doenças respiratórias ocorre o efeito de ativação de coagulação em cascata, em decorrência de altos níveis de interleucina 6 (IL-6), linfopenia intensa e grande perturbação de citocinas, gerando na prática o risco aumentado de evento tromboembólicos (ARENTZ, YIM, *et al.*, 2020, CESPEDES, SOUZA, 2020,, MERKLER, PARIKH, *et al.*, 2020; ZOUFALY, POGLITSCH, *et al.*, 2020).

No que se refere à transmissão do vírus, foi identificado que esta ocorre via mucosas do corpo humano, principalmente pelas vias aéreas, por meio do contato próximo de indivíduo para indivíduo, sendo o principal meio de contaminação feito através de gotículas respiratórias ao falar, espirrar ou tossir (CHENG, JIAN, *et al.*, 2020, CESPEDES, SOUZA, 2020,). Segundo a OMS, os primeiros três dias, a contar do início dos sintomas, é considerado o período de maior transmissibilidade, considerando que o vírus se encontra principalmente nas vias aéreas superiores, local que por conta da proximidade das pessoas, aumenta o risco de contaminação vertical e horizontal.

No entanto, a transmissão pode acontecer ainda no período pré-sintomático, ou seja, entre o primeiro e o terceiro dia antes do aparecimento dos sintomas

(TEICH, KLAJNER, *et al.*, 2020, WIERSINGA, RHODES, *et al.*, 2020). Ao considerar outras formas de transmissão, a literatura diz que os coronavírus humanos podem persistir viáveis a contaminação em superfícies de objetos por até nove dias. Por último, o contato direto com fluídos corporais de um indivíduo infectado, também se torna um vultoso meio de transmissão (CHENG, JIAN, *et al.*, 2020).

Quando nos referirmos ao 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, com possibilidade de variação de 2 até 14 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 de 11,5 dias (MILLAR, BUSSE, *et al.*, 2020, PUNTMANN, CARERJ, *et al.*, 2020, WIERSINGA, RHODES, *et al.*, 2020). Apenas 1%, a cada dez mil casos, desenvolvem sintomas depois de 14 dias, e conseqüentemente, o longo período de incubação, o retardo da manifestação dos sintomas e indivíduos assintomáticos, são fatores determinantes para explicar a alta taxa de transmissão da COVID-19 (GRASSELLI, TONETTI, *et al.*, 2020).

A OMS estimava que ao início da pandemia a taxa de letalidade poderia variar entre 5,1% e 5,6%, o que tornaria o quadro da COVID-19 alta quando comparada a outros diferentes tipos de *Influenza*. Apesar da evidência que se estava diante de uma pandemia de grau moderado a grave, a dificuldade de se ter uma perspectiva real de letalidade no início era muito grande (CESPEDES, SOUZA, 2020; MILLAR, BUSSE, *et al.*, 2020). Afinal considera-se que a mesma, pode ser influenciada por vários fatores como condições demográficas, socioeconômicas, capacidade de testagem em massa da população envolvida, dos serviços ofertados em prestar o diagnóstico e atendimento adequado nos diversos níveis de complexidade, especialmente de unidades de terapia intensiva (UTI) e dos sistemas de saúde em cada país (AMITRANO, MAGALHÃES, *et al.*, 2020, WILLIAMSON, WALKER, *et al.*, 2020).

1.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico ocorre baseado na detecção do RNA viral através de um teste molecular da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), que é atualmente considerado o padrão-ouro. Este teste é realizado por meio de coletas

de amostras respiratórias, como esfregaço nasofaríngeo ou aspirado brônquico e apresenta alta sensibilidade (capacidade de identificar indivíduos com a doença) e especificidade (capacidade de identificar indivíduos sem a doença) (COBRE, FACHI, *et al.*, 2020, CESPEDES, SOUZA, 2020, PUJADAS, CHAUDHRY, *et al.*, 2020, SURKOVA, NIKOLAYEVSKYY, *et al.*, 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. Porém, tanto o longo tempo de incubação do vírus, quanto a quantidade insuficiente de genoma viral podem favorecer resultados falsos negativos (SURKOVA, NIKOLAYEVSKYY, *et al.*, 2020).

Para tanto, os testes sorológicos de IgM e detecção de anticorpos constituem outra possibilidade usada para identificar a presença da COVID-19. Ambos trabalham com respostas a infecção viral, como por exemplo, a produção de IgG nos indivíduos acometidos, sendo tais testes considerados simples, rápidos e de fácil realização, tornando-os a melhor opção para grandes grupos que necessitam de resposta rápida e de baixo custo (PALLET, RAYMENT, *et al.*, 2020, WIERSINGA, RHODES, *et al.*, 2020; THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE, 2020). No entanto, este teste, possui em torno de 30% a 40% de possibilidade para falso negativo, além disso, é preconizado para otimização dos resultados, que os indivíduos devem apresentar sintomas, logo, não é recomendado de imediato para realização em indivíduos assintomáticos (COBRE, FACHI, *et al.*, 2020, PALLET, RAYMENT, *et al.*, 2020, TEICH, KLAJNER, *et al.*, 2020).

Para fins de confirmação de diagnóstico, os exames de imagem tem se mostrado úteis e diferenciado, principalmente para direcionar a tomada de decisão de intervenções terapêuticas. Dentre eles destacam-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, ARMSTRONG-JAMES, *et al.*, 2020; TEICH, KLAJNER, *et al.*, 2020). Finalmente, apesar dos achados sofrerem mudança com a evolução da doença, compatíveis com outras formas de pneumonia, a TC tem não só mostrado boa aplicabilidade e boa correlação clínica, mas também seu processo rápido de digitalização a torna opção valiosa no complemento diagnóstico em pacientes com suspeita de COVID-

19, e otimiza o plano terapêutico para o paciente (COBRE, FACHI, *et al.*, 2020; PEGADO, SILVA-FILHO, *et al.*, 2020).

1.2.3 Quadro Clínico

Na COVID-19, em torno de 80% dos indivíduos, desenvolvem doença leve ou não complicada, 20 % evoluem para sintomas graves e dependerão de tratamento em Unidades de internação e 5% necessitará de suporte ventilatório invasivo e admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Na primeira semana a sintomatologia está relacionada com a disseminação do vírus no organismo e é semelhante a de resfriados comuns, nos quais os principais sintomas englobam coriza, congestão nasal, febre, tosse e expectoração, podendo ocorrer ainda, cefaleia, taquipneia e mialgia ou fadiga (SANTOS, FINATTI, 2020; PEGADO, SILVA-FILHO, *et al.*, 2020).

Na fase seguinte, em geral a partir do sétimo dia, ocorrem eventos relacionados com a atividade da chamada tempestade inflamatória, o que pode alterar o status da doença para de moderado a grave. Nesse estágio ainda é observada a persistência dos sintomas iniciais, acrescidos de sinais e sintomas mais amplos e sistêmicos, onde os indivíduos apresentam febre prolongada, astenia, dispneia, taquicardia, cianose, hemoptise, hipotensão e angina (MERKLER, PARIKH, *et al.*, 2020, TEICH, KLAJNER, *et al.*, 2020). Nesse contexto, aproximadamente 20% dos casos, observa-se também a presença de sintomas gastrointestinais (náusea, vômito e diarreia), sintomas neurológicos (ageusia, digeusia, AVC, ataxia, convulsões) e manifestações cutâneas (rash eritematoso, urticária e lesões papilo-vesiculares). Em alguns casos, também ocorre a redução dos níveis de albumina, elevação da proteína C reativa e aumento da desidrogenase láctica (LDH) podem ser verificados nos testes laboratoriais, enquanto que nos exames de imagem, pneumonia bilateral é o principal achado (CESPEDES, SOUZA, 2020, TEICH, KLAJNER, *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, LOCKE, *et al.*, 2020).

Não raro, alguns indivíduos que atingem o quadro mais severo, aproximadamente 5%, desenvolvem complicações sistêmicas de caráter bem desconfortável, conferindo maior morbidade ao quadro de evolução da doença.

Segundo Merkel *et al.* (2020) e Puntmann *et al.* (2020), tais 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 e novos infiltrados pulmonares.

Levando em conta esse contexto, as complicações da COVID-19 geralmente ocorrem em indivíduos que apresentam fatores de risco e comorbidades prévias tais como: idade >60 anos, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade (IMC > 40), DPOC, doença renal crônica, doença hepática crônica, imunodeficiência e doença cerebrovascular. Tanto que, no estudo de Pegado (2020), foi observado que a exacerbação de doenças adjacentes e os achados de frequência respiratória >30 RM e $\text{SatO}_2 < 93\%$, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$, representaram mau prognóstico, acompanhado de uma taxa de mortalidade por SARS em torno de 10%. Logo, sugere-se que exista uma forte associação de que outras condições clínicas preexistentes desfavoráveis aliadas a COVID-19, favoreçam significativamente o agravamento do quadro clínico, e conseqüentemente, aumente consideravelmente a taxa de mortalidade destes indivíduos (IOANNOU, LOCKE, *et al.*, 2020, PUJADAS, CHAUDHRY, *et al.*, 2020).

1.2.4 Insuficiência Respiratória Hipoxêmica Aguda

No que tange as manifestações clínicas e sistêmicas da COVID-19, a pneumonia pode ser caracterizada por uma inflamação pulmonar, onde ocorre a presença de líquido nos alvéolos pulmonares, também sendo observada na TC apresentando predomínio de alterações alveolares, com acometimento de até 50% do tecido pulmonar total. Do ponto de vista estrutural, 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, dispnéia, taquipnéia, tosse, angina e dessaturação de O_2 (CHUA, ARMSTRONG-JAMES, *et al.*, 2020).

O estudo de Araujo-Filho *et al.* (2020) sugere que, quando consideramos exames de imagem, a maior parte dos estudos publicados destaca a TC com achados mais relevantes, dentre os quais, os principais achados são: opacidade no aspecto de vidro fosco, consolidações focais acompanhadas de opacidades mistas,

entre elas com halo invertido, acometimento multifocal e bilateral com maior distribuição periférica, seguida de predominância nos campos pulmonares médios, inferiores e posteriores. O autor, ainda, relata que nos indivíduos em estágio mais avançado da doença, pode ser observado que as alterações alveolares estão sobrepostas por espessamento septal e alterações reticulares, o que sugere acometimento intersticial concomitante. Por fim, derrame pleural e cicatrizes fibróticas pulmonares incipientes também foram descritas, porém, com maior evidência no estágio mais avançado quando comparado ao estágio inicial da doença (CHUA, ARMSTRONG-JAMES, *et al.*, 2020, TEICH, KLAJNER, *et al.*, 2020).

1.2.5 Síndrome respiratória aguda grave por evolução da COVID-19

A *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma das causas mais frequentes de internação hospitalar seguida de morte nos pacientes acometidos pela COVID-19. Segundo o Ministério da Saúde a definição do quadro de SRAG é caracterizada por início súbito, febre superior a 38°, tosse, dispneia, aumento da frequência respiratória (>25 respirações/minuto), podendo apresentar também hipotensão e até mesmo, sinais e sintomas de choque (LANA *et al.* 2020).

Partindo do pressuposto de evolução da doença, o quadro clínico agrava-se a medida em que ocorre o processo de hiperinflamação aguda do tecido e edema pulmonar, resultado da alteração na permeabilidade do capilar pulmonar mediado por citocinas pró – inflamatórias, que muitas vezes culminam no rompimento, da barreira capilar alveolar. Segundo Araujo-Filho *et al.* (2020), este processo de inflamação pulmonar gera liberação de moléculas inflamatórias como as citocinas, que são responsáveis, respectivamente, pela ativação e recrutamento de macrófagos alveolares e neutrófilos nos pulmões, desencadeando liberação de metabólitos do ácido aracdônico como prostaglandinas e leucotrienos, ativação plaquetária e proteases. Já Ware (2020), explica 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, colapso dos

espaços aéreos, desalinhamento entre ventilação x perfusão e hipertensão pulmonar (LANA et al. 2020).

Araujo-Filho *et al.* (2020) também descreve que, na avaliação da mecânica pulmonar nas primeiras 24 horas decorrentes à admissão na UTI mostra que a complacência pulmonar se encontra diminuída, juntamente com uma série de fatores, sugerindo uma mortalidade de 40% a 60% nestes indivíduos. Esta taxa de sobrevivência, evidenciada na COVID-19, sugere uma fisiopatologia de trombose microvascular pulmonar decorrida de desregulação da coagulação e fibrinólise, acompanhada de lesão pulmonar, indicadores de grandes efeitos deletérios nos indivíduos recuperados. De modo geral, as consequências deixadas no organismo dos indivíduos considerados recuperados, representam disfunções respiratórias persistentes, principalmente nos tecidos e órgãos do sistema respiratório acompanhados de déficits importantes não só diretamente ligadas à capacidade respiratória durante atividades físicas, mas também, e talvez principalmente vinculadas às ABVD (atividades básicas da vida diária), que envolvem o autocuidado básico (LANA et al. 2020).

1.2.6 Síndrome 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 é de aproximadamente 50%. Embora tenham surgido no último ano estudos sobre as sequelas deixadas pelo SARS-CoV-2 no organismo, é quase consensual que esta infecção viral (como em outras similares) deixa os pacientes acometidos expostos a riscos aumentados de sintomas persistentes e limitações funcionais (LANA et al. 2020). O estudo de Juárez-Belaúnde, Colorme Font *et al.* (2020), expõe que o processo fisiopatológico da doença provém de uma resposta inflamatória que atingem principalmente o sistema respiratório. Contudo, o autor ressalta que novos estudos vêm identificando sequelas de grande significância, também, nos sistemas cardiovascular, neurológico e osteomioarticular. Conforme descrito pela OMS, a probabilidade de déficits nestes sistemas aumenta nos indivíduos que foram submetidos a períodos de permanência em unidades de internação, em especial àqueles que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI). Em consequência, as morbidades adquiridas no processo deixam impactos importantes

nas capacidades funcionais e cognitivas dos indivíduos recuperados (GREVE, BRECH, *et al.*, 2020).

1.2.6.1 Disfunções respiratórias

As chamadas anormalidades fibróticas pulmonares, antes muito associadas à idiopatia, são em hipótese primária, as principais consequências deixadas pela passagem da COVID-19, de modo que suas manifestações podem resultar de qualquer estágio, sendo evidenciada com maior frequência nos casos que passaram pela forma mais grave da doença. Por consequência, os danos pulmonares causados pela infecção da SARS-CoV-2 na fase aguda decorre da combinação de algumas manifestações clínicas esperadas, tais como: formação de edema, liberação alveolar de células epiteliais e deposição de material hialino nas membranas alveolares (ZOUFALY, POGLITSCH, *et al.*, 2020). No decorrer da 2ª e 4ª semanas os pulmões apresentam sinais de fibrose, caracterizando a fase seguinte da infecção, onde ocorre deposição de fibrina, infiltração de células inflamatórias e fibroblastos adjacentes as células do epitélio nos espaços alveolares (HULL, LLOYD, *et al.*, 2020).

No decorrer de 60 dias, o tecido pulmonar se remodela em desarranjo e depósito irregular de matriz extracelular, com lesões bilaterais frequentes. Nesse contexto, Raghu e Wilson (2020) observaram em seu estudo que indivíduos, após alta hospitalar, apresentam anormalidades restritivas como, capacidade de difusão reduzida e obstrução das pequenas vias aéreas. Alguns os autores também sugerem que essas anormalidades poderão ser comuns na função pulmonar, principalmente nos indivíduos que alcançaram a forma mais graves da COVID-19, em virtude dos altos índices inflamatórios e da fibrose pulmonar.

A despeito do que já se tem de evidência sobre sequelas multissistêmicas da COVID-19, vários outros estudos estão emergindo em torno das sequelas deixadas no aparelho respiratório após infecção por SARS-CoV-2, sugerindo que as estas podem variar nos indivíduos que apresentaram quadros leve, moderado ou grave. Os mesmos autores ainda afirmam que a resolução das anormalidades poderá se ocorrer nos próximos 6 a 12 meses decorridos da infecção, ou ainda, se tornarem permanentes (HADAYA, BENHARASH, 2020).

Outra consequência decorrente da infecção por COVID-19 na capacidade respiratória são os danos gerados no tecido neural pelos eventos inflamatórios. Este por sua vez, recebe informações de mecanorreceptores e quimiorreceptores nos pulmões e/ou fornecem inervação para órgãos, musculatura lisa das vias aéreas, glândulas e vasculatura. Greve, Brech *et al.* (2020) relatam em seu estudo que algumas complicações e/ou déficits deixados na capacidade respiratória, podem ser resultados de paradas cardiorrespiratórias após danos à inervações do coração, dos pulmões e outros órgãos do sistema cardiorrespiratório, assim como perda da função neuromuscular e trofismo muscular. Desta forma, pode-se considerar que diminuição da função cardiorrespiratória, diminuição da força muscular inspiratória e conseqüentemente da capacidade funcional tem ligação ao agravamento dos sintomas decorrentes da infecção pelo COVID-19 no tecido neural ligado a órgãos e/ou estruturas no sistema respiratório (HADAYA;, BENHARASH, 2020, ZOUFALY, POGLITSCH, *et al.*, 2020).

1.2.6.2 Disfunções cardíacas

Na literatura, são encontrados relatos a respeito de lesões miocárdicas importantes, possivelmente decorrentes de danos pulmonares graves decorrentes da COVID-19. As lesões mais observadas após a infecção por COVID-19 incluem, miocardite, redução da função sistólica e arritmias. Embora ainda não explicado como essas ocorrem em definitivo, a principal razão especulada, envolve o sistema da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2) (INCIARDI, LUPI, *et al.*, 2020, ZOUFALY, POGLITSCH, *et al.*, 2020).

O autor explica que a ACE 2 está envolvida na fisiopatologia do vírus, ou seja, através dela o vírus acessa as células para realizar replicação a viral. Nesse contexto, alguns autores evidenciaram em seus estudos altos níveis de ACE 2 no tecido cardíaco (cardiomiócitos e pericitos), condição mais preocupante nos indivíduos que já apresentavam problemas cardiovasculares (INCIARDI, LUPI, *et al.*, 2020; GREVE, 2020).

Os autores, ainda, citam possíveis lesões miocárdicas em consequência direta da inflamação sistêmica, fibrose intersticial miocárdica, hipóxia e dano aos cardiomiócitos. Logo, manifestações clínicas graves em virtude da COVID-19 podem desencadear lesões miocárdicas importantes, representando, assim, altas

taxas de morbidade e letalidade nestes indivíduos (ZOUFALY, POGLITSCH, *et al.*, 2020).

1.2.6.3 Disfunções Neurológicas

Existem algumas hipóteses e especulações em torno do caminho o qual o vírus acessa o sistema nervoso, sendo a principal delas, a que defende a ideia de que uma das vias trans-sinápticas do nervo vago seria a responsável (INCIARDI, LUPI, *et al.*, 2020). Tal hipótese se deve ao fato da sua inervação envolver a parte inferior das vias respiratórias por meio do epitélio nasal e olfatório ((GREVE, BRECH, *et al.*, 2020; LU, LI, *et al.*, 2020).

