



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

THIAGO MOREIRA XARLES

CARACTERIZAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DE INDIVÍDUOS COM COVID-19

RIO DE JANEIRO

2022

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

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

616.2 X2c	Xarles, Thiago. Caracterização da funcionalidade de indivíduos com COVID-19 / Thiago Moreira Xarles. – Rio de Janeiro, 2022. 93 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro Universitário Augusto Motta, 2022. 1. COVID-19. 2. Doenças do Sistema Nervoso. 3. Inflamação. 4. Sinais e sintomas respiratórios. 5. Síndrome Respiratória Aguda Grave. I. Título. CDD 22.ed.
--------------	---

THIAGO MOREIRA XARLES

CARACTERIZAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DE INDIVÍDUOS COM 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

Orientadores: Arthur de Sá Ferreira, Erika de Carvalho Rodrigues, Talita Peixoto Pinto

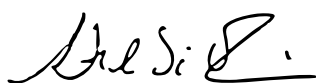
RIO DE JANEIRO

2022

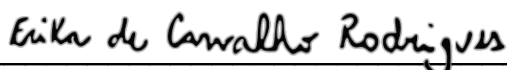
THIAGO MOREIRA XARLES

CARACTERIZAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DE INDIVÍDUOS COM COVID-19 HOSPITALIZADOS EM UNIDADE SEMI-INTENSIVA

Examinada em: 07 04 2022/



Arthur de Sá Ferreira
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



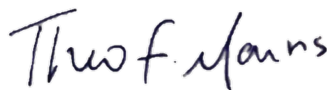
Erika de Carvalho Rodrigues
Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa – IDOR



Talita Peixoto Pinto
Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa – IDOR



Fabio Vieira dos Anjos
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Theo Ferreira Marins
Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa – IDOR

RIO DE JANEIRO

2022

Resumo

Introdução: o ano de 2019 foi marcado por casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2). A doença causada por essa infecção foi nomeada como Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19). Além de comprometer o sistema respiratório, também foram identificados distúrbios neurológicos e musculoesqueléticos. Essas disfunções e todo o contexto ambiental e pessoal podem interferir na funcionalidade dos pacientes. **Objetivo:** caracterizar a funcionalidade de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados em unidade semi-intensiva. **Métodos:** um estudo transversal com 60 indivíduos internados em Unidade Semi-Intensiva, com idade entre 18-80 anos e infecção por SARS-CoV-2 confirmada. Inicialmente foram coletados dados sociodemográficos e clínicos e posteriormente os seguintes testes foram realizados: Escala de Estado Funcional em UTI (FSS-ICU) e Teste de Alcance Funcional (TAF). Parâmetros da marcha foram avaliados com dois acelerômetros triaxiais posicionados sobre o tronco e sobre o processo espinhoso de L5. Exames laboratoriais e dados clínicos foram utilizados para avaliar o grau de inflamação (cHIS) e de gravidade da doença (Escala Ordinal de Melhora Clínica). As variáveis computadas para avaliar a funcionalidade dos pacientes foram: pontuação no FSS-ICU, tempo de execução de transições posturais, distância do TAF, comprimento e velocidade do passo. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para investigar possíveis relações entre as pontuações do cHIS e da Escala Ordinal de Melhora Clínica com os parâmetros avaliados. A distância do TAF e os parâmetros da marcha foram normalizados calculando o escore-Z. **Resultados:** foi identificado que os sinais e sintomas respiratórios e neurológicos mais frequente foram: pneumonia (48.3%) e fadiga/desconforto (61.6%). No presente estudo, 21% dos pacientes tiveram valores de alcance no TAF abaixo de -2 escores-Z. Para os parâmetros da marcha pelo menos 96% dos pacientes tiveram valores abaixo de -2 escores-Z. Não houve correlação entre as pontuações do cHIS e da Escala Ordinal de Melhora Clínica com o tempo de execução das tarefas de transferências, os parâmetros da marcha, a pontuação da FSS-UCI e a distância da TAF. **Conclusões:** pacientes internados na unidade semi-intensiva devido a infecção pela COVID-19, classificados com doença leve, podem apresentar comprometimento na funcionalidade, principalmente em relação à marcha. A caracterização da funcionalidade pode auxiliar os fisioterapeutas no enfrentamento da COVID-19, otimizando a evolução dos pacientes e, com isso, proporcionando maior independência e qualidade de vida.

Palavras-chave: COVID-19; Doenças do Sistema Nervoso; Sistema Neuromuscular; Inflamação; Disfunção motora (<http://decs.bvs.br/>).