Mas há divergências entre os autores, tanto que alguns ainda discutem uma segunda hipótese, a qual a disseminação ocorreria via hematogênica, com o vírus atravessando a barreira hematoencefálica. Porém, ao observar o tecido neural infectado pelo SARS-CoV-2, foi observado a indução a apoptose celular pelo vírus, onde os mecanismos de apoptose são semelhantes ao das doenças desmielinizantes, o que eu poderia dar mais sustentação à primeira hipótese (JUÁREZ-BELAÚNDE, COLOMER FONT, *et al.*, 2020, MATSCHKE, LÜTGEHETMANN, *et al.*, 2020).

Levando em consideração indivíduos hospitalizados devido a infecção grave por COVID-19, estes podem estar susceptíveis às lesões do sistema nervoso central e periférico, de modo que suas inerentes sequelas neurológicas não se limitam apenas a danos funcionais, mas complicações como síndromes confusionais, acidente vascular cerebral (AVC), encefalopatias, encefalite, polineuropatia e síndrome de Guillan-Barre, corroborando para um significativo impacto funcional e também de qualidade de vida (INCIARDI, LUPI, *et al.*, 2020, JUÁREZ-BELAÚNDE, COLOMER FONT, *et al.*, 2020).

Dentre os principais complicações neurológicas, foi observado que cerca de 20% dos indivíduos acometidos pela COVID-19, apresentava dentre os principais sinais e sintomas, a saber: alterações da consciência, convulsões ou status epilético, paralisia, AVE (acidente vascular encefálico), neuropatia infecciosa, polineuropatia periférica, além de possível miopatia necrotizante (LU, LI, *et al.*, 2020, SHAHJOUEI, NADERI, *et al.*, 2020). No entanto, o autor acha pertinente observar que a chamada polineuropatia do doente crítico, em geral uma neuropatia sensório-motora mista de ordem infecciosa, por si só já causa degeneração axonal,

e a miopatia necrotizante por sua vez, pode causar degeneração gordurosa, hipotrofia e fibrose. Tais condições são frequentemente observadas, respectivamente, em 46% e 48% a 96% dos indivíduos que experimentam internação prolongada na UTI (GREVE, BRECH, *et al.*, 2020).

1.2.6.4 Disfunções musculoesqueléticas

Na evolução pós - COVID-19, o envolvimento do sistema musculoesquelético tem sido evidenciado pela persistência de sintomas como fadiga, (HALPIN, 2021), fraqueza muscular (HUANG *et al.*, 2021), mialgia (BELL *et al.* 2021) e um declínio no desempenho físico e funcional (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 corticoesteróides, síndrome do imobilismo e fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva (UTI), agravam as sequelas musculares (HASAN *et al.*, 2021; SARZANI *et al.*, 2021).

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 (CARFI *et al.*, 2020).

Como é amplamente conhecida, a condição de inatividade física, ocasionada pela hospitalização em UTI somada ao ecossistema clínico de inflamação, resposta aberrante do hospedeiro e intervenções farmacológicas impactam, em conjunto, a homeostasia muscular. Neste contexto, o processo inflamatório ocasionado pela infecção por COVID-19 promove consequências musculoesqueléticas muitas vezes catastróficas, impactantes e que podem perdurar por um longo período tempo, reduzindo drasticamente sua autonomia funcional e assim a sua qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS). Tal condição parece ser mais evidente em indivíduos que permanecem longos períodos em hospitalização, porém, o autor explica que este processo envolve várias condições a que os indivíduos ficam expostos, como

o processo inflamatório, imobilidade, além de suporte nutricional e calórico insuficiente, fora a administração de corticosteroides, muitas vezes realiza de forma sem tanto critério, dado os contextos de complexidade nos quais estão inseridos os pacientes (GREVE, BRECH, *et al.*, 2020).

Mesmo antes da pandemia da COVID-19, já era amplamente sabido que pacientes que são expostos ou submetidos à longos períodos de imobilidade, justamente pela ausência de exposição à descargas mecânicas, acabam por desencadear uma resposta adaptativa, que entre outras coisas, inclui: redução da síntese proteica, aumento de degradação e apoptose de células musculares (sarcômeros), levando a temida sarcopenia. Quando tal condição se instala, inevitavelmente já ocorre perda da homeostase na renovação do tecido muscular, acelerando o processo de hipotrofia e perda da força muscular (NUNES, HERVÉ, *et al.*, 2020).

Greve, Brech *et al.* (2020) também descrevem em seu estudo que na primeira semana de hospitalização, já pode ocorrer uma perda de até 20% da massa muscular da coxa em indivíduos sépticos em UTI. O autor ainda ressalta que uma semana acamado, pode gerar uma redução de 30% na força muscular, seguido de uma perda adicional de 20% a cada semana seguinte. Diante disto, conclui-se que a perda de massa e força muscular impactará diretamente na capacidade física ou mesmo atividades diárias destes indivíduos, gerando um significativo impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes acometidos pela COVID-19, e que experimentaram tal situação (CORRÊA, KARLOH, *et al.*, 2011, NUNES, HERVÉ, *et al.*, 2020).

1.2.7 Persistência de sintomas na Síndrome Pós – COVID-19

1.2.7.1 Dor

Quando consideramos o contexto da Síndrome Pós COVID-19, tal situação deve gerar reflexão específica, visto que a abordagem da chamada dor crônica durante e após a infecção pelo coronavírus passou a ser desafiadora, principalmente por deflagrar ou mesmo potencializar estados de mialgias, dores referidas específicas ou até estados de hiperalgesia (EL-TALLAWY *et al.*, 2020).

Mesmo antes da pandemia da COVID-19, já era amplamente sabido que pacientes que são expostos ou submetidos à longos períodos de imobilidade, justamente pela ausência de exposição à descargas mecânicas, acabam por desencadear uma resposta adaptativa, que promove consequências musculoesqueléticas muitas vezes catastróficas, impactantes e que podem perdurar por um longo período da vida dos pacientes, reduzindo drasticamente sua qualidade de vida (GREVE, BRECH, *et al.*, 2020).

Entre outras coisas, esta situação supradescrita inclui: redução da síntese proteica, aumento de degradação e apoptose de células musculares (sarcômeros), levando a temida sarcopenia. Tal condição quando instalada, inevitavelmente promove desequilíbrio da homeostase na renovação do tecido muscular, acelerando o processo de hipotrofia e perda da força muscular, e em algumas situações, gerando o sintomatologia dolorosa neste grupo de pacientes (NUNES, HERVÉ, *et al.*, 2020).

1.2.7.1.1. Avaliação da Dor

No contexto do pós COVID-19, os pacientes que evoluem de forma grave, em geral ficam internados por longos períodos e precisam ser submetidos a diversos procedimentos e intervenções farmacológicas e não farmacológicas que terminam por lhe conferir um caráter complexo de cuidados, cujas sequelas se fundamentam em alterações cognitivas, distúrbios psicoemocionais e disfunções físicas, sendo o desenvolvimento da dor crônica uma aspecto inerente a este processo, porém, ainda mal compreendida, subestimado e também por isso, mal manejada, sobretudo no contexto da síndrome pós COVID-19 (KEMP *et al.*, 2020).

No que se refere à avaliação da dor no contexto pós COVID-19, assim como em diversos outros contextos clássicos, a coleta de uma boa história do paciente, a correta identificação não só do tipo de dor, da sua intensidade, bem como a estimativa do impacto funcional do sintoma dor no contexto pós COVID-19, serão fundamentais no direcionamento e na seleção das abordagens terapêuticas mais adequadas, sendo este processo conduzido por diversos instrumentos, dentre os mais utilizados no contexto pós COVID-19, destacam-se: entre os instrumentos multidimensionais, a escala visual analógica (EVA) ou também a escala numérica de avaliação de dor (NPRS), com algumas variações de modelos com expressões faciais usadas para pacientes com demência ou até crianças; dentre os

instrumentos multidimensionais, mais direcionados à avaliação de dor crônica, os mais comumente utilizados foram o Breve Inventário de Dor (BDI), Questionário McGill que proporciona a adjetivação da dor, além de outras escalas voltadas para dor neuropática como Sinais e Sintomas Neuropáticos de Leeds (LANSS) (EL-TALLAWY et al., 2020).

1.2.7.2 Dispneia

O sintoma dispneia, popularmente conhecida popularmente como falta de ar, pode ser caracterizada como uma forma de experiência subjetiva de respiração desconfortável, consistida de sensações distintas qualitativamente que podem variar de intensidade, podendo também apresentar abrangência dos sintomas não só com interações múltiplas de origem fisiológica, mas também com fatores multidimensionais, tais como psicológicos, sociais e ambientais, muitas vezes culminando com o quadro descrito por alguns autores como “dispneia total”. No entanto, expressões tais como, dificuldade, esforço, peso ou desconforto para conseguir respirar, sensação de respiração curta, ou fome de ar, sensação de opressão ou aperto no peito, também são bastante utilizadas pelos pacientes na tentativa de descrever o sintoma dispneia (MARTINEZ et al., 2004).

Alguns dados da literatura específica trazem que o sintoma dispneia costuma estar presente em até 20% na população geral, estando diretamente associada ao aumento da morbimortalidade, gerando também limitação das atividades físicas, sociais e a qualidade de vida dos indivíduos, sobretudo quando relacionada à problemas cardíacos, pulmonares ou mesmo neuromusculares, muitas vezes dentro de um cenário hospitalar ou até de internação prolongada (IOANNOU, LOCKE, *et al.*, 2020, NUNES, HERVÉ, *et al.*, 2020).

Neste contexto, é comum que indivíduos que apresentam complicações cardiopulmonares, relatem dispneia durante a realização de atividades físicas, podendo ser da mais leves até a mais extenuante, dependendo do grau de acometimento pontual ou sistêmico envolvidos (BOHN JÚNIOR, COSTA, *et al.*, 2020). Existem algumas explicações plausíveis encontradas na literatura, baseadas na premissa de que durante a realização de atividades físicas, ocorre maior consumo de oxigênio e conseqüentemente maior produção de CO₂ (dióxido de carbono) (BOHN JÚNIOR, COSTA, *et al.*, 2020, CORRÊA, KARLOH, *et al.*, 2011)

Outros autores também trazem a vertente de que em resposta a detecção de elevadas concentrações de CO₂ e baixas concentrações de Oxigênio o centro respiratório bulbar, aumenta a frequência respiratória como forma de compensação para a manutenção homeostática. Em situações normais, esse processo não gera desconforto, por outro lado, no caso de contextos patológicos, onde existe déficit nas funções cardíacas ou pulmonares, a frequência respiratória e a falta de ar podem ser aumentadas até mesmo em situações de repouso (IOANNOU et al., 2020), NUNES et al., 2020).

Não raro, podem existir situações nas quais a dispneia pode provocar tanto desconforto que os indivíduos sentem incapacidade de respirar com a profundidade e velocidade adequada devido a demanda ventilatória exacerbada, sendo bem comum que relatarem com frequência a percepção de que a expansibilidade torácica ao inspirar esta dificultada e reduzida, bem como a expiração (que deveria ser um processo praticamente passivo) demanda esforços maiores do que o normal. Como consequência inevitável, o aumento da Frequência Respiratória (FR), juntamente com a falta de ar, afetam consideravelmente a realização de atividades físicas e diárias dos indivíduos, gerando significativo impacto funcional e implicando diretamente na redução da qualidade de vida dos indivíduos envolvidos (BOHN JÚNIOR, COSTA, *et al.*, 2020).

1.2.7.2.1 Avaliação da Dispneia

Como já foi dito, a dispneia pode ser definida como uma percepção subjetiva do aumento do trabalho respiratório, que gera uma sensação angustiante de falta de ar, sentida como ventilação inadequada. Para tanto, a dispneia, desencadeada na realização de atividades de esforço, parece ser uma das queixas mais frequentes e tende a ser mais incidente entre os indivíduos que apresentam comprometimento da função pulmonar, sobre tudo no pós - COVID-19 (O'DONNELL et al., 2007).

A sensação de dispneia em determinados indivíduos durante o esforço, leva à redução progressiva da atividade física, podendo esta condição gerar um ciclo vicioso, afetando não só o estado funcional e condicionamento físico, como

também a realização de suas atividades de vida diária, tendo impacto direto na qualidade de vida do paciente (TROOSTERS et al., 2005).

Neste contexto, a literatura disponibiliza uma quantidade significativa de instrumentos e escalas para avaliar o grau de dispneia nestes indivíduos, seja, por forma de avaliação subjetiva, limitação das atividades de vida diária ou incapacidade funcional (PISSULIN, PACAGNELLI, et al., 2018).

Para tanto, podemos considerar que dentre as escalas unidimensionais os instrumentos multidimensionais, as mais utilizadas na prática estão: a escala analógica visual (EVA), a escala de Borg, a escala modificada do *Medical Resource Council* (mMRC), Índice basal de dispneia (BDI), Índice transicional de dispneia (BTI), além do *PFSDQ* (questionário de status funcional pulmonar e dispneia) (VELLOSO, COSTA, OZEKI, 2002)

A escala visual analógica (EVA), criada por Scott Co. Laboratory, em 1920, tem sido empregada para medir diferentes aspectos subjetivos como humor, dor, ansiedade e dispneia, sendo desde então, bastante utilizada na prática clínica para medir a dispneia tanto em repouso, quanto durante exercícios (AITKEN, 1969).

Temos também a escala modificada de Borg, que caracteriza-se por ser uma escala subjetiva, adaptada por BURDON, em 1982, para medir a dispneia tanto durante o exercício, ou em atividades físicas, visto que a medição é feita de forma direta no momento em que o paciente está experimentando a sensação (BORG, 1998). A escala de Borg busca avaliar a sensação subjetiva de esforço (também descrita como sensação de fadiga respiratória), e abrange uma pontuação de 0 a 10, sendo que: 0 significa ausência de dificuldade respiratória, enquanto 10 representa uma dificuldade respiratória máxima.

Por se tratar de uma escala extremamente subjetiva, ao longo do tempo, e a fim de permitir um entendimento mais adequado da percepção de esforço pelo indivíduo avaliado, foi estabelecida a inserção de expressões quantitativas de intensidade de modo que existisse correlação direta entre as categorias numéricas e os descritores verbais. Vale ressaltar que a escala de Borg compreende instruções para sua utilização, juntamente com a estruturação a ser avaliada, buscando não só facilitar a compreensão pelo indivíduo, mas sobretudo aumentar a acurácia de resposta em relação à percepção subjetiva de esforço durante as atividades propostas (BESTALL et al., 1999).

A avaliação da dispneia em relação a limitações na execução de atividades rotineiras requer alguma interseção entre a uni e multidimensionalidade, de forma

que seja possível quantificá-la. Nesse contexto, a escala mais citada na literatura é a *mMRC* – escala modificada do *Medical Research Council*, criada por pneumologistas ingleses, em 1960, e desde então, tem sido usada para medir a dificuldade respiratória nas AVD (atividades da vida diária) e a incapacidade respiratória percebida (DA CAPITAL *et al.*, 2018).

A escala original do MRC é composta por cinco itens, sendo que o paciente escolhe o item que corresponde a quanto a dispneia limita suas AVD, indicando seu grau subjetivo de dispneia escolhendo um valor entre 1 e 5: 1 (só sofre de falta de ar durante exercícios intensos), 2 (sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve), 3 (anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar), 4 (pausa para respirar depois de andar menos de 100 m ou após alguns minutos) e 5 (sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo) (KOVELIS, DEMETRIA *et al.*, 2008).

Na prática, é mais comumente utilizada é a escala modificada (*mMRC*) que é composta de quatro pontuações, dentre os quais, o paciente é orientado a escolher a que melhor representar seu grau de dispneia correlacionado com as atividades da vida diária, tais como: 0 (dispneia a exercícios intensos), 1 (dispneia quando anda rápido no plano ou subindo aclives leves), 2 (anda mais lentamente que pessoas da mesma idade devido a dispneia ou parar para respirar andando normalmente no plano), 3 (parar para respirar após caminhar uma quadra - 90 ou 120m – ou após poucos minutos no plano) e 4 (não sair de casa devido à dispneia ou dispneico ao se vestir. Trata-se de um instrumento de mais fácil aplicabilidade, compreensão pelo paciente e reprodutibilidade pelo examinador, e consiste na descrição correlacionada e adjetivada da dispneia durante atividades diárias, que muitas vezes encaixam-se na realidade de indivíduos com dificuldades respiratórias em atividades básicas, como sair de casa, ou até mesmo ao vestir-se (KOVELIS, SEGRETTI, *et al.*, 2008; PISSULIN, PACAGNELLI, *et al.*, 2018).

No que tange os instrumentos multidimensionais para avaliação da dispneia, temos a Índice Basal de Dispneia (BDI) (desenvolvido por MAHLER *et al.*, 1984) tem sido usado para avaliar e mensurar o impacto direto e indireto causado pela dispneia na vida dos indivíduos, sendo dividida em três domínios distintos, porém, correlacionando as magnitudes: da incapacidade funcional, das tarefas e do esforço, facilitando a avaliação mais detalhada e multidimensional do impacto da

dispneia na vida de cada indivíduo. O BDI também possui algumas características específicas, pois correlaciona uma graduação de 0 a 4 para cada domínio supracitado, além de um campo que contempla além da subjetividade do sintoma, também permite a associação do sintoma dispneia com outros aspectos físicos, emocionais ou comportamentais.

1.2.7.3 Tolerância ao Exercício

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., 2021a). 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 COVID19 publicados até o momento, foi sugerido inicialmente que a intolerância ao exercício seria decorrente do descondicionamento físico (RINALDO et al., 2021b). 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 O_2 . Levando-se em consideração a hipotética presença 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 O_2 ou da redução da extração periférica de O_2 por injúria mitocondrial, com consequente impacto negativo na gênese de ATP. Neste contexto, Baratto et al. (2021) demonstraram que os pacientes pós-COVID-19 na alta hospitalar apresentavam maior débito cardíaco (DC) em repouso, menor conteúdo arterial de O_2 (transporte de O_2 reduzido) e uma menor diferença arteriovenosa de O_2 em relação a controles saudáveis, mas com taxa de extração semelhante. Ao avaliar pacientes com sintomas persistentes após infecção por COVID-19, Singh e colaboradores em 2021, elegantemente demonstraram, por meio de TECP invasivo, que a oferta de O_2 encontrava-se normal e associada a uma redução na taxa de extração periférica de O_2 e elevação da saturação venosa mista de O_2 em relação aos controles, resultando em um VO_2 pico reduzido e indicando uma menor oferta difusiva de O_2 para as mitocôndrias. Neste estudo, nenhum paciente apresentou limitação cardiocirculatória central. Corroborando o fato do comprometimento muscular periférico ocorrer por dano estrutural, por disfunção da respiração celular mitocondrial, e não por descondicionalamento muscular periférico, pura e simplesmente.

1.2.7.3.1 Avaliação da Tolerância ao Exercício

No contexto prolongado do pós-COVID-19, alguns testes funcionais conseguem avaliar tais limitações durante a prática de atividades físicas. Dentre eles, destaca-se o teste de caminhada dos 6 minutos (TC6) como sendo um dos mais utilizados, que na prática, avalia a distância máxima percorrida por um indivíduo em um período de seis minutos (BERIAULT, CARPENTIER, *et al.*, 2009).

Para a realização do TC6, o indivíduo deve ser instruído sobre o objetivo do teste que é, caminhar o mais rapidamente possível durante 6 minutos, realizando um percurso o mais linear possível. Informa-se ao paciente que provavelmente ela vai sentir falta de ar, portanto, caso sinta necessidade pode andar mais devagar, parar e descansar, desde que seja dentro dos seis minutos de teste. Recomenda-se demonstrar a execução correta do teste, inclusive dando ênfase na necessidade de contornar o cone, além de reforçar sobre a intenção de andar o mais rápido possível dentro dos seis minutos. Assim que o paciente tiver instruído e posicionado, o examinador deve em voz alta, dar a ordem para iniciar o TC6, a saber: “Lembre-se que o objetivo é caminhar o mais rapidamente possível durante 6 minutos, mas não deve correr, podendo reduzir a velocidade ou até mesmo parar dentro do tempo de seis minutos. Vou contar o número de voltas completas, e dar orientações padronizadas durante o teste. Comece assim que estiver pronto”. Durante a execução do teste, caso o indivíduo pare de andar antes dos seis minutos e se recusar a continuar (ou se o avaliador decide que este não deve continuar), o indivíduo deve sentar-se na cadeira, sendo que a distância percorrida, o tempo que restava para o final do teste e o motivo da paragem precoce são registados. Após o primeiro minuto, a cada um minuto, deve-se não só informar o tempo restante, bem como dizer as frases de incentivo padronizado, Quando o cronômetro iniciar a marcação do último minuto restante, transmite-se ao indivíduo que ele só tem 1 minuto para caminhar, e quando faltarem 15 segundos para completar o teste, deve-se dizer-se o seguinte: Dentro de momentos vou dizer-lhe para parar. Quando eu o fizer, pare imediatamente que será levado um cadeira para que o paciente descanse já tendo terminado o teste. Vale salientar ainda que, deve registar a saturação periférica de oxigénio, a pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, e claro a sensação percebida e subjetiva de esforço, através da Escala de Borg modificada (HOLLAND et al., 2014).

Na prática, trata-se de um teste simples, de baixíssimo custo e execução fácil e rápida, onde o principal objetivo mensurar a capacidade física do indivíduo ao realizar atividades rotineiras, visto que o TC6 mimetiza a maioria das AVD. Não menos importante, temos que a monitorização do teste, a avaliação do grau de dispneia é realizada ao iniciar e ao terminar o teste, por meio de uma das escalas para tal fim, acompanhada da verificação do índice de saturação periférica de Oxigénio (SpO₂) (BRITO et al., 2017).

Alguns estudos, com participantes que apresentaram doenças do aparelho respiratório ao realizar o TC6 e posterior verificação de SpO₂, tanto revelaram dessaturação significativa de oxigênio (queda $\geq 4\%$), como também foi observado que pacientes com doenças cardiopulmonares, e consequente descondicionalamento muscular periférico, demonstraram maior grau de dispneia ao final do teste de caminhada de 6 minutos (BERIAULT, CARPENTIER, *et al.*, 2009).

Ademais, a literatura já considera o TC6 como um teste clínico validado teste para avaliar a reserva cardiopulmonar e fundamentalmente projetado para uso em adultos com doença respiratória, sendo portanto, um teste apropriado para, de forma customizada, ser usado não só na triagem, mas também na estratificação de risco e necessidade de reabilitação de pacientes com COVID-19 (MANTHA *et al.*, 2020)

1.2.7.4 Fadiga

Dentro do espectro de sintomas mais comuns em pacientes pós - COVID-19, destacam-se a dor crônica não específica, tosse, dispneia, mialgia, artralgia e fadiga (AZUMA *et al.*, 2020). No entanto, vale ressaltar que qualquer síndrome pós-viral crônica já pode cursar com sensação de fadiga e falta de energia, além de mialgia inespecífica, podendo também gerar depressão e até distúrbios do sono, como mostram as diversas caracterizações pelo pós infecção pelo SARS-cov2. Tais efeitos adversos de longo prazo, são extremamente semelhantes aos experimentados por pacientes com síndrome da fadiga crônica (SFC) e síndrome da fibromialgia, indicam uma carga significativa desses sintomas contínuos em pacientes com COVID-19 (MOLDOFSKY *et al.*, 2011; MANDAL *et al.*, 2020).

Descrita na maior parte das vezes como manifestação de cansaço, falta de energia ou exaustão associada ao prejuízo no desenvolvimento das atividades usuais do dia a dia, a definição atual de fadiga a descreve como um sintoma resultante de uma fisiopatologia subjacente ou decorrente de um tratamento específico realizado, logo a fadiga é entendida como uma seqüela, que se mostre refratário às estratégias habituais de recuperação de energia. O sintoma fadiga é muito prevalente em situações clínicas como doenças oncológicas, insuficiência cardíaca, fibromialgia e doença pulmonar obstrutiva crônica, além de condições relacionadas à fragilidade do idoso (MOTA *et al.*, 2005; WINTER & FOWLER, 2009).

Neste contexto, um estudo recente descobriu que, embora a carga de sintomas em indivíduos se recuperando da admissão hospitalar com COVID-19 tenha geralmente melhorado no acompanhamento inicial, 53% relataram falta de ar persistente, 34% tosse persistente e 69% fadiga persistente (MANDAL *et al.*, 2020). Já Perrin *et al.* descreveram estes sintomas persistentes como fadiga, mialgia difusa, sintomas depressivos e distúrbios do sono compunham um espectro amplo denominado de síndrome pós – COVID-19 (PERRIN *et al.*, 2020).

Em recente revisão sobre os mecanismos fisiopatológicos da fadiga crônica em pacientes pós – COVID-19, os autores defendem a premissa de que a síndrome de fadiga pós-COVID-19 pode resultar de danos aos neurônios sensoriais olfatórios, causando um aumento da resistência ao fluxo de líquido cefalorraquidiano (LCR), e ainda levando à congestão do sistema linfático com subsequente de acumulação tóxica dentro do sistema nervoso central (SNC) o que poderia explicar biologicamente a persistência deste sintoma. O sistema linfático, descrito em recentes trabalhos como uma rede perivascular, onde circula grande proporção líquórica subaracnóidea, responsável pela drenagem de resíduos tóxicos do metabolismo cerebral. Esta via de todo o cérebro tem sido chamada de “sistema linfático”, com base em sua similaridade em função do sistema linfático periférico e suas funções foram descritas no escopo fisiopatológico da Doença de Alzheimer (JESSEN *et al.*, 2015).

Levando em consideração alguns achados clínicos da prática, sugere-se que a síndrome da fadiga crônica estaria associada a hipertensão intracraniana idiopática sem pressão intracraniana patologicamente elevada, alguns autores tem defendido que a síndrome de fadiga crônica poderia ter explicação neurofisiológica clara baseando-se na obstrução do sistema linfático (WOSTYN, 2021).

Entre outras hipóteses biológicas, admite-se que para a síndrome de fadiga pós infecção viral se fundamentam na tempestade inflamatória que a COVID-19 assim como outras síndromes previamente apresentaram. Além disso, a fadiga tem sido associada a infecções, que ocorrem com frequência fora de uma escala de epidemia ou pandemia, resultados que não são limitados para apenas infecções virais, mas também infecções bacterianas (HICKIE *et al.*, 2006; MOLDOFSKY *et al.*, 2011).

Dadas essas evidências, era esperado que alguns sobreviventes de COVID-19 desenvolvessem fadiga pós-infecciosa, baseadas na hipótese de que a tempestade inflamatória provocada pela infecção pelo SARS-COV-2, pode por

associação com os achados já descritos em infecções virais graves, explicar a fadiga persistente e prolongada no pós-COVID-19 (TOWNSEND *et al.*, 2020).

1.2.7.4.1 Avaliação da Fadiga

O termo fadiga é definido “cansaço extremo resultante de esforço mental ou físico ou doença”, sendo também usado para descrever um sintoma inespecífico, mas debilitante em uma gama de doenças crônicas como câncer, esclerose múltipla acidente vascular cerebral e depressão. A natureza subjetiva e a gravidade da fadiga são avaliadas por meio de ferramentas psicométricas, como autorrelato questionários e escalas (WHITEHEAD, 2009; KRUPP *et al.*, 2010; MITCHELL, 2010; MENTING *et al.*, 2018).

O mérito relativo das medidas objetivas e subjetivas de fadiga é dependente da situação clínica onde se objetiva estudá-la. Por exemplo, em uma população clínica onde a fadiga pode ser crônica e ter um impacto devastador na qualidade de vida (QVRS) e / ou função física, instrumentos específicos multidimensionais ou não são claramente justificados. Em um último documento consensual brasileiro a fadiga é definida como uma sensação subjetiva e persistente de cansaço, exaustão física, emocional e/ou cognitiva, desproporcional à atividade recente, que não melhora com repouso e sono e que interfere nas atividades de vida cotidiana (DE FADIGA, 2010).

Estão descritos na literatura vinte e um instrumentos validados no mundo para avaliação da fadiga (Quadro 1). No Brasil, existem 7 instrumentos de fadiga transculturalmente validados (Quadro 2)

Quadro 1: Instrumentos da avaliação da fadiga validados no Brasil

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA FADIGA VALIDADOS NO MUNDO
Fatigue Severity Scale
Visual analogue scale for fatigue
Fatigue Assessment Instrument
Brief mental fatigue Questionnaire
Chalder Fatigue Scale
Fatigue Impact Scale
Multidimensional Fatigue Inventory

Fatigue Symptom inventory
Dutch Fatigue Scale
Dutch Exertion Fatigue Scale
Piper Fatigue Scale
Revised-Piper Fatigue Scale
Schwartz Cancer Fatigue Scale
Brief Fatigue Inventory
Cancer Fatigue Scale
Schedule of Fatigue and Anergia for Chronic fatigue Syndrome
Schedule of Fatigue and Anergia for General Practice
Cancer-related Fatigue Distress Scale
Fatigue Impact Scale for Daily Administration
Fatigue Pictogram
Fatigue Symptom Checklist

*Modificado de: Consenso Brasileiro de Fadiga, 2010.

Neste contexto, e diante de tantos instrumentos e escalas disponíveis, a partir da experiência de especialistas e do conhecimento disponível, o Consenso Brasileiro de Fadiga (2010), sugere um fluxograma para uma adequada avaliação do sintoma fadiga, da seguinte forma: no momento do diagnóstico, a realização de três perguntas sequenciais. Uma vez identificada a presença do sintoma fadiga, realiza-se uma avaliação inicial para quantificar o sintoma, podendo-se utilizar escala numérica (score entre 0 e 10), o Pictograma de Fadiga (MOTA, PIMENTA, FITCH, 2009). Havendo o interesse e condição de se fazer uma avaliação mais detalhada do sintoma, inclusive buscando conhecer as dimensões da fadiga, sugere-se o uso de uma escala multidimensional como a Escala de Fadiga de Piper-Revisada (MOTA, PIMENTA, PIPER, 2009). Após a avaliação inicial do sintoma, deve-se investigar as causas da fadiga, fatores atenuantes e exacerbantes, implementar o tratamento e, periodicamente, reavaliar a presença e intensidade do sintoma (DE FADIGA, 2010).

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA FADIGA VALIDADOS NO BRASIL(*)

Escala de Gravidade da Fadiga
Escala de Fadiga de Chalder
Escala de Impacto da Fadiga

Escala Holandesa de Fadiga
Escala Holandesa Modificada de Fadiga
Escala Revisada de Fadiga de Piper
Picograma da Fadiga

*Modificado de: Consenso Brasileiro de Fadiga, 2010.

1.3 Justificativas

A pandemia da COVID-19 sobrecarregou os sistemas de saúde no mundo e os milhares de pacientes sobreviventes têm experimentado hoje, alguns após um longo período de tempo, a persistência de sintomas incluindo fadiga, dor, dispneia que em hipótese contribuem para redução da capacidade funcional e por sua vez a qualidade de vida dos pacientes pós – infecção viral pelo SARS-COV – 2. Entretanto, embora a persistência de sintomas e de limitações funcionais seja objeto de algumas recentes publicações que descrevem estas apresentações clínicas como pertencentes a síndrome pós-COVID-19, ainda não está tão claro a relação denexo causal entre fatores específicos da infecção pelo SARS-COV – 2 e a eventual cronificação destes sintomas e limitações funcionais.

Inclusive, exercitando o campo das hipóteses, tem se discutido se estes conjuntos de sinais e sintomas, hoje atribuídos a síndrome pós – COVID-19, são de fato consequência desta, ou se tais disfunções agrupadas não seriam consequência da já conhecida síndrome pós – terapia intensiva. A superlotação das UTIs, as altas taxas de letalidade e morbimortalidade desta condição, acarretaram uma corrida desenfreada para conhecer melhor esta grave infecção o que pode ter fomentado o surgimento de “novos” descritores que talvez já estivessem contidos em condições clínicas já conhecidas anteriormente e que talvez tenham sido subjulgadas neste contexto pandêmico, como suspeita-se ser o caso da síndrome pós – terapia intensiva.

1.3.1 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 especial, a sua forma mais grave acabaram por desenvolver problemas multissistêmicos, que têm levado milhares de pessoas no mundo a estados de limitação funcional em consequência de sintomas crônicos pós – infecção viral. Estes sintomas crônicos comprometem as atividades de vida diária e a qualidade de vida destes indivíduos. Estes sintomas são frequentemente manuseados por intervenções de reabilitação que justificam o estudo aprofundado destas manifestações ainda longe de um capítulo final.

Assim, no campo das Ciências da Reabilitação, torna-se imprescindível estudarmos os mecanismos envolvidos nestes déficits funcionais estudar as diferentes as intervenções e métodos avaliativos capazes de diagnosticar estas disfunções e assim propor intervenções eficazes para esta população. Em pacientes que manifestaram sintomas da COVID-19, a recuperação total dessa função se torna um desafio à medida que os sintomas persistentes podem comprometer a vida destes indivíduos de forma significativa. A reabilitação envolve intervenções com base em métodos avaliativos e de intervenção adequados e precisos para cada indivíduo, onde os profissionais da área devem direcionar estratégias específicas que objetivem o restabelecimento 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.

1.3.2 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 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.

1.3.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

Os milhares de pacientes com sequelas persistentes da COVID -19 impactam a cadeia produtiva e a capacidade laboral destes indivíduos. Assim, os avanços das ciências da reabilitação impactam não só a saúde da população, mas também o desenvolvimento dos países no mundo. Uma medida muito utilizada em epidemiologia é denominada DALY, que corresponde ao cálculo acumulado dos anos com qualidade de vida não vividos por motivo de doença, incapacidade ou morte (ALMEIDA FILHO; ROUQUAYROL, 2006). Estes indicadores estão sendo evidenciados dia após dia através de pesquisas visando melhorar a saúde e o bem-estar da população.

Neste contexto, surge a idealização do trabalho abrangendo a saúde e bem-estar de pacientes acometidos pela COVID-19, e que experimentam sintomas persistentes mesmo após meses do diagnóstico clínico desta infecção viral. Estes sintomas impactam a vida e a produtividade dos indivíduos e assim trazem repercussões diretas aos indicadores de saúde e assim ao próprio desenvolvimento sustentável dos países.

1.4 Objetivos

1.4.1 Primário/Geral

Avaliar a prevalência dos sintomas dispneia, dor, fadiga desencadeados pós - infecção pela COVID-19 e seus impactos na capacidade funcional destes indivíduos 3 meses (D0) e 12 meses (D12) após a alta hospitalar comparando com os que foram hospitalizados e necessitaram de suporte ventilatório invasivo(VMI) ou foram internados mas não necessitaram de suporte ventilatório invasivo(ESP).

1.4.2 Secundários/Específicos

1. Avaliar e comparar a prevalência dos sintomas dispneia, dor, fadiga e capacidade funcional entre os pacientes pós - COVID -19 que durante a internação hospitalar necessitaram ou não de suporte ventilatório invasivo, 3 meses(D0) e 12 meses (D12) após a alta hospitalar;

2. Correlacionar os sintomas mais prevalentes com a capacidade funcional entre os pacientes pós - COVID -19 que durante a internação hospitalar necessitaram ou não de suporte ventilatório invasivo, 3 meses(D0) e 12 meses (D12) após a alta hospitalar;

3. Analisar os principais preditores para persistência dos sintomas e de limitação funcional após 12 meses da alta hospitalar entre os pacientes que durante a internação hospitalar necessitaram ou não de suporte ventilatório invasivo.

1.5 Hipóteses

1.5.1 Hipótese nula (H0)

Os pacientes pós - COVID -19 que durante a internação hospitalar necessitaram de suporte ventilatório invasivo, NÃO apresentam persistência dos sintomas e de limitação funcional após 12 meses da alta hospitalar

1.5.2 Hipótese alternativa (H1)

Os pacientes pós - COVID -19 que durante a internação hospitalar necessitaram de suporte ventilatório invasivo, apresentam persistência dos sintomas e de limitação funcional após 12 meses da alta hospitalar, sendo este um dos principais preditores da persistência dos sintomas e limitações funcionais.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa faz parte de um macroprojeto de follow-up de pacientes pós – COVID-19. Tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UNISUAM, vinculado à plataforma Brasil sob o número CAAE: 48074921.7.0000.5235, em consonância com a resolução 466/2012. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice 1) após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado. Todo o projeto seguiu o CHECKLIST STROBE para estudos longitudinais (Anexo 1)

2.2 Delineamento do estudo

Estudo longitudinal, tipo coorte prospectiva, com seguimento de 12 meses onde todos os participantes foram avaliados inicialmente três meses(D0) após a internação hospitalar, minimizando a regressão para média, e posteriormente 12 meses(D12) em relação aos sintomas, capacidade funcional e QVRS, comparando os pacientes que necessitaram de VMI ou não.

2.2.1 Local de realização do estudo

O estudo continua em andamento e ocorre no Centro de Reabilitação da Polícia Militar situado na Rua Paranhos, 820, Olaria – Rio de Janeiro. Todos os pacientes da coorte são oriundos do ambulatório de follow-up pós – COVID-19 e pertencentes ao Sistema da Saúde da PMERJ. As avaliação da função Pulmonar ocorreram no Hospital Universitário Pedro Ernesto(HUPE-UERJ) ou no laboratório de Função Pulmonar do Hospital Central da Polícia Militar ou nas clínicas conveniadas no sistema de saúde da PMERJ.