Abstract

Introduction: 2019 was marked by cases of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The disease caused by this infection was named Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In addition to compromising the respiratory system, neurological and musculoskeletal disorders were also identified. These dysfunctions and the entire environmental and personal context can interfere with patients' functionality. **Objective:** to characterize the functionality of patients infected with SARS-CoV-2, hospitalized in a semi-intensive unit. **Methods:** a cross-sectional study that recruited 60 individuals hospitalized in a Semi-Intensive Unit, aged between 18-80 years and with confirmed SARS-CoV-2 infection. Initially, sociodemographic and clinical data were collected, and later the following tests were performed: ICU Functional Status Scale (FSS-ICU) and Functional Reach Test (TAF). Gait parameters were evaluated with two triaxial accelerometers positioned on the trunk and the spinous process of L5. Laboratory tests and clinical data were used to assess the degree of inflammation (cHIS) and disease severity (Ordinal Scale of Clinical Improvement). The variables computed to assess the patients' functionality were: FSS-ICU score, time for performing postural transitions, distance from the TAF, step length, and speed. Spearman's correlation test was used to investigate possible relationships between cHIS and Ordinal Scale of Clinical Improvement scores with the evaluated parameters. The TAF distance and gait parameters were normalized by calculating the Z-score. **Results:** the most frequent respiratory and neurological signs and symptoms identified among patients were: pneumonia (48.3%) and fatigue/discomfort (61.6%). In the present study, 21% of patients had TAF range values below -2 Z-scores. For gait parameters, at least 96% of patients had values below -2 Z-scores. There was no correlation between cHIS and Ordinal Scale of Clinical Improvement scores with transfer task execution time, gait parameters, FSS-UCI score, and distance from TAF. **Conclusions:** patients hospitalized in the semi-intensive unit due to COVID-19 infection, classified as having mild disease, may have impaired functionality, especially in gait. The characterization of functionality can help physical therapists to face COVID-19, optimizing the evolution of patients and, thus, providing greater independence and quality of life.

keywords: Covid-19; Nervous System Diseases; Neuromuscular System; Inflammation; Motor dysfunction (<http://decs.bvs.br/>).

Lista de Ilustrações

Figura 1 - Esquema de classificação da escala CHIS.

Figura 2 - Tarefas e classificação da FSS-ICU.

Figura 3 - Sinal captado pelo acelerômetro na transferência da posição supina para sentada.

Figura 4 - Sinal captado pelo acelerômetro na transferência da postura sentada para de pé.

Imagem 1 - Transferência da postura sentada para de pé.

Figura 5 - Sinal captado pelo acelerômetro durante a marcha.

Lista de Quadros e Tabelas

Quadro 1 - Escala Ordinal de Melhora Clínica (adaptada de Organização Mundial da Saúde, 2020)

Quadro 2 - Apoio financeiro.

Quadro 3 - Detalhamento do orçamento.

Quadro 4 - Cronograma de execução.

Artigo:

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da amostra.

Tabela 2 - Dados de avaliação funcional.

Tabela 3 - Dados de correlação entre as pontuações do cHIS e da Classificação de gravidade OMS com as variáveis das avaliações funcionais.

Figura 1 - Sinal captado pelo acelerômetro na transferência da posição supina para sentada.

Figura 2 - Sinal captado pelo acelerômetro na transferência da postura sentada para de pé.

Figura 3 - Sinal captado pelo acelerômetro durante a marcha.

Lista de Abreviaturas e Siglas

6MWT: *Six-minute walk test*

ACE-2: Enzima conversora de angiotensina 2

ANG II: Angiotensina II

APPMS: Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde

ATP: Trifosfato de adenosina

AVC: Acidente vascular cerebral

BHE: Barreira hematoencefálica

BSLCR: Barreiras sangue-líquido cefalorraquidiano

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

cHIS: COVID-19 *associated hyperinflammatory syndrome*

CK: Creatina quinase

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

COVID-19: Coronavírus-19

CP: Centro de pressão

CTI: Centro de terapia intensiva

EEB: Escala de Equilíbrio de Berg

FAPERJ: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

FR: Frequência Respiratória

FRT: *Functional Reach Test*

FSS: *Functional Status Score*

IDOR: Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino

IL-6: Interleucina-6

IQR: Intervalo Interquartil

LCR: Líquido cefalorraquidiano

LDH: Lactato desidrogenase

MLR: *Monocyte/lymphocyte ratio*

mm Hg: Milímetros de mercúrio

NLR: *Neutrophil / lymphocyte ratio*

O₂: Oxigênio

ODS: Objetivo de desenvolvimento sustentável

OMS: Organização Mundial de Saúde

PA: Pressão Arterial

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PaO₂ / FiO₂: Oxigênio no plasma arterial / fração inspirada de oxigênio