2.3 Amostra

Inicialmente foram recrutados 258 pacientes, após a inclusão, 140 pacientes foram excluídos por critérios de exclusão pré-estabelecidos ou por declínio em

participar do estudo. A amostragem inicial concluiu a avaliação de 114 participantes em D0 e destes, 91 pacientes foram reavaliados após 12 meses de seguimento(79,8%), sendo os mesmos, adultos (idade > 18 anos), ambos os sexos e que tiveram diagnóstico clínico positivo para a COVID-19 segundo as orientações da OMS e necessitaram de internação hospitalar por evolução da COVID-19. Os casos confirmados de COVID-19 foram definidos como sendo um resultado positivo detectado pela reação em cadeia de polimerase via transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) por amostras de swab nasais e faríngeas. Foram considerados como internação os pacientes que tenham permanecido no mínimo 48 horas em unidades de internação. (Figura 1)

2.4 Recrutamento e local de recrutamento

O recrutamento dos participantes ocorreu no ambulatório de follow-up pós COVID-19 onde todos os usuários do sistema de saúde da PMERJ(FUSPOM) foram acompanhados de forma sistemática. Este ambulatório de follow-up atende todo o Estado do Rio, sendo a única iniciativa do Sistema de Saúde da PMERJ para este acompanhamento. Todos os pacientes que foram hospitalizados, e sobreviveram são acompanhados neste ambulatório.

2.4.1 Critérios de inclusão

1. Idade superior a 18 anos;
2. Ter apresentado diagnóstico positivo através do RT-PCT ou sorológico para COVID-19, com confirmação laboratorial;
3. Ter manifestado sintomas da COVID-19;

2.4.2 Critérios de exclusão

1. Apresentar histórico de doenças cardiorrespiratórias crônicas;
2. Apresentar diagnóstico de doenças musculoesqueléticas
3. Apresentar histórico de doenças oncológicas ou metabólicas causadoras e/ou outras complicações que possam desencadear os sintomas estudados e limitar a capacidade funcional;

4. Apresentar condições musculoesqueléticas que podem afetar a deambulação (AVC, doenças neuromusculares, DVP, afecções musculoesqueléticas, etc.);
5. Apresentar diagnóstico de dor crônica, fibromialgia, dor no eixo vertebral que afetam a mobilidade, a valência estudada dor e os sintomas de fadiga,
6. Recusa em participar ou assinar o TCLE;

2.5 Procedimentos/Metodologia proposta

2.5.1 Rotina de procedimentos investigativos

Todos os pacientes após a inclusão na coorte foram avaliados prospectivamente 3 meses após a alta hospitalar(D0), minimizando qualquer efeito da regressão para média e após 12 meses da alta hospitalar(D12). A coorte original, foi dividida em duas coortes: pacientes hospitalizados que não necessitaram de ventilação mecânica invasiva, permanecendo todo tempo em ventilação espontânea(Grupo ESP) e uma segunda coorte de pacientes que foram ventilados mecanicamente ao longo da internação hospitalar (Grupo VMI)

2.5.2 Avaliação de Dor

A dor foi avaliada pela escala visual analógica (EVA) que é um instrumento unidimensional utilizado para a avaliação da percepção da intensidade da dor. Tal instrumento consiste em uma linha com as extremidades numeradas de 0-10, cujos valores são acompanhados pelas seguintes descrições: de 0-2 (dor leve), de 3-7 (dor moderada) e de 8-10 (dor intensa). Em nosso estudo foi apresentada aos pacientes a escala EVA, com a solicitação de que o mesmo avaliasse e expressasse uma nota de intensidade para sua dor naquele momento, caracterizando-a e marcando na linha de dor, desde “nenhuma dor” (EVA:0) até possivelmente a “pior dor imaginável” (EVA: 10) (Figura 1).



Figura 1: Escala Analógica Visual para avaliação da dor

2.5.3 Avaliação da Dispneia

A sensação subjetiva de falta de ar foi mensurada pela escala modificada do MMRC (*Modified Medical Research Council*). Esta escala é composta de quatro pontuações: 0 (dispneia a exercícios intensos), 1 (dispneia quando anda rápido no plano ou subindo aclives leves), 2 (anda mais lentamente que pessoas da mesma idade devido a dispneia ou parar para respirar andando normalmente no plano), 3 (parar para respirar após caminhar uma quadra - 90 ou 120m – ou após poucos minutos no plano) e 4 (não sair de casa devido à dispneia ou dispneico ao se vestir. No presente estudo, o paciente foi apresentado e familiarizado à escala (obrigatoriamente lendo todas as afirmações contidas), e orientado a escolher a pontuação que melhor representasse seu grau de dispneia correlacionado com as atividades da vida diária (Figura 2).

Categoria mMRC	Descrição
0	Dispneia só com grandes esforços.
1	Dispneia se andar rápido ou subir colina.
2	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à falta de ar; ou quando caminha no plano, no próprio passo, para respirar.
3	Após andar menos de 100 metros ou alguns minutos no plano, para respirar.
4	Não sai de casa devido à dispneia.

Figura 2: Escala modificada *Medical Resource Council* para avaliação da dispneia

2.5.4 Avaliação da Fadiga

A fadiga, em geral é caracterizada como uma sensação subjetiva e persistente de cansaço, exaustão física, emocional e/ou cognitiva, desproporcional à atividade recente, que não melhora com repouso e sono e que interfere nas atividades de vida cotidiana, também foi avaliada de forma bem criteriosa no presente estudo. Para tanto, uma vez identificada a presença do sintoma fadiga, realizou-se uma avaliação específica para quantificar o sintoma, através da escala multidimensional, o *Pictograma de Fadiga*. O Pictograma de Fadiga é uma escala ordinal composta por duas questões graduadas em 5 ilustrações legendadas que avaliam a intensidade (nada cansado, um

pouquinho cansado, moderadamente cansado, muito cansado e extremamente cansado), além do impacto da fadiga (eu consigo fazer tudo que habitualmente faço, eu consigo fazer quase tudo que habitualmente faço, eu consigo fazer algumas das coisas que habitualmente faço, eu só faço o que tenho que fazer e eu consigo fazer muito pouco) (Figura 3). Todos os descritores da fadiga estabelecidos pelo Pictograma da Fadiga foram transformados em número sendo nada cansado como “1” e extremamente cansado “5”. Esta estratégia foi uma forma quantificarmos pictograma e analisarmos os dados *a posteriori*. Não há pontos de corte para diagnóstico ou classificação da intensidade da fadiga.

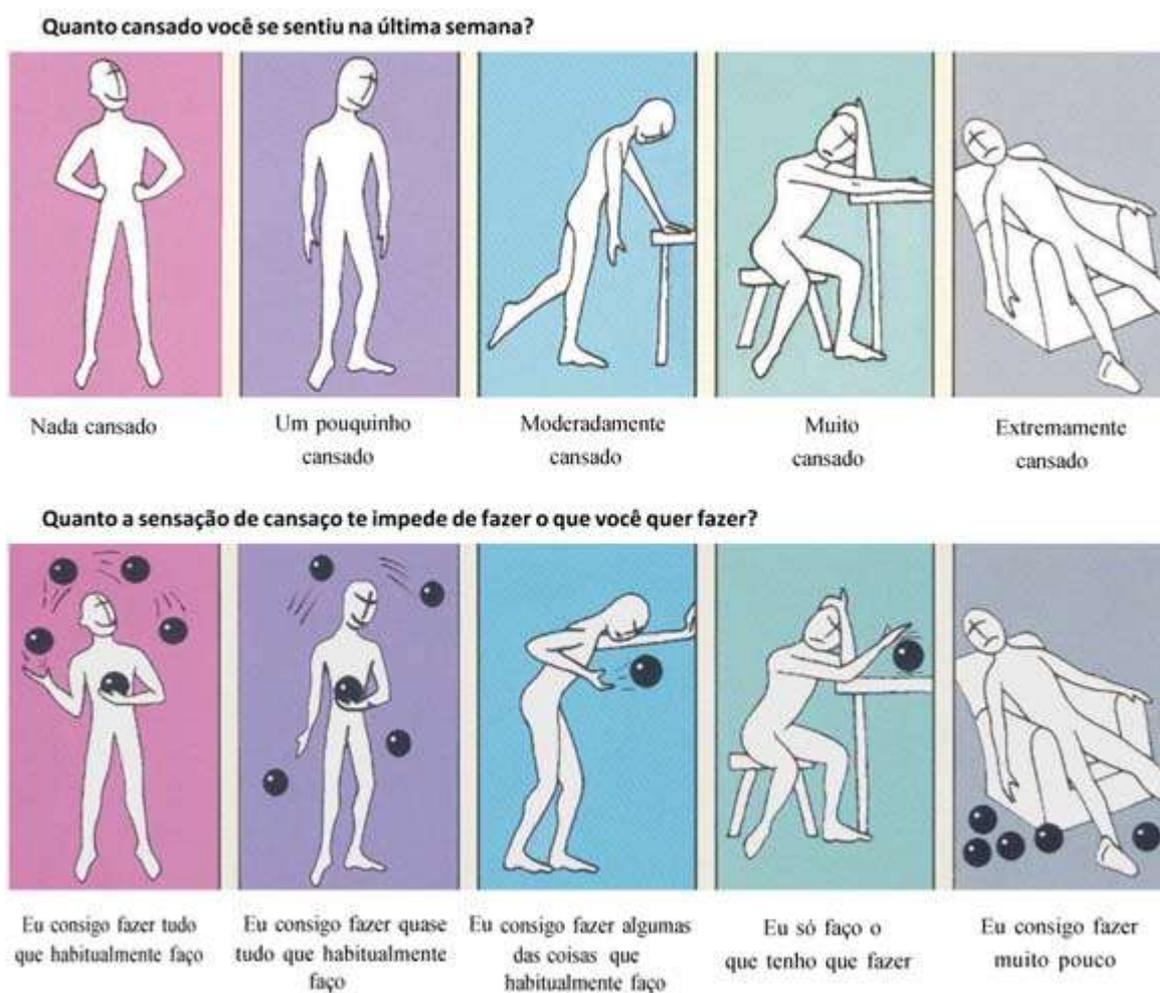


Figura 3: Pictograma de Fadiga - Adaptado do Consenso Brasileiro de Fadiga, 2010

2.5.5 Avaliação da velocidade da marcha

Todos pacientes foram avaliados pelo teste de velocidade da marcha inicialmente (em 3 meses após a alta hospitalar e 12 meses após a alta hospitalar) em um corredor plano de no mínimo 10 metros. O paciente era orientado a percorrer o corredor o mais rápido possível, porém sem correr. Durante o teste de velocidade da marcha, foi mensurado o tempo, em segundos, entre o segundo metro e o oitavo metro (ou seja, os seis metros intermediários), já que os dois primeiros metros (período de aceleração) e os dois últimos (período de desaceleração) não foram incluídos no cálculo. Para fins de cálculo, o valor da velocidade foi obtido pela divisão da distância de seis metros pelo tempo em segundos, sendo que um valor $\leq 0,8$ m/s foi considerado como fraco desempenho físico.

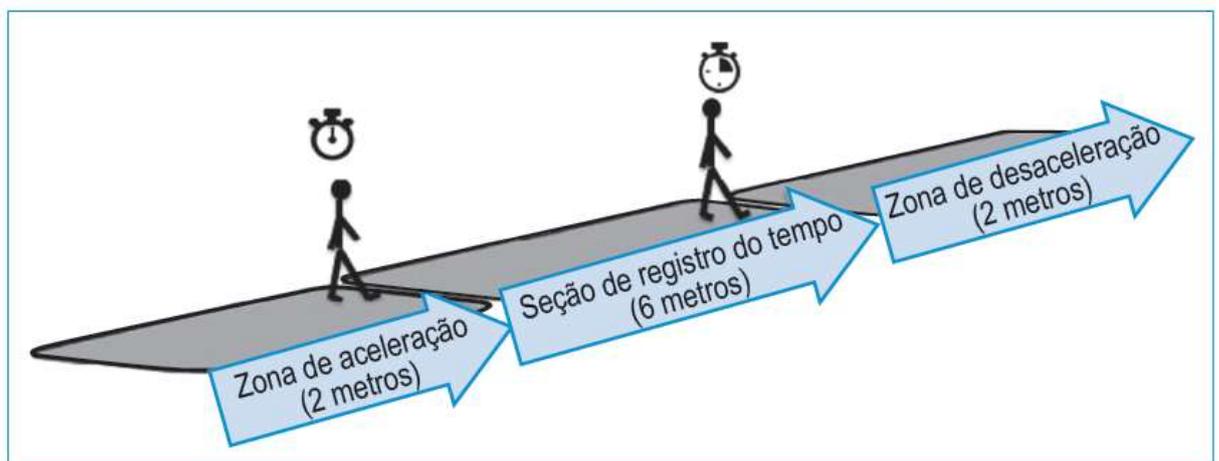


Figura 4: Representação esquemática do teste de velocidade da marcha

2.5.6 Avaliação da Tolerância ao exercício

A capacidade funcional dos pacientes foi aferida pelo teste de caminhadas dos 6 minutos (TC6min). O TC6min é um dos testes submáximos de campo mais utilizados no mundo para avaliação de tolerância ao esforço e capacidade funcional, e por isso tem passado por diversas atualizações e considerações, que para garantir a qualidade da coleta, foram devidamente contempladas na execução deste estudo, tais como:

padronizações em relação ao local de realização do teste, manutenção do mesmo avaliador, familiarização do paciente com o teste, bem como o uso de oxigênio suplementar e medicamentos, além de parâmetros para interrupção do teste.

Como se trata de um teste autoguiado, os pacientes foram instruídos e encorajados a caminhar ao longo de um corredor plano de 30m, coberto, realizando o percurso o mais linear e rápido que pudessem, a fim de atingir a maior distância possível em seis minutos. Todos os pacientes foram previamente familiarizados com a forma correta de execução do teste, inclusive dando ênfase na necessidade de contornar o cone, além de reforçar sobre a intenção de andar o mais rápido possível dentro dos seis minutos, através do seguinte comando padronizado: “Lembrem-se que o objetivo é caminhar o mais rapidamente possível durante 6 minutos, porém, não devem correr, podendo reduzir a velocidade ou até mesmo parar dentro do tempo de seis minutos. Caso sintam cansaço extremo ou falta de ar, é permitido andar mais devagar ou até parar e descansar, desde que seja dentro dos seis minutos de teste”.

Assim que o paciente tivesse devidamente instruído e posicionado, o examinador efetuou o comando em voz alta, dando a ordem para iniciar o TC6min, com a seguinte ordem: “Vou contar seu número de voltas completas, e dar orientações padronizadas durante o teste. Comece assim que estiver pronto”.

Após o primeiro minuto, a cada um minuto, foi não só informado o tempo restante, assim como foram ditas em voz alta as frases de incentivo padronizado, de modo que quando cronômetro iniciava a marcação do último minuto restante, transmitia-se ao indivíduo que ele só tinha 1 minuto para caminhar, e quando faltavam 15 segundos para completar o teste, dava-se a seguinte ordem: “Dentro de alguns instantes vou dizer-lhe para parar, e você deve parar imediatamente”. No instante do término do teste, o paciente era levado uma cadeira para descansar, e ser novamente monitorizado. Vale salientar ainda que, que forma feitos os registros de saturação periférica de oxigênio, a pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, e clara a sensação percebida e subjetiva de esforço, através da Escala de Borg modificada no início e no final do TC6min.

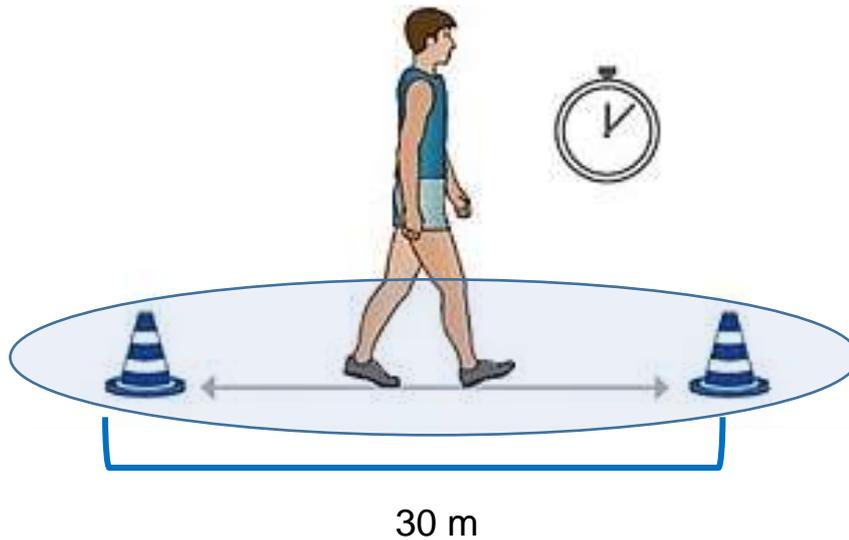


Figura 5: Representação esquemática do teste de caminhada dos 6 min

2.5.7 AVALIAÇÃO DO ESTADO FUNCIONAL PÓS – COVID-19

Avaliação do estado funcional foi realizada através da PCFS (*Post COVID Functional Scale*), sendo uma escala que abrange toda a extensão dos desfechos funcionais, por estar focada nas limitações de tarefas/atividades diárias em casa ou trabalho/escola, bem como no impacto gerado pela COVID-19 na como mudança no estilo e qualidade de vida (KLOK et al., 2020).

Diante disso o paciente foi familiarizado com o instrumento, e como trata-se de um questionário de auto aplicação, o paciente foi orientado a marcar a opção que melhor representaria a média de como ele se sentiu na semana passada, de acordo com as quatro opções, tais como: (0) Eu não tenho limitações em minha vida diária e nem sintomas, dor, depressão ou ansiedade. (1) Eu tenho limitações muito leves em minha vida, assim, eu posso fazer todas as tarefas/atividades, embora eu ainda tenha sintomas persistentes, dor, depressão ou ansiedade. (2) Eu sofro com limitações leves em minha vida diária, assim, eu ocasionalmente preciso evitar ou reduzir tarefas/atividades ou necessito distribuí-las ao longo do tempo devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade. Eu sou, entretanto, capaz de executar todas as atividades sem qualquer assistência. (3) Eu sofro com limitações moderadas em minha vida diária, assim, eu não sou capaz de executar todas as tarefas/atividades devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade. Eu sou, entretanto, capaz de cuidar de mim

mesmo sem qualquer assistência. (4) Eu sofro com limitações graves em minha vida diária: eu não sou capaz de cuidar de mim mesmo e, portanto, eu sou dependente de cuidados de enfermagem e/ou assistência de uma outra pessoa devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade. Onde 0 corresponde a nenhuma limitação funcional, 1 a limitações funcionais muito leves, 2 a limitações funcionais leves, 3 a limitações funcionais moderadas e 4 a limitações funcionais graves.

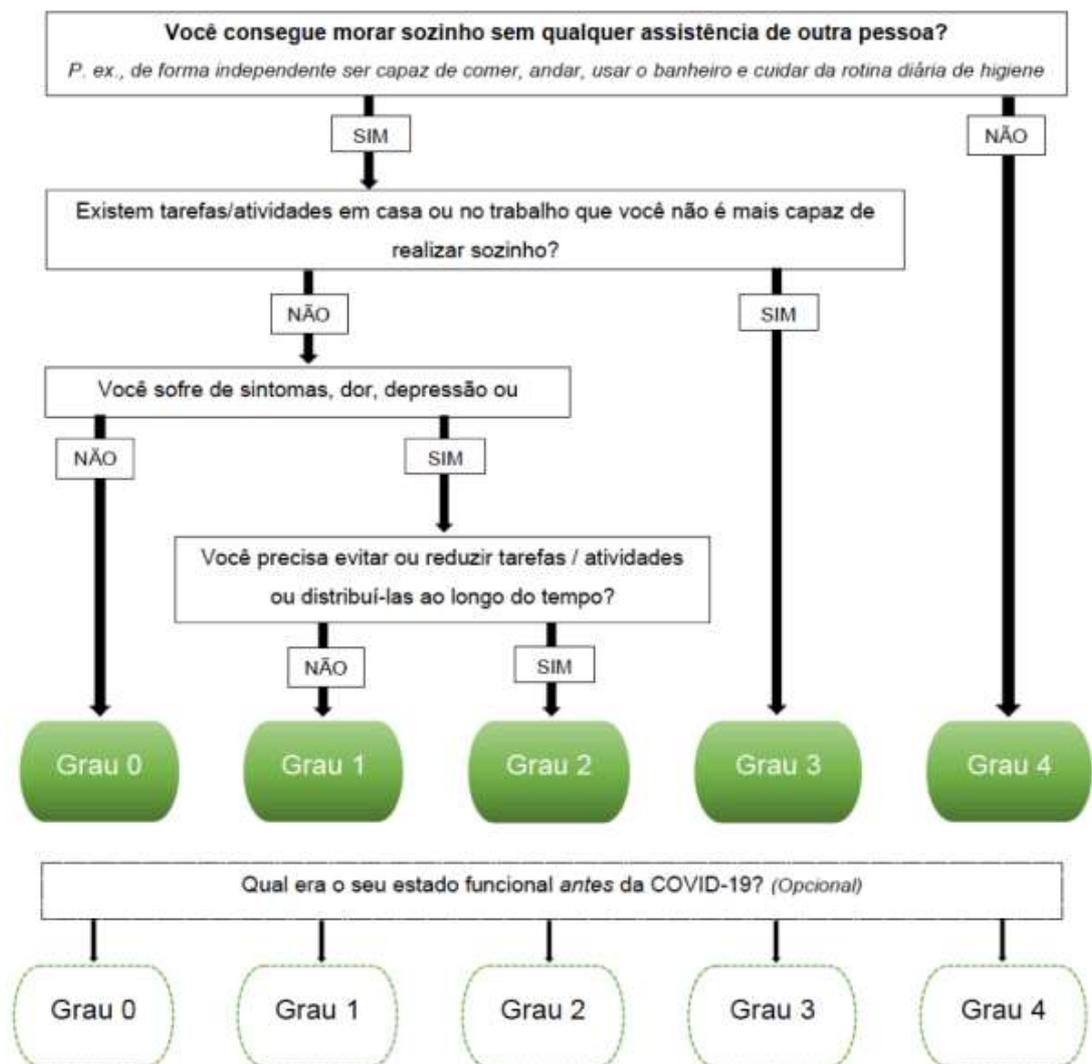


Figura 6: Algoritmo para pontuação ordinária do PCFS. Disponível em diversos idiomas em <https://osf.io/qgpdv/>

2.6 Desfechos

2.6.1 Desfecho primário

Determinação da persistência dos sintomas, capacidade funcional, e QVRS dos pacientes que foram hospitalizados por evolução da COVID-19, após 3 meses e 12 meses da alta hospitalar comparando os pacientes que necessitaram ou não de VMI.

2.6.2 Desfechos secundários

Determinação da prevalência de limitação funcional e da persistência dos sintomas e sua relação com a QVRS após 3 meses e 12 meses da alta hospitalar comparando os pacientes que necessitaram ou não de VMI.

2.7 Análise dos dados

2.7.1 Tamanho amostral

O cálculo amostral foi realizado automaticamente pelo software EpiInfo 7 for Windows para estudos de coorte, considerando um poder de 90%, com intervalo de confiança de 95%, uma razão entre não expostos(ESP) e expostos (VMI) de 1,33, um % de eventos no grupo ESP de 41%, um % de eventos no grupo VMI de 69%, um risco relativo de 1,87 e uma odds ratio de 3,07 e aplicando a fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) + e^2 \cdot (N - 1)}$$

Sendo: N (População), Z (Variável normal padronizada no nível do IC95%), P (probabilidade de ocorrência do evento) e e(erro amostral)

Calcula-se uma amostra mínima necessária para estes efeitos de 105 indivíduos.

2.7.2 Variáveis de controle

As variáveis de controle são a distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos, a velocidade da marcha, os sintomas dispneia, fadiga e dor, o estado funcional, além da qualidade de vida.

2.7.3 Variáveis de exposição

As variáveis de exposição são a necessidade ou não de ventilação mecânica invasiva.

2.7.4 Variáveis de confusão

São variáveis de confusão são fatores que podem influir nos desfechos primários que não os hipotetizados no estudo. São eles: Sexo, idade, dados antropométricos como peso, altura e IMC, comorbidades como HAS, Diabetes.

2.7.5 Análise estatística

A análise estatística foi processada pelo software JAMOV[®], 2021 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). 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 intervalos interquartilares (25 e 75%) 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 > 70% predito; 1, se DTC6 < 70%) e em relação a persistência dos sintomas, sendo (0, se mMRC < 2 ou 1, se mMRC ≥ 2; 0, se Pictograma da fadiga < 2 ou 1, se pictograma da fadiga ≥ 2, e 0, se EVA= 0 ou 1 ou 1, se EVA > 1). A partir desta classificação prévia, e da segmentação em duas coortes de análise (ESP e VMI) foram realizadas tabelas de contingência para avaliação da prevalência de limitação funcional e persistência dos sintomas na avaliação inicial feita em 3 meses após a alta hospitalar(D0) e 12 meses depois da alta(D12). Estas prevalências foram comparadas

pelo teste Qui quadrado e pelo teste exato de Fisher. A análise inferencial para avaliar a associação entre DTC6min, teste de velocidade da marcha, medidas da PCFS, mMRC, Fadiga, dor 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 dos sintomas 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 persistência dos sintomas 12 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 logística binária era realizada. 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%.

2.7.6 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.

3 Resultados

3.1 Características da amostra

Foram recrutados 258 pacientes que manifestaram sinais e sintomas da COVID - 19 após PCR + para o SARS - COV - 2. Destes, foram excluídos 140 por não terem tido necessidade de internação e/ou por critérios de exclusão conforme descrito na Figura 7. Todas as avaliações foram divididas em dois dias distintos (dois dias em D0 e dois dias em D12). Um total de 118 pacientes foram avaliados no primeiro dia em D0 e 114 concluíram todas as etapas avaliativas iniciais após 3 meses da alta hospitalar (tabela 1). No dia da avaliação inicial os pacientes já eram agendados para reavaliação, 12 meses após a alta hospitalar. Após os 12 meses, 91 pacientes (79,8%) completaram a reavaliação. As características da amostra estão apresentadas na tabela 1. No geral, a amostra foi composta por adultos e idosos (63 [09] anos; Grupo ESP (63 [1.1] anos) e Grupo VMI(61 [1.52] anos), bem equilibrados entre os sexos (feminino/masculino 55(48%)/59(52%)) e com a maioria dos participantes (39/100) classificados com sobrepeso ou obesidade grau I (IMC= 29,1 [5,7] kg/m²), hipertensos(62%, n=71), e em geral não tabagistas (74.5%, n=85) e não diabéticos (59,6%, n=68). Em relação a função pulmonar, a mediana (% predito [IQR] da CVF, VEF1/CVF, CPT, CRF, VR e DLCO foram 65% ± 12,8; 98% ± 12,4; 66% ± 15,9; 62 %± 8,3; 64 %± 8,9; 91% ± 7,16 e DLCO (%): 64 ± 12,4%, respectivamente. O sexo, a idade, o índice de massa corporal, a incidência de tabagismo, diabetes, HAS, a saturação de oxigênio, e a função pulmonar não apresentaram diferenças significativas entre os pacientes dos grupos ESP e VMI na avaliação inicial (Tabela 1).

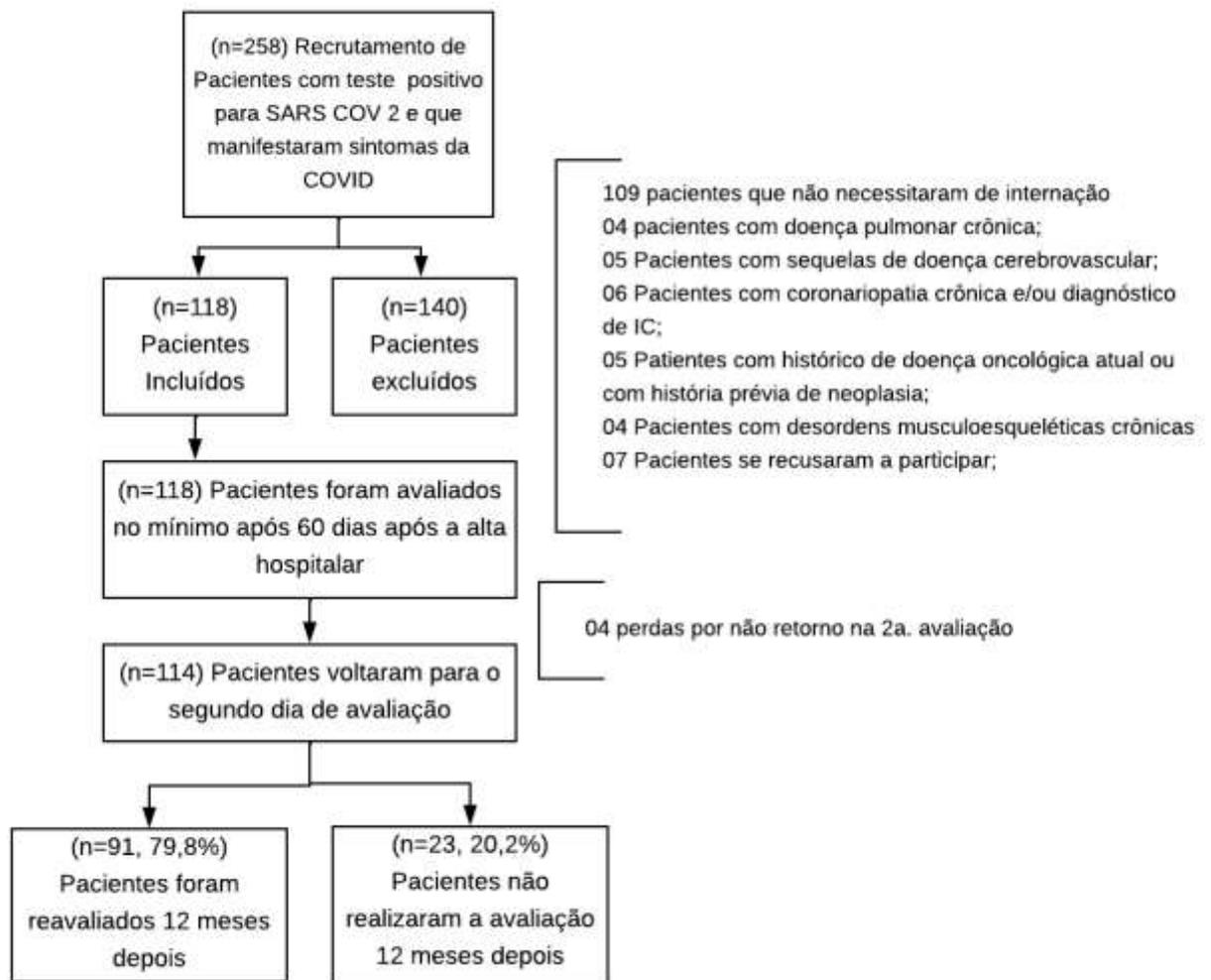


Figura 7: Fluxograma do estudo

Tabela 1: Dados demográficos da amostra

									Shapiro - Wilk	Mann Whitney/ Qui quadrado
	Grupos	N	Média	DP	Mediana	IQR	25%	75%	p valor(*)	p valor (#)
Idade, anos	ESP	63	62.97	1.10	65.00	65.11	58.50	69.00	0.546	
	VMI	51	60.67	1.52	63.00	63.65	57.50	67.00	< .001	0527
Sexo	ESP	63	49%							
	VMI	51	55%							
HAS	ESP	40	63.5%							
	VMI	31	60.8%							0.982
DIABETES	ESP	22	35%							
	VMI	24	47%							0.135
TABAGISMO	ESP	13	20.6%							
	VMI	16	31.4%							0.05
IMC (kg/m2)	ESP	63	29.99	0.50	30.41	4.72	27.31	32.03	0.463	
	VMI	51	30.82	0.78	30.43	5.86	27.61	33.47	0.070	0.479
SpO ₂ (%)	ESP	63	94.56	0.24	95	2.00	94.00	96.00	< .001	
	VMI	51	94.45	0.24	94	3.00	93.00	96.00	0.007	0.419
CVF (%),	ESP	63	66.73	1.77	65.00	18.50	55.50	74.00	< .001	
	VMI	51	64.10	1.55	63.50	13.00	56.00	69.00	< .001	0.102
VEF1/CVF (%)	ESP	63	98.57	1.52	96.00	19.00	89.00	108.00	0.019	
	VMI	51	96.43	1.82	98.00	20.00	88.00	108.00	< .001	0.468
CPT (%)	ESP	63	68.40	2.10	66.00	13.50	58.50	72.00	< .001	
	VMI	51	66.12	2.02	64.00	11.00	58.00	69.00	< .001	0.509
CRF (%)	ESP	63	62.19	1.21	58.00	13.00	55.00	68.00	< .001	
	VMI	51	59.24	0.91	56.00	12.00	54.00	66.00	< .001	0.103
VR (%)	ESP	63	92.18	1.21	90.00	18.00	86.00	115.00	< .001	
	VMI	51	90.24	0.91	92.00	22.00	85.00	110.00	< .001	0.268
DCLO (%)	ESP	63	72.19	2.07	64.00	18.00	57.00	75.00	0.017	
	VMI	51	68.12	1.73	62.00	10.00	58.00	68.00	0.002	0.092
RAW (%)	ESP	63	65.15	0.88	64.00	7.00	62.00	69.00	0.005	
	VMI	51	68.06	1.24	66.00	6.00	64.00	70.00	< .001	0.129

(*) No teste de normalidade de Shapiro-Wilk valores de $p < 0.05$, evidencia que a distribuição dos dados não é normal. (#) Teste de Mann Whitney (variáveis contínuas) ou Qui Quadrado (categóricas)

3.2 Avaliação da prevalência de 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=sem limitação funcional [DTC6min \geq 70% predito]; 1 = com limitação funcional [DTC6min < 70% predito]. Os resultados demonstraram que na avaliação inicial feita após 3 meses de alta da internação hospitalar tanto os pacientes ventilados espontaneamente, quanto os ventilados mecanicamente apresentam uma grande prevalência de limitação funcional, com maior prevalência entre os pacientes ventilados mecanicamente (75% e 88%; $p < 0.004$). Entretanto, ao reavaliar os pacientes 12 meses após a alta hospitalar foi observado que apenas os pacientes ventilados mecanicamente mantinham uma alta prevalência de limitação funcional, quando comparados aos pacientes ventilados espontaneamente, com uma razão da chances(odds ratio) de 3.07, o que representa que pacientes ventilados mecanicamente apresentam três vezes mais chance de apresentar limitação funcional 12 meses depois da alta hospitalar quando comparados aos pacientes ventilados espontaneamente (69% e 42 %, $p < 0.01$), Tabela 2.

Tabela 2: Prevalência de Limitação funcional na avaliação inicial (D0) e após 12 meses após alta hospitalar(D12)

		Limitação Funcional, D0			Limitação Funcional, D12		
Grupos		0	1	p valor	0	1	p valor
ESP	casos	22	41	$p = 0.001$	30	22	$P=0.982$
	%	35%	65%		58%	42%	
VMI	casos	6	45	$p= 0.0001$	12	27	$P = 0.001$
	%	12%	88%		31%	69%	
P valor				$p=0.004$ (*)	$p=0.01$ (#)		
Odds ratio				4.02	3.07		
IC 95%				1.49 – 10.91	1.28 – 7.36		

(*) Diferença entre as prevalências de limitação funcional entre os grupos VMI e ESP em D0; (#) Diferença entre as prevalências de limitação funcional entre os grupos VMI e ESP em D12;

3.3 Análise comparativa da capacidade funcional entre os grupos

Nossos resultados demonstram que os pacientes ventilados mecanicamente apresentaram menor capacidade funcional expressa pela distância percorrida em metros no TC6min e menor velocidade da marcha, quando comparados aos pacientes que não necessitaram de suporte ventilatório tanto na avaliação inicial realizada após 3 meses da alta hospitalar(D0; TC6min: mediana 254 vs 208m, $p= 0.05$; Teste de velocidade da marcha: 2.2 vs 1.1m/s, $p<0.001$), quanto 12 meses depois (D12; TC6min: mediana 307 vs 232m, $p< 0.001$; Teste de velocidade da marcha, m/s: 2.45 vs 1.5m/s, $p<0.001$)(Tabela 3; Gráfico 1 A-D e Gráfico 2).

Tabela 3: Análise comparativa da capacidade funcional entre os pacientes ventilados mecanicamente em D0 e D12.

	Grupos	N	Mediana	IQR	p valor	Tamanho de efeito
TC6min, D0	ESP	63	254.00	81		
	VMI	51	208.00	49		
% Predito, D0	ESP	52	68.30	8.38	p= 0.05 *	0.52
	VMI	39	61.80	10.9		
TC6min, D12	ESP	63	307.50	88		
	VMI	51	232.00	52		
% Predito, D12	ESP	52	71.00	10.2	p < 0.001 #	0.55
	VMI	39	63.5	11.4		
Velocidade da Marcha(m/s), D0	ESP	63	2.20	0.60	p < 0.001 *	0.59
	VMI	51	1.10	0.50		
Velocidade da Marcha(m/s), D12	ESP	52	2.45	0.62	p < 0.001 #	0.57
	VMI	39	1.50	0.55		

(*) Diferença de capacidade funcional e velocidade da marcha entre os grupos VMI e ESP em D0;

(#) Diferença de capacidade funcional e velocidade da marcha entre os grupos VMI e ESP em D12;

Gráfico 1: Gráficos comparativos das medianas da DTC6min (A e B) e da velocidade da marcha(C e D) em D0 e D12 entre os pacientes mantidos em ventilação espontânea e ventilados mecanicamente

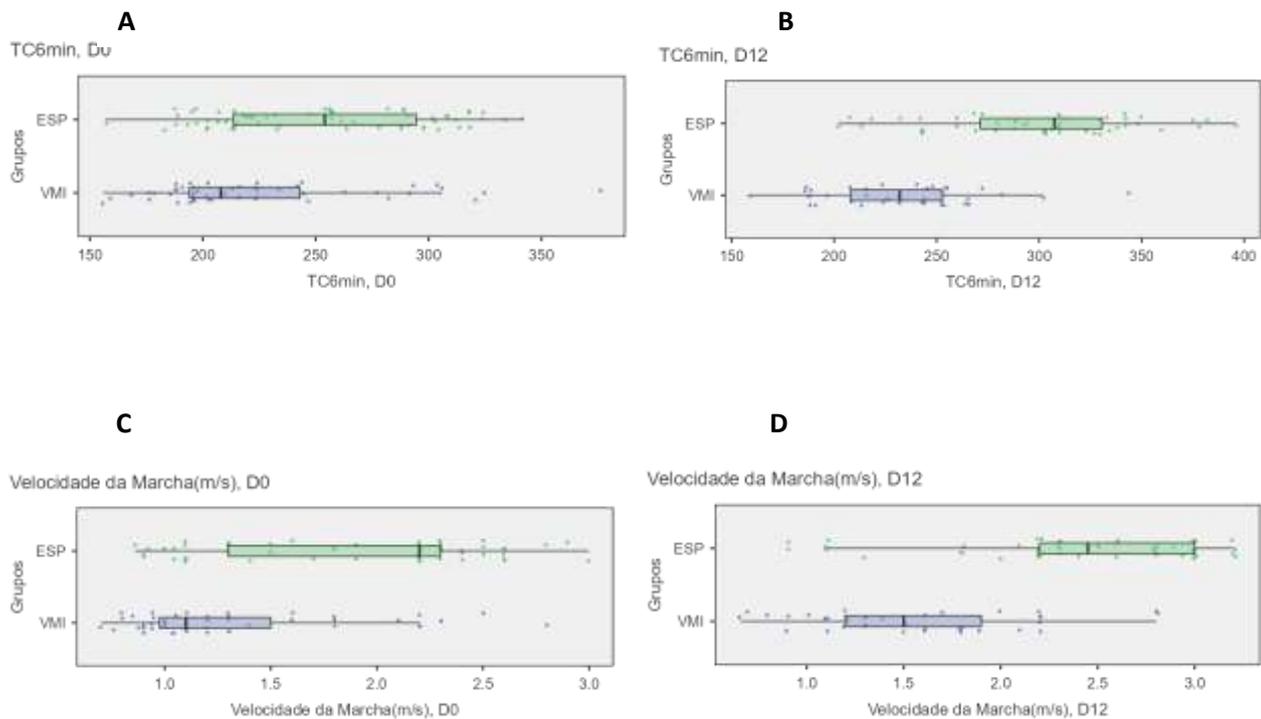
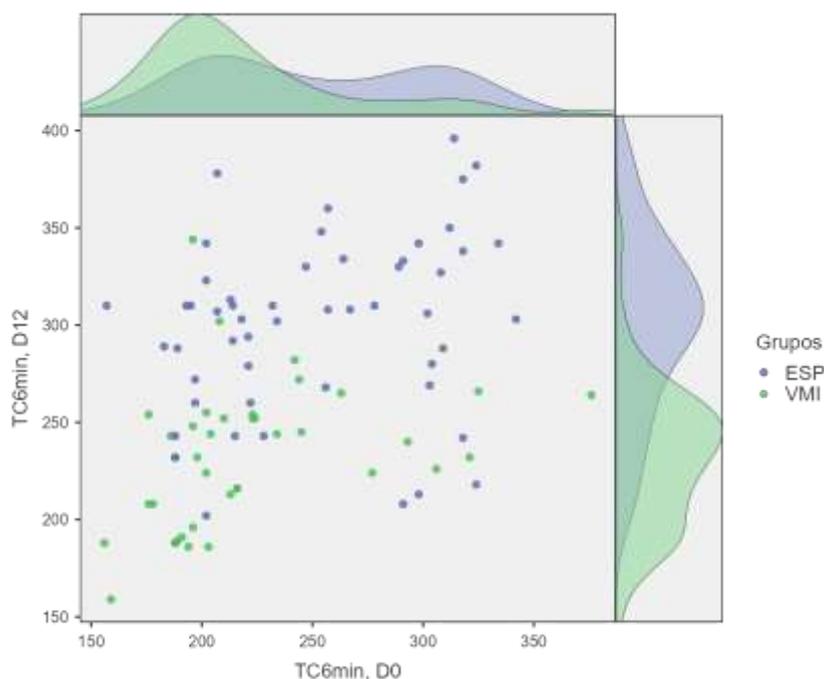


Gráfico 2: Distribuição da DTC6 min em D0 e D12 pacientes mantidos em ventilação espontânea e os pacientes ventilados mecanicamente.



3.4 Análise comparativa dos sintomas entre os grupos

Além da redução da capacidade funcional previamente descrita, observamos que os pacientes ventilados mecanicamente apresentaram maior dispneia ($D0_{ESP vs VMI}$, mMRC: mediana 2 vs 3, $p < 0.001$), maior sensação da fadiga ($D0_{ESP vs VMI}$, pictograma da fadiga: mediana 1.5 vs 3, $p < 0.001$), maiores níveis de experimentação dolorosa subjetiva ($D0_{ESP vs VMI}$, EAV: mediana 2 vs 3, $p = 0,05$), menor funcionalidade ($D0$, ESP vs VMI, PCFS: mediana 1.5 vs 3, $p < 0.001$) e pior qualidade de vida ($D0_{ESP vs VMI}$, SF-36: mediana 55 vs 40, $p < 0.001$) tanto na avaliação inicial ($D0$), quanto na avaliação realizada 12 meses ($D12_{ESP vs VMI}$, mMRC: mediana 1 vs 2, $p < 0.001$; pictograma da fadiga: mediana 1.0 vs 2.5, $p < 0.001$; PCFS: mediana 1 vs 2, $p < 0.001$; SF-36: mediana 60 vs 45, $p < 0.001$, respectivamente) (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação dos sintomas, funcionalidade e qualidade de vida entre os grupos de pacientes ventilados espontaneamente (ESP) e mecanicamente (VMI) na avaliação inicial e após 12 meses da alta hospitalar

	Grupos	N	Mediana	Erro -padrão	p valor	Tamanho de efeito
mMRC, D0	ESP	63	2.00	0.08		
	VMI	51	3.00	0.09	<.001	0.52
mMRC, D12	ESP	52	1.00	0.10		
	VMI	39	2.00	0.10	<.001	0.48
FADIGA, D0	ESP	63	1.50	0.11		
	VMI	51	3.00	0.10	0.050	0.40
FADIGA, D12	ESP	52	1.00	0.09		
	VMI	39	2.50	0.16	0.015	0.55
DOR(EAV), D0	ESP	63	2.00	0.21		
	VMI	51	3.00	0.24	<.001	0.59
DOR(EAV), D12	ESP	52	0.00	0.13		
	VMI	39	2.00	0.27	0.050	0.37
PCFS, D0	ESP	63	1.50	0.09		
	VMI	51	3.00	0.11	<.001	0.49
PCFS, D12	ESP	52	1.00	0.07		
	VMI	39	2.00	0.12	0.015	0.48
Qualidade de Vida, D0	ESP	63	55.00	1.55		
	VMI	51	40.00	1.24	<.001	0.21
Qualidade de Vida, D12	ESP	52	60.00	1.04		
	VMI	39	40.00	1.11	<.001	0.40

3.5 Avaliação da correlação entre a Limitação funcional, persistência dos sintomas e seus preditores

Conforme demonstrado anteriormente, os pacientes ventilados mecanicamente apresentam manutenção da limitação funcional após 12 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 relação entre esta limitação funcional e a persistência de sintomas após 1 ano da alta hospitalar e características apresentadas na avaliação inicial pelos pacientes, realizamos uma análise de correlação de *Spearman* que evidenciou que a limitação funcional e a persistência dos sintomas fadiga, dor e dispneia, correlacionam-se fortemente com a DTC6min($r=0.63$; $p<0.001$) e com a velocidade da marcha($r=0.55$; $p<0.001$) e moderadamente com a PCFS($r=0.47$; $p<0.05$)(Tabela 5).

Com base nestas correlações analisamos por regressão logística binária se existe um ou mais preditores que explicam a persistência de limitação funcional e dos sintomas fadiga, dor e dispneia um ano após a alta hospitalar. Nossos resultados demonstram que a persistência de limitação funcional um ano após a alta hospitalar pode ser prevista por um modelo contendo a necessidade de ventilação mecânica invasiva, medida da PCFS, DTC6 e velocidade da marcha, e que em conjunto aumentam o risco de limitação funcional persistente em 4,45 vezes (*odds ratio* 4.45, $p<0.006$, [IC95% 1.54 – 12.87])(Tabela 6a) com uma acurácia de 0.81(81%) (especificidade de 0.85, sensibilidade de 0.77 e uma área sob a curva ROC de 0.91) (Tabela 6 e gráfico 3)

A persistência dos sintomas dispneia e fadiga são previstos por modelos contendo apenas a ventilação mecânica como preditor (*odds ratio* 08.21, $p<0.001$, [IC95% 2.17 – 32.87] e *odds ratio* 10.52, $p<0.001$, [IC95% 3.91 – 28.30], respectivamente), que para ambos os sintomas, o fato do paciente ter sido ventilado mecanicamente representa uma chance 10 vezes maior de persistência destes sintomas após 1 ano. Já a persistência de sintomatologia dolorosa tem como principal preditor a *post COVID functional scale*(PCFS) (*odds ratio* 3.01, $p<0.001$, [IC95% 1.70 – 5.34]). A acurácia destes modelos para predição da dispneia, fadiga e dor persistente é de 0,69, 0,76 e 0,70, respectivamente. (Tabela 7 e gráfico 4 A– C).

Tabela 5: Matriz de correlação entre limitação da capacidade funcional e persistência dos sintomas (dispneia, fadiga e dor) após 12 meses

	SpO ₂ (%)	CVF (%)	VEF1/CVF (%)	CPT (%)	CRF (%)	DLCO (%)	RAW (%)	PCFS	DTC6m	Velocidade da Marcha	Limitação da capacidade funcional	Persistência da fadiga	Persistên- cia de dor	Persistência da dispneia
Limitação da capacidade funcional, D12	0.10	0.00	-0.06	-0.03	-0.04	0.10	0.07	0.47(*)	-0.63(***)	0.55(***)	-			
Persistência fadiga, D12	0.10	-0.12	-0.04	-0.08	-0.13	-0.01	0.09	0.38(***)	-0.29(***)	-0.48(***)	0.41(***)	-		
Persistência de dor, D12	-0.00	-0.03	-0.22	0.05	-0.08	-0.13	0.11	0.42(*)	-0.21(**)	0.27(***)	-0.38(**)	0.33(**)	-	
Persistência dispneia, D12	-0.12	-0.18	-0.08	-0,29	-0,25	0.17	0.10	0.48 (***)	-0.47(***)	0.31(***)	0.47(***)	0.33(***)	0.32(**)	-

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

Tabela 6: Modelo de predição da persistência da limitação funcional

Modelo de Predição - Limitação da Capacidade Funcional, D12

Preditores	Estimativa	SE	Z	p	Odds ratio	IC 95%	
						INF	SUP
Ventilação mecânica Invasiva	0.60	0.74	0.81	0.417	1.82	0.43	7.71
PCFS, D0	-0.59	0.40	-1.46	0.143	0.56	0.25	1.22
TC6min, D0	0.03	0.01	3.97	<.001	1.03	1.02	1.05
Velocidade da Marcha(m/s), D0	1.49	0.54	2.76	0.006 (*)	4.45	1.54	12.87

Medidas Preditivas

Acurácia	Especificidade	Sensibilidade	Área sob a curva ROC
0,81	0,85	0,77	0,91

Gráfico 3: Curva ROC do modelo contendo os preditores ventilação mecânica invasiva, PCFS, DTC6min e velocidade da marcha.

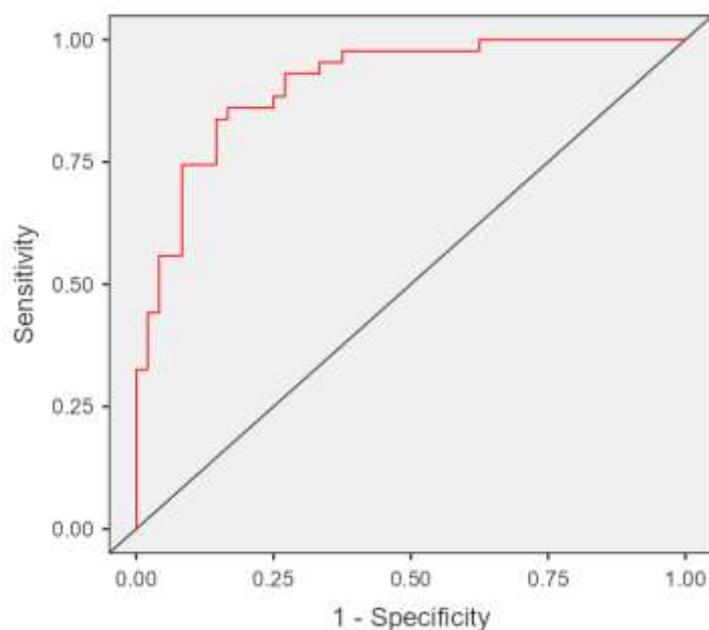


Tabela 7: Modelo de predição da persistência de sintomas

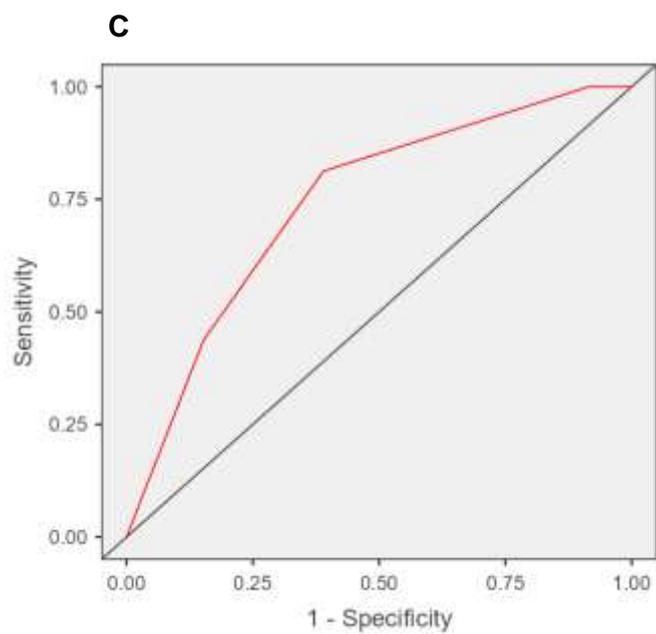
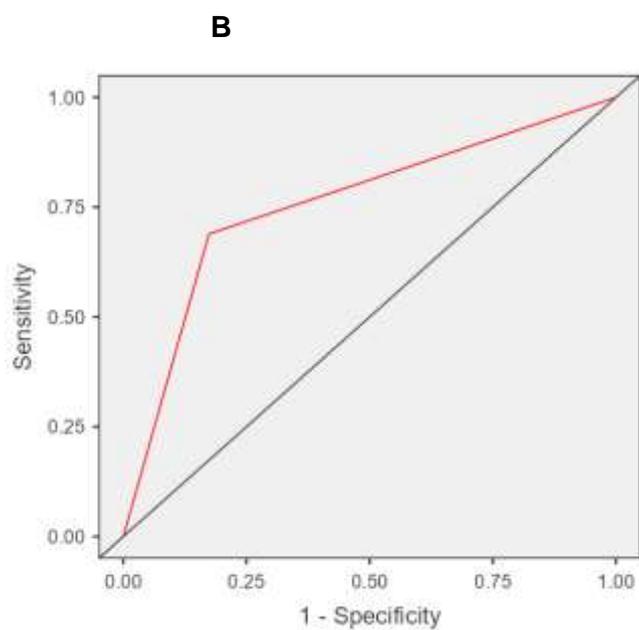
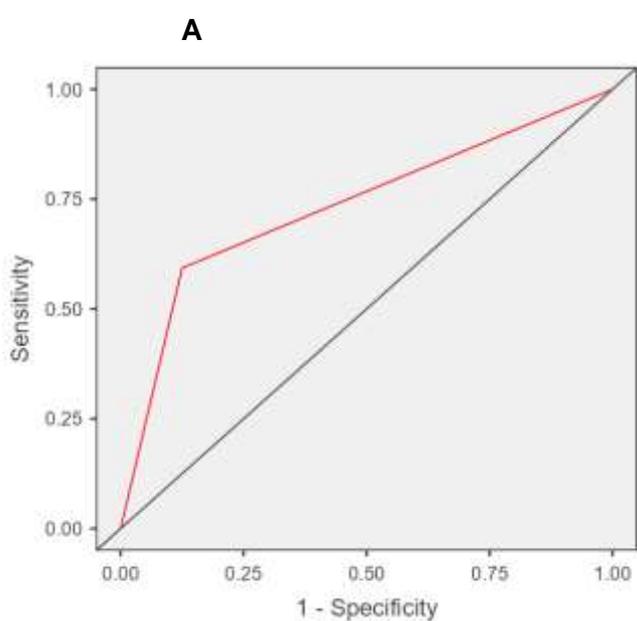
Modelo de Predição – Dispneia e Fadiga persistente

Preditores	Estimativa	SE	Z	p	Odds ratio	IC 95%	
						INF	SUP
Ventilação mecânica invasiva	Dispneia persistente						
	2.32	0.60	3.89	<.001(*)	8.21	2.17	32.87
PCFS, D0	Fadiga persistente						
	2.05	0.50	4.66	<.001(*)	10.52	3.91	28.30
	Persistência de sintomatologia dolorosa						
	1.10	0.29	3.77	p<.001(*)	3.01	1.70	5.34

Medidas Preditivas

Acurácia	Especificidade	Sensibilidade	Área sob a curva ROC
Dispneia persistente			
0,69	0,88	0,59	0,73
Fadiga persistente			
0,76	0,83	0,69	0,76
Sintomatologia dolorosa persistente			
0,70	0,85	0,44	0,74

Gráfico 4(A - C): Curva ROC do modelo contendo o preditor ventilação mecânica invasiva para predição de dispneia persistente(A), fadiga persistente(B) e sintomatologia dolorosa persistente (C).



Capítulo 4 – Discussão

A presente é fruto de um estudo longitudinal do tipo coorte prospectiva, com seguimento de 12 meses, cujo objetivo foi o de entender melhor não só o curso a longo prazo, mas também a correlação entre a persistência dos sintomas com os impactos diretos na limitação funcional dos pacientes pós COVID – 19. Vale ressaltar que toda nossa amostra é exclusivamente de pacientes hospitalizados, de maneira que os mesmos foram separados em dois grupos (pacientes que foram intubados e acoplados à ventilação mecânica e pacientes que não foram intubados). Todos os participantes foram avaliados inicialmente três meses após o diagnóstico de COVID-19 (ou três meses após a internação hospitalar), bem como reavaliados 12 meses pós - alta hospitalar. Este seguimento buscou avaliar tanto a prevalência de sintomas (dispneia, dor e fadiga) desencadeados pós - infecção pela COVID-19, quanto seus impactos na capacidade funcional destes indivíduos 12 meses após a manifestação da doença comparando os indivíduos que necessitaram de suporte ventilatório no curso da internação com os que não necessitaram de estratégias invasivas de suporte ventilatório. Os resultados deste trabalho são inovadores, uma vez que não foram encontrados na literatura estudos que comparem em amostra de pacientes hospitalizados por COVID -19, que foram ventilados mecanicamente ou não a persistência de sintomas após 12 meses da alta hospitalar.

Os resultados sumarizados demonstram tanto os pacientes ventilados espontaneamente, quanto os ventilados mecanicamente apresentam inicialmente uma grande prevalência de limitação funcional, com maior prevalência entre os pacientes ventilados mecanicamente (75% e 88%; $p < 0.004$). Entretanto, ao reavaliar os pacientes 12 meses após a alta hospitalar foi observado que apenas os pacientes ventilados mecanicamente mantinham uma alta prevalência de limitação funcional, quando comparados aos pacientes ventilados espontaneamente, com uma razão de chances (*odds ratio*) de 3.07, o que representa que pacientes ventilados mecanicamente apresentam três vezes mais chance de apresentar limitação funcional 12 meses depois da alta hospitalar quando comparados aos pacientes ventilados espontaneamente (69% e 42 %, $p < 0.01$). Além disso, os pacientes ventilados mecanicamente apresentaram menor capacidade funcional expressa pela distância percorrida em metros no TC6min e

menor velocidade da marcha, quando comparados aos pacientes que não necessitaram de suporte ventilatório tanto na avaliação inicial realizada após 3 meses da alta hospitalar(D0; TC6min: mediana 254 vs 208m, $p= 0.05$; Teste de velocidade da marcha: 2.2 vs 1.1m/s, $p<0.001$), quanto 12 meses depois (D12; TC6min: mediana 307 vs 232m, $p< 0.001$; Teste de velocidade da marcha, m/s: 2.45 vs 1.5m/s, $p<0.001$). Assim como ocorrido em termos de limitação funcional observamos que os pacientes ventilados mecanicamente apresentaram maior dispneia (D0_{ESP vs VMI}, mMMRC: mediana 2 vs 3, $p< 0.001$), maior sensação da fadiga(D0_{ESP vs VMI}, pictograma da fadiga: mediana 1.5 vs 3, $p< 0.001$), maiores níveis de experimentação dolorosa subjetiva (D0_{ESP vs VMI}, EAV: mediana 2 vs 3, $p=0,05$), menor funcionalidade (D0, ESP vs VMI, PCFS: mediana 1.5 vs 3, $p< 0.001$) e pior qualidade de vida (D0_{ESP vs VMI}, SF-36: mediana 55 vs 40, $p< 0.001$) tanto na avaliação inicial(D0), quanto na avaliação realizada 12 meses(D12_{ESP vs VMI}, mMMRC: mediana 1 vs 2, $p< 0.001$; pictograma da fadiga: mediana 1.0 vs 2.5, $p< 0.001$; PCFS: mediana 1 vs 2, $p< 0.001$; SF-36: mediana 60 vs 45, $p< 0.001$, respectivamente). Estes achados de limitação funcional e sintomas persistentes (fadiga, dor e dispneia) correlacionam-se fortemente com a DTC6min($r=0.63$; $p<0.001$) e com a velocidade da marcha($r=0.55$; $p<0.001$) e moderadamente com a PCFS($r=0.47$; $p<0.05$).

Assim, foi elaborado um modelo que pudesse prever a persistência de limitação funcional ano após da alta hospitalar expondo que a combinação de necessidade de ventilação mecânica invasiva, aumento do PCFS, redução da DTC6 e da velocidade da marcha, aumentam o risco de limitação funcional persistente em 4,45 vezes (*odds ratio* 4.45, $p< 0.006$, [IC95% 1.54 – 12.87]) com uma acurácia de 0.81(81%) (especificidade de 0.85, sensibilidade de 0.77 e uma área sob a curva ROC de 0.91). Em relação a persistência dos sintomas foram previstos por modelos contendo apenas a ventilação mecânica como preditor (*odds ratio* 08.21, $p< 0.001$, [IC95% 2.17 – 32.87] e *odds ratio* 10.52, $p< 0.001$, [IC95% 3.91 – 28.30], respectivamente), que para ambos os sintomas(fadiga e dispneia), o fato do paciente ter sido ventilado mecanicamente representa uma chance 10 vezes maior de persistência destes sintomas após 1 ano. Já a persistência de sintomatologia dolorosa tem como principal preditor a *post COVID functional scale*(PCFS) (*odds ratio* 3.01, $p< 0.001$, [IC95% 1.70 – 5.34]). A acurácia destes modelos para predição da dispneia, fadiga e dor persistente é de 0,69, 0,76 e 0,70, respectivamente.

Considerando tal contexto, existem poucos dados de longo prazo que reúnam ao mesmo tempo a análise e correlação entre a multiplicidade de sintomas e a capacidade funcional em pacientes hospitalizados por COVID-19 e estes poucos trabalhos sugerem

entre outras coisas, o termo “COVID longa” para caracterizar o impacto das consequências para a saúde a longo prazo do COVID-19 em múltiplos órgãos sistemas, na saúde e no bem-estar geral pacientes acometidos (DEL RIO et al., 2020).

Cabe ressaltar que a morbidade das sequelas da COVID – 19 pode se manifestar já em pouco tempo, e perdurar por algum tempo com ou sem histórico de internação hospitalar. Isto já foi descrito em estudo prévio que descreveu a evolução clínica e os preditores de persistência dos sintomas durante dois meses de seguimento, em pacientes adultos que não evoluíram de forma grave e em tese não tiveram a necessidade de internação. Neste estudo 68% (103/150) e 66% (86/130) dos pacientes apresentavam pelo menos um sintoma após 30 dias e 60 dias, respectivamente. Por outro lado, a dispneia afetou 36,7% (55/150) pacientes após 30 dias da COVID-19 e 30% (39/130) após 60 dias, e ainda metade dos pacientes (74/150) e 40% (52/130) relataram importante astenia (síndrome astênica) em 30 e 60 dias, respectivamente. Estes resultados corroboram nossos achados, uma vez que a persistência dos sintomas após 60 dias esteve associado a idade entre 40 e 60 anos, dispneia no início dos sintomas e necessidade de internação hospitalar, que representam fatores adicionais importantes associados à persistência de sintomas pós COVID – 19 (CARVALHO-SCHNEIDER et al., 2021).

A respeito do tempo de acompanhamento e do padrão de sintomas na COVID longa, os maiores tempos de acompanhamento publicados até o momento são de estudos com acompanhamento de até 6 meses após o início dos sintomas com um único trabalho que acompanhou pacientes que foram hospitalizados 12 meses depois (SEEBLE et al., 2021). Porém, uma coorte chinesa acompanhou e avaliou 1.733 pacientes 6 meses pós COVID – 19, evidenciando que os sintomas, fadiga, fraqueza muscular, dificuldades para dormir e ansiedade ou depressão foram os de maior prevalência (HUANG et al., 2021). Um padrão semelhante de sintomas persistentes foi relatado por outros estudos, porém, avaliando um segmento de tempo inferior, tal como um estudo italiano com seguimento médio de 60 dias após início dos sintomas, que relatou persistência dos sintomas em 125 de 143 pacientes com COVID - 19 que receberam alta hospitalar, também corroborando com os achados de maior prevalência nos sintomas de fadiga (53,1%) e dispneia (43,4%), além da avaliação do declínio na qualidade de vida relatado por 44,1% dos pacientes neste estudo, através da escala analógica visual EuroQol. (CARFI et al., 2020).

Também pelos motivos apresentados, cada vez mais, estudos observacionais longitudinais mais longos (com este presente estudo) e ensaios clínicos serão de

fundamental importância para elucidar a durabilidade e a profundidade das consequências para a saúde atribuíveis ao COVID-19, até mesmo como eles podem se comparar com complicações de outras doenças graves que também cursam com internação prolongada e necessitam em sua maioria de suporte ventilatório invasivo.

Em paralelo, outro estudo de coorte prospectiva de acompanhamento longo, incluiu pacientes 5 meses após a COVID – 19 aguda, e também os reavaliou ao completar 12 meses, sendo que desses pacientes (n = 96), apenas 32,3% foram hospitalizados. Neste trabalho de Seeble e colaboradores, após 12 meses, apenas 22,9% dos pacientes estavam completamente livres de sintomas, sendo que os sintomas mais prevalentes foram: a redução na capacidade de exercício (56,3%), fadiga (53,1%), dispneia (37,5%), dados que corroboram nossos achados descritos previamente. Vale enfatizar que, este estudo teve foco de análise a magnitude sintomática, não contemplando a análise da limitação funcional de forma específica, através de testes de campo específicos para análise desta variável como utilizado em nosso estudo (SEEBLE et al., 2021).

Por outro lado, em nosso estudo, no que se refere à persistência de sintomas (fadiga, dor e dispneia), nossos dados não sugerem relação direta com a variável internação hospitalar e ventilação mecânica, visto que todos os pacientes avaliados (intubados e não intubados) apresentaram risco para a persistência de sintomas, (principalmente dispneia e fadiga), não só pela representação cortical e caráter de cronicidade, mas sobretudo por serem sintomas multidimensionais que por vezes se sobrepõem, ou se relacionam diretamente com experiências sensório-motoras desconfortáveis (ex. internação prolongada), além de crenças sociais e catastrofizações de quadros sintomáticos prévios, o que em conjunto confere significativa plausibilidade aos achados correlacionados. Esta contextualização já foi descrita anteriormente em uma análise de dados secundários de dois *trials* internacionais que analisaram ao longo do tempo sobreviventes da SEPSE e seus impactos temporais na qualidade de vida, expondo que mesmo após 12 meses após a alta hospitalar, pacientes sobreviventes de SEPSE e que tiveram necessidade de ventilação mecânica invasiva e admissão na UTI permanecem com redução da QVRS, expondo que as disfunções temporais após admissão na UTI não são exclusividade da COVID-19, estando no escopo da amplamente descrita síndrome pós – terapia intensiva (PICS) (YENDE et al., 2016).

Em uma coorte prospectiva, multicêntrica, em Bangladesh que acompanhou efetivamente > 2000 pacientes, em uma amostra inicial de 14400 indivíduos entre 18 e 87 anos, entre junho e novembro de 2020, os autores descrevem uma prevalência dos

sintomas em 12 semanas de 16,1%, sendo os mais comuns fadiga, dor, dispneia, tosse, anosmia, estando a duração (e até intensidade) dos sintomas pós - COVID - 19 relacionada a idade, sexo feminino, residência rural, tabagismo e limitação funcional prévia (HOSSAIN et al., 2021). Estes dados são corroborados por uma revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos a longo prazo da COVID-19 que estimou que 80% dos pacientes infectados com COVID-19 desenvolveu um ou mais sintomas de longo prazo, sendo os cinco sintomas mais comuns: fadiga (58%), cefaleia (44%), distúrbio de atenção (27%), queda de cabelo (25%) e dispneia (24%). A persistência dos sintomas fadiga e dispneia, assim como nossos resultados foram associados às formas mais graves, em especial àqueles que necessitaram de suporte ventilatório invasivo. (LOPEZ-LEON, 2021)

Sobre a persistência de sintomas entre pacientes com COVID -19 e que foram hospitalizados, destaca-se um estudo conduzido em Moscou que avaliou os potenciais fatores de risco preditores para persistência de sintomas em 210 dias(+/-7 meses) após hospitalização. Entre os sintomas com maior prevalência foram fadiga (21,2%), falta de ar (24,5%) e perda de memória(9,1%). Tal estudo evidenciou quase metade dos adultos internados no hospital por COVID - 19, relataram sintomas persistentes, mesmo de 6 meses após a alta, sendo a fadiga e dispneia os mais comuns (MUNBLIT 2021). Em um estudo multicêntrico, parte do *ARDSNet Long-Term Outcomes Study* (ALTOS), envolvendo 38 hospitais americanos, observou que dois terços dos pacientes que internaram com SDRA e necessitaram de ventilação mecânica invasiva apresentavam sintomas de fadiga após 1 ano de alta hospitalar, inclusive sem diferença entre os níveis de fadiga 6 meses e 12 meses depois (NEUFELD et al., 2020).

Em nosso estudo quando comparamos a capacidade funcional entre os pacientes internados que necessitaram de ventilação mecânica invasiva ou não, demonstramos que pacientes ventilados mecanicamente apresentaram menor capacidade funcional expressa não só pela redução da distância absoluta percorrida em metros no TC6min, mas também no % do predito, considerando os valores de normalidade para população brasileira, mas também por maiores tempos (menores velocidades) no teste de velocidade da marcha. Tais achados foram observados tanto na avaliação inicial realizada após 3 meses da alta hospitalar quanto 12 meses depois.

Um estudo recente de Zampogna e colaboradores (2021) objetivou avaliar a capacidade física dos pacientes quatro semanas após a alta hospitalar e após um período de acompanhamento de três meses. Para tanto, os autores dividiram os pacientes em dois grupos utilizando o ponto de corte de 75% do valor previsto para a

distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. O principal achado deste estudo foi que ambos os grupos recuperaram a capacidade física e o estado funcional após três meses de acompanhamento. Estes dados diferem parcialmente dos nossos, principalmente quanto a recuperação da capacidade funcional após 90 dias e isso pode ser explicado por intervenções de reabilitação cuja nossa amostra não foi submetida (ZAMPOGNA et al., 2021). Em um estudo prévio, conduzido por Ngai e colaboradores em 2010, que acompanhou por 24 meses pacientes que desenvolveram a forma grave de outra síndrome respiratória por H1N1 (SARS) e necessitaram de suporte ventilatório invasivo, apresentaram redução da distância percorrida no TC6min na avaliação inicial, e que longo do seguimento evoluiu com melhora clinicamente relevante. Entretanto, assim como nossos resultados, após 24 meses da alta hospitalar, os sobreviventes apesar da melhora, continuavam em geral com limitação funcional e uma DT6min < 75% predito. (NGAI et al., 2010)

Dada a heterogeneidade da COVID-19 em termos de apresentação clínica e radiológica, e de sua persistência de sintomas de impactos funcionais foi fundamental que existisse uma ferramenta simples para monitorar o curso dos sintomas e o impacto destes sintomas no status funcional dos pacientes, ou seja, uma escala que pode medir a consequência da doença além dos resultados binários como a mortalidade ou sobrevida. Tendo em vista o grande número de sobreviventes do COVID-19 que requerem acompanhamento de longo prazo, foi desenvolvida uma ferramenta capaz de identificar os pacientes que sofrem de recuperação lenta ou incompleta auxiliando a orientação do uso ponderado de recursos em saúde além de fornecer padronização da categorização. Desta forma nasceu o *post COVID functional scale*(PCFS), como um instrumento ideal para este propósito, uma vez que é uma escala ordinal que avalia toda a gama de limitações funcionais, sabidamente multidimensionais. Assim a PCFS pode ser uma ferramenta valiosa para determinar não só a prevalência de limitação funcional em pacientes recuperados de COVID – 19, bem como potencialmente servir de preditor para a persistência de sintomas, guiando o planejamento de medidas de reabilitação no gerenciamento de cuidados pós-agudos de sobreviventes deste contexto clínico (PANT et al 2021; BENKALFATE et al., 2022).

Neste contexto, uma revisão sistemática identificou e revisou as principais medidas usadas para avaliar o desempenho físico nos pacientes pós COVID – 19, tendo como alvos secundários, as medidas de exercício ou atividades da vida diária sintomas induzidos. Dentre as 28 medidas descritas nesta revisão sistemática o Índice de Barthel (42,4% do estudos), o TC6min (36,4%), os testes curtos de desempenho físico, onde

inclui-se o teste de velocidade da marcha (21,2%) e o teste do sentar e levantar de 1 minuto (12,1%) foram os mais utilizados, respectivamente (SIMONELLI et al 2021). Tal revisão, além reacender o holofote sobre nossos achados, em virtude da similaridade dos instrumentos avaliados, também constatou que uma grande variedade de testes para avaliação da capacidade funcional vem sendo utilizada muito antes mesmo deste contexto da COVID-19 como parte da linha do cuidado de pacientes criticamente enfermos e como elemento – chave do manuseio da fraqueza muscular adquirida em UTI e da polineuropatia do paciente crítico, triggers conhecidos da síndrome pós – terapia intensiva (PICS) (HARVEY & DAVIDSON, 2016).

Assim, a padronização da aferição e quantificação da capacidade funcional ao longo do tempo em pacientes pós - COVID-19 permanece distante. Em um estudo retrospectivo, conduzido em Wuhan, foram revisados os registros médicos e quantificados num período de 6 meses, a PCFS. A exemplo do nosso estudo, neste também foram modelados fatores de risco que pudessem prever o estado funcional em 6 meses após a alta. Para tanto, foi incluído um total de 95 sobreviventes de COVID-19 com idade média entre 53–69. Os resultados advindos de uma regressão logística univariável e multivariável, demonstrou uma associação significativa entre o início dos sintomas dolorosos e um risco aumentado de limitação funcional (*odds ratio* de 4,06 e 3,39, respectivamente com $p < 0.05$ para ambas análises) (DU et al., 2021).

Entretanto, apesar do modelo de regressão logística utilizado e sua capacidade estatística de predição, o mesmo ainda deixa lacunas importantes a respeito da possível correlação entre performance reduzidas em testes funcionais, que mimetizam com mais precisão o impacto funcional da qualidade de vida e os resultados de análise de medida do PCFS, que apesar de ser um excelente instrumento para avaliar status funcional, inevitavelmente carrega consigo traços importantes de subjetividade, que acabam direcionando as correlações funcionais para teste de campo, tais como TC6 e TVM.

Feita esta contextualização, vale ressaltar que os nossos resultados, demonstraram que a persistência de limitação funcional um ano após a alta hospitalar pode ser prevista por um modelo que associe necessidade de ventilação mecânica invasiva, medida da PCFS, DTC6 e da velocidade da marcha), aumentam as chances de limitação funcional persistente em 4,45 vezes (*odds ratio* 4.45, $p < 0.006$, [IC95% 1.54 – 12.87]) com uma acurácia de 81%. Estes resultados advindos de nosso modelo de regressão logística binária são corroborados por estudos prévios que demonstram que a maioria dos pacientes que necessitaram de internação hospitalar por COVID-19, apresentavam limitações funcionais objetivas 6 meses após a alta, em especial àqueles

que necessitaram de ventilação mecânica invasiva. Além disso, uma coorte que acompanhou 248 pacientes ventilados mecanicamente por mais de 72h, demonstrou que 34% apresentavam limitação da função física, 19% apresentavam limitação cognitiva e 41% sintomas de depressão no seguimento, inclusive com risco de morte, por modelos de COX e análise multivariada de covariáveis por todas as causas de 3.78. Inclusive este risco de morte por todas as causas e a síndrome pós – terapia intensiva (PICS) relacionou-se ao declínio da função física e cognitiva (TABOADA et al 2021; (YANAGI et al, 2021)

Conforme contextualizado anteriormente, a persistência dos sintomas dispneia e fadiga, nos chamou bastante atenção uma vez que a necessidade de ventilação mecânica invasiva aumenta em 10X a chance de pacientes evoluírem com persistência destes sintomas após 1 ano, o que não ocorre com a persistência da sintomatologia dolorosa que é predita em nosso modelo pela PCFS. Estes modelos conforme exposto anteriormente apresentam uma acurácia preditiva para dispneia, fadiga e dor persistente é de 69%, 76% e 70%, respectivamente.

Capítulo 5 - Conclusões

Desde quando as unidades de terapia intensiva começaram, há mais de 50 anos, exponenciais avanços na ciência e na prática clínica permitiram que pacientes mais gravemente doentes e feridos sobrevivessem.

A cada ano, milhões de pessoas são devolvidas à sociedade. O reconhecimento das consequências a longo prazo para os sobreviventes das unidades de terapia intensiva é uma preocupação crescente. A linha de cuidado à pacientes criticamente enfermos sempre sinalizou que os pacientes têm um longo caminho para a recuperação após a alta da UTI. Nas últimas duas décadas, a pesquisa revelou quão notavelmente comuns e consequências devastadoras a longo prazo de uma doença crítica podem ser e quanto alguns pacientes sofrem por elas. Essas consequências nos pacientes foram descritas como síndrome pós-cuidados intensivos (PICS). Entretanto, como nos últimos dois anos, milhares de pacientes foram admitidos, em um curto período de tempo, em unidades de internação para manuseio das formas mais graves da COVID-19, com alta letalidade e morbidade e assim milhares de pacientes começaram a experimentar sintomas persistentes advindos desta internação, ou seria da doença de base, novos termos e designações foram cunhados como a COVID longa ou síndrome pós – COVID.

Capítulo 6 - Referências Bibliográficas

AITKEN, Robert C. Measurement of feelings using visual analogue scales. **Proceedings of the royal society of medicine**, v. 62, n. 10, p. 989, 1969

ALMEIDA FILHO, N. de; ROUQUAYROL, Maria Zélia. Introdução à epidemiologia. **Rio de**, 2006.

AMITRANO, C.; MAGALHÃES, L. C. G.; SILVA, M. S. Medidas de enfrentamento dos efeitos econômicos da pandemia COVID-19 (Texto para Discussão, n. 2559). **Brasília, DF: Ipea**, 2020.

ARAUJO-FILHO, Jose de Arimateia Batista et al. Pneumonia por COVID-19: qual o papel da imagem no diagnóstico?. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, 2020.

ARENTZ et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. **Jama**, v. 323, n. 16, p. 1612-1614, 2020.

AZUMA, Kenichi et al. Environmental factors involved in SARS-CoV-2 transmission: effect and role of indoor environmental quality in the strategy for COVID-19 infection control. **Environmental health and preventive medicine**, v. 25, n. 1, p. 1-16, 2020.

BARATTO, C. et al. 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.

BELL, Melanie L. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. **PLoS One**, v. 16, n. 8, p. e0254347, 2021.

BENKALFATE, Naïla et al. Evaluation of the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale in a cohort of patients recovering from hypoxemic SARS-CoV-2 pneumonia. **BMJ open respiratory research**, v. 9, n. 1, p. e001136, 2022.

BERIAULT, K. et al. Reproducibility of the 6-minute walk test in obese adults. **International journal of sports medicine**, v. 30, n. 10, p. 725-727, 2009.

BESTALL, J. C. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 54, n. 7, p. 581-586, 1999.

BOHN JÚNIOR, I. et al. Influence of pulmonary rehabilitation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbator phenotype. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, 2020.

BORG, G. **Borg's perceived exertion and pain scales**. Human kinetics, 1998.

BRITTO, R, R,; SOUSA, L. A. P. TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS UMA NORMATIZAÇÃO BRASILEIRA. *Fisioterapia em Movimento (Physical Therapy in Movement)*, v, 19, n, 4, 31 ago, 2017.

CARFÌ, A. et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **Jama**, v. 324, n. 6, p. 603-605, 2020.

CARVALHO-SCHNEIDER et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 2, p. 258-263, 2021.

CESPEDES, M. S.; SOUZA, J. C. R. P. Coronavirus: a clinical update of Covid-19. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. 116-123, 2020.

CHENG, H. et al. 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. 1156-1163, 2020.

CHIPPA, Venu; ALEEM, Abdul; ANJUM, Fatima. Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome. 2021.

CHUA, Felix 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.

COBRE, A. de F. et al. Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, p. 4131-4140, 2020.

CORRÊA, Krislainy S. et al. O teste de AVD-Glittre é capaz de diferenciar a capacidade funcional de indivíduos com DPOC da de saudáveis?. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 15, p. 467-473, 2011.

CRISPO, Anna et al. Strategies to evaluate outcomes in long-COVID-19 and post-COVID survivors. **Infectious Agents and Cancer**, v. 16, n. 1, p. 1-20, 2021.

DA CAPITAL, Vice-Presidente et al. PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE ASMA DA SOCIEDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. 2018.

DAUNTER, Alecia K. et al. Functional decline in hospitalized patients with COVID-19 in the early months of the pandemic. **PM&R**, v. 14, n. 2, p. 198-201, 2022.

DE FADIGA, Consenso Brasileiro. SUPLEMENTO. **Revista Brasileira de Cuidados Paliativos**, v. 3, p. 2, 2010.

DEL RIO, Carlos; COLLINS, Lauren F.; MALANI, Preeti. Long-term health consequences of COVID-19. **Jama**, v. 324, n. 17, p. 1723-1724, 2020.

DU, Hou-wei et al. Six-month follow-up of functional status in discharged patients with coronavirus disease 2019. **BMC infectious diseases**, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2021.

EL-TALLAWY, S. N. et al. Pain management during the COVID-19 pandemic. **Pain and Therapy**, v. 9, n. 2, p. 453-466, 2020.

GREVE et al. Impacts of COVID-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 26, p. 285-288, 2020.

GRASSELLI, Giacomo et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. **The lancet Respiratory medicine**, v. 8, n. 12, p. 1201-1208, 2020.

HADAYA, J.; BENHARASH, P. Prone positioning for acute respiratory distress syndrome (ARDS). **JAMA**, v. 324, n. 13, p. 1361-1361, 2020.

HALPIN, Stephen 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.

HARVEY, Maurene A.; DAVIDSON, Judy E. Postintensive care syndrome: right care, right now... and later. **Critical care medicine**, v. 44, n. 2, p. 381-385, 2016.

HASAN, L. K. et al. Effects of COVID-19 on the musculoskeletal system: clinician's guide. **Orthopedic Research and Reviews**, v. 13, p. 141, 2021.

HICKIE, Ian et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. **Bmj**, v. 333, n. 7568, p. 575, 2006.

HOLLAND, A. E, et al. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: Field Walking Tests in Chronic Respiratory Disease. *The European Respiratory Journal*, v, 44, n, 6, p, 1428–1446, dez, 2014.

HOSSAIN, Mohammad Anwar et al. Prevalence of long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective inception cohort study of COVID-19 survivors. **BMJ global health**, v. 6, n. 12, p. e006838, 2021.

HUANG 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.

HULL, J. H. et al. Lung function testing in the COVID-19 endemic. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 7, p. 666-667, 2020.

INCIARDI, R. M. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 819-824, 2020.

IOANNOU, G. N. et al. 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-e2022310, 2020.

JESSEN, Nadia Aalling et al. The glymphatic system: a beginner's guide. **Neurochemical research**, v. 40, n. 12, p. 2583-2599, 2015.

JUÁREZ-BELAÚNDE, A. et al. O futuro da neuroreabilitação após a pandemia de SARS-CoV-2. **Neurologia (Edição Inglesa)**, v. 35, não. 6, pág. 410, 2020.

KEMP, H. I. et al. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. **British journal of anaesthesia**, v. 125, n. 4, p. 436-440, 2020.

KLOK, Frederikus A. et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 1, 2020.

KOVELIS et al. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. **Jornal Brasileiro de pneumologia**, v. 34, p. 1008-1018, 2008.

KRUPP, Lauren B.; SERAFIN, Dana J.; CHRISTODOULOU, Christopher. Multiple sclerosis-associated fatigue. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 10, n. 9, p. 1437-1447, 2010.

LANA, R. M. et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00019620, 2020.

LOPEZ-LEON, Sandra et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2021.

LU, Yi et al. The perceived impact of the Covid-19 epidemic: evidence from a sample of 4807 SMEs in Sichuan Province, China. **Environmental Hazards**, v. 19, n. 4, p. 323-340, 2020.

MACHADO, C. J. et al. Estimativas de impacto da COVID-19 na mortalidade de idosos institucionalizados no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3437-3444, 2020.

MAHLER, D. A. et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. **Chest**, v. 85, n. 6, p. 751-758, 1984.

MANDAL, Manotosh et al. A model based study on the dynamics of COVID-19: Prediction and control. **Chaos, Solitons & Fractals**, v. 136, p. 109889, 2020.

MANTHA, Srinivas et al. Proposed modifications in the 6-minute walk test for potential application in patients with mild COVID-19: a step to optimize triage guidelines. **Anesthesia and analgesia**, 2020.

MARTINEZ, J. A. B. et al. Dispneia. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 37, n. 3/4, p. 199-207, 2004.

MATSCHKE, J. et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 11, p. 919-929, 2020.

MCFANN, K. et al. 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**, v. 18, n. 21, p. 11048, 2021.

MEDICINE, The Lancet Respiratory. COVID-19: delay, mitigate, and communicate. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. 321, 2020.

MENTING, Juliane et al. Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions?. **Health Psychology**, v. 37, n. 6, p. 530, 2018.

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.

MILLAR, J. E. et al. Apples and oranges: international comparisons of COVID-19 observational studies in ICUs. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 10, p. 952-953, 2020.

MITCHELL, Alex J. et al. Diagnostic validity and added value of the Geriatric Depression Scale for depression in primary care: a meta-analysis of GDS30 and GDS15. **Journal of affective disorders**, v. 125, n. 1-3, p. 10-17, 2010.

MOLDOFSKY, Harvey; PATCAI, John. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. **BMC neurology**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2011.

MOTA, Dálete Delalibera Corrêa de Faria; CRUZ, Diná de Almeida Lopes Monteiro da; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos. Fadiga: uma análise do conceito. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 18, p. 285-293, 2005.

MOTA, Dálete Delalibera Corrêa de Faria; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos; FITCH, Margaret Isabel. Pictograma de Fadiga: uma alternativa para avaliação da intensidade e impacto da fadiga. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 43, p. 1080-1087, 2009.

MOTA, Dálete DCF; PIMENTA, Cibele AM; PIPER, Barbara F. Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: a psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale-Revised. **Supportive care in cancer**, v. 17, n. 6, p. 645-652, 2009.

MUNBLIT, Daniel et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 51, n. 9, p. 1107-1120, 2021.

NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature medicine**, v. 27, n. 4, p. 601-615, 2021.

NEUFELD, Karin J. et al. Fatigue symptoms during the first year following ARDS. **Chest**, v. 158, n. 3, p. 999-1007, 2020.

NGAI, Jenny C. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. **Respirology**, v. 15, n. 3, p. 543-550, 2010.

NUNES, M. F. et al. Handgrip strength and its relation to isokinetic dynamometry in COPD. **Fisioterapia em Movimento**, v. 33, 2020.

O'DONNELL, Denis E. et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 4, n. 2, p. 145-168, 2007.

PALLETT, S. J. C et al. Point-of-care serological assays for delayed SARS-CoV-2 case identification among health-care workers in the UK: a prospective multicentre cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 9, p. 885-894, 2020.

PANT, Pankaj et al. Prevalence of functional limitation in COVID-19 recovered patients using the post COVID-19 functional status scale. **JNMA: Journal of the Nepal Medical Association**, v. 59, n. 233, p. 7, 2021.

PEGADO, R. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Brasil: information to physical therapists. **Revista da associação médica brasileira**, v. 66, p. 498-501, 2020.

PERRIN, Ray et al. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. **Medical hypotheses**, v. 144, p. 110055, 2020.

PISSULIN, F. D. M. et al. Tríade síndrome da apneia obstrutiva do sono, DPOC e obesidade: sensibilidade de escalas de sono e de questionários respiratórios. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 202-206, 2018.

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.

PUJADAS, E. et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 8, n. 9, p. e70, 2020.

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.

RASS, Verena 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.

RAVEENDRAN, A. V. et al. Long COVID: an overview. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 3, p. 869-875, 2021.

RINALDO, R. F. et al. Severity does not impact on exercise capacity in COVID-19 survivors. **Respiratory Medicine**, v. 187, p. 106577, 2021a.

RINALDO, R. F. et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. **European Respiratory Journal**, v. 58, n. 2, 2021b.

SANTOS, A. C.; FINATTI, R. A emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e as respostas governamentais ao redor do mundo. **Revista Aval**, jan/jun, v. 3, N. 17, 2020.

SARZANI, R. et al. 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**, p. 1-10, 2021.

SHAHJOUEI, S. et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: a multinational study. **EBioMedicine**, v. 59, p. 102939, 2020.

SHI, Chen et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective cohort study. **Clinical and translational science**, v. 13, n. 6, p. 1087-1095, 2020.

SEEBLE, Jessica et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. **Clinical infectious diseases**, v. 74, n. 7, p. 1191-1198, 2022.

SIMONELLI, Carla et al. Measures of physical performance in COVID-19 patients: a mapping review. **Pulmonology**, v. 27, n. 6, p. 518-528, 2021.

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-e2012270, 2020.

SURKOVA, E. et al. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. **The lancet respiratory medicine**, v. 8, n. 12, p. 1167-1168, 2020.

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: the CoDEX randomized clinical trial. **Jama**, v. 324, n. 13, p. 1307-1316, 2020.

TABOADA, Manuel et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. **Journal of Infection**, v. 82, n. 4, p. e31-e33, 2021.

TEICH, V. D. et al. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.

TOWNSEND, Liam 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.

TROOSTERS, T. et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.172, n.1, p.19-38, 2005.

VELLOSO, Marcelo; COSTA, Cleude Pinheiro; OZEKI, Cristina Midori. Métodos de mensuração da dispnéia: uma revisão da literatura. **ConScientiae Saúde**, v. 1, p. 35-39, 2002.

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. 1336-1344, 2020.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. **Jama**, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

WILLIAMSON, E. J. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 430-436, 2020.

WINTER, Edward M.; FOWLER, Neil. Exercise defined and quantified according to the Systeme International d'Unites. **Journal of sports sciences**, v. 27, n. 5, p. 447-460, 2009.

WHITEHEAD, Lisa. The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. **Journal of pain and symptom management**, v. 37, n. 1, p. 107-128, 2009.

WOSTYN, Peter. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come?. **Medical hypotheses**, v. 146, p. 110469, 2021.

YANAGI, Naoya et al. Post-intensive care syndrome as a predictor of mortality in patients with critical illness: A cohort study. **Plos one**, v. 16, n. 3, p. e0244564, 2021.

YENDE, Sachin et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials. **Critical care medicine**, v. 44, n. 8, p. 1461, 2016.

XIONG, Q. et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 1, p. 89-95, 2021.

ZAMPOGNA, Elisabetta et al. Pulmonary rehabilitation in patients recovering from COVID-19. **Respiration**, v. 100, n. 5, p. 416-422, 2021.

ZOUFALY, A. et al. Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 11, p. 1154-1158, 2020.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

AValiação DA CAPACIDADE FUNCIONAL, PERSISTÊNCIA DE SINTOMAS E QUALIDADE DE VIDA APÓS INTERNAÇÃO PARA 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 ambulatório de acompanhamento dos pacientes que tiveram COVID, necessitaram de internação e são usuários do sistema de saúde da PM e interesse em investigar o quanto a doença COVID-19 afetou sua saúde, incluindo 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 ou pela internação hospitalar limita a realização dessas atividades e conseqüentemente como está a qualidade de vida destes pacientes, os quais, foram expostos aos sintomas mais graves da COVID-19. 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. Avaliação do estado funcional com o questionário PCFS, 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 do Teste de velocidade da marcha

Potenciais benefícios: Com o surgimento da pandemia por COVID-19, torna-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, podem desenvolver complicações que poderão 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, 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.

Potenciais riscos: Se tratando dos riscos, o processo de avaliação se dará no setor de fisioterapia, no entanto, estarão presentes toda equipe multidisciplinar do ambulatório pós – COVID 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

Glitter 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.

Crítérios 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, conseqüente 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 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, Rodrigo Pena Soares Silva, que pode ser encontrada no telefone (21) 99256-3799. 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 2021.

Apêndice 2 – Parecer Consubstanciado do CEP

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 (TCS 6min) para avaliação da tolerância ao exercício, pela escala modificada MRC para avaliação quantitativa da dispnéia, pelo AVD Gilbre para avaliação da performance nas AVD, através da combinação do

Endereço: Rua Dona Isabel, 54, TEL: (21)3882-0797 (Ramal: 0943)

Bairro: Cosmeópolis CEP: 21.032-050

UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-0797

E-mail: comitedeetica@ccounisuam.com.br

Apêndice 3 – Termo de autorização do 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, PERSISTÊNCIA DE SINTOMAS E QUALIDADE DE VIDA APÓS INTERNAÇÃO 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 voluntário

_____ Data: ____/____/____
Rodrigo Pena Soares Silva (Aluno Mestrado)

Luis Felipe da Fonseca Reis (Orientador)

Anexo 1 – Checklist STROBE para estudos longitudinais

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period