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PCFS: *Post-COVID-19 Functional Status Scale*

POMA: *Performance Oriented Mobility Assessment*

RNA: Ácido ribonucleico

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2

SBG: Síndrome de Guillain-Barré

SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo

SII: *Systemic immune-inflammation index*

SNC: Sistema nervoso central

SpO₂: Saturação de oxigênio no sangue

STC: Síndrome de Tempestade de Citocinas

TAF: Teste de Alcance Funcional

TC6M: Teste de caminhada de seis minutos

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

tDCS: *Transcranial Direct Current Stimulation*

TUG: *Timed Up and Go*

TWC: Transformada Wavelet Contínua

UTI: Unidade de terapia intensiva

VO₂máx: Volume máximo de oxigênio inspirados

Sumário

Resumo	v	
Abstract	vi	
Lista de Ilustrações		vii
Lista de Quadros e Tabelas		viii
Lista de Abreviaturas e Siglas		ix
PARTE I – PROJETO DE PESQUISA		13
Capítulo 1 Revisão de Literatura		14
1.1 Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2)		14
1.2 Infecção SARSCoV-2 no sistema nervoso		16
1.2.1 Infecção do SARS-CoV-2 no Sistema Nervoso Central		16
1.3 Manifestações Neurológicas		19
1.3.1 Sintomas neurológicos não específicos e sistêmicos		19
1.3.2 Sintomas neurológicos moderados		20
1.3.3 Sintomas neurológicos graves		21
1.4 Comprometimento do sistema neuromuscular na COVID-19		23
1.5 Métodos de avaliação de alterações na capacidade funcional		27
1.6 Classificação do grau da gravidade e inflamação da COVID-19		29
1.7 Justificativa		32
1.5.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação		33
1.5.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde		33
1.5.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável		34
1.6 Objetivos		34
1.6.1 Geral		34
1.6.2 Específicos		34
1.7 Hipóteses		35
Capítulo 2 Participantes e Métodos		36
2.1 Aspectos éticos		36
2.2 Delineamento do estudo		36
2.2.1 Local de realização do estudo		37
2.3 Amostra		37
2.3.1 Local de recrutamento do estudo		37

2.3.2	Critérios de inclusão	37
2.3.3	Critérios de exclusão	38
2.4	Procedimentos/Metodologia proposta	38
2.4.1	Participantes	38
2.4.2	Avaliação clínica	39
2.5	Desfechos	45
2.5.1	Desfecho primário	45
2.6	Análise dos dados	45
2.6.1	Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)	45
2.6.2	Variáveis do estudo	46
2.6.3	Plano de análise estatística	46
2.6.4	Disponibilidade e acesso aos dados	47
2.7	Resultados esperados	47
2.8	Orçamento e apoio financeiro	47
2.9	Cronograma	49
Referências		50
Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido		62
Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP		65
PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL		66
Manuscrito para Submissão		67
3.1	Caracterização da funcionalidade de indivíduos com covid-19 em uma unidade semi-intensiva	68
3.1.1	Contribuição dos autores do manuscrito para submissão	68
3.2	MANUSCRITO	69

PARTE I – PROJETO DE PESQUISA

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2)

O ano de 2019 foi marcado pelo surgimento atípico de casos agudos de pneumonia como consequência da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2), um novo coronavírus, na cidade de Wuhan, China (ZHOU et al., 2020). A Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou em fevereiro de 2020 a doença como COVID-19 (YANG et al., 2020). Rapidamente a COVID-19 espalhou-se e atingiu proporções gigantescas em todos os continentes. Em 30 de janeiro de 2020 a OMS declarou o surto como emergência de saúde pública de preocupação internacional e em 11 de março do mesmo ano, declarou o surto de COVID-19 como uma pandemia global (WHO, 2020). Segundo a OMS até o mês de junho de 2021, foram confirmados mais de 180 milhões de casos de infecção pelo novo coronavírus, chegando a uma contagem de mais de 3.900.000 óbitos. No Brasil a situação é de caráter de urgência totalizando mais de 18 milhões de casos confirmados com a marca de mais de 500 mil óbitos (WHO, 2020).

O período médio de incubação para o SARS-CoV-2 nos seres humanos é de aproximadamente de cinco dias (LAUER et al., 2020; GUAN et al., 2020). Em média 97,5% dos indivíduos podem desenvolver sintomas dentro de 11,5 dias de infecção (LAUER et al., 2020). Já a admissão hospitalar, o tempo médio é de sete dias após o início dos sintomas (GARG et al., 2020). Em pacientes hospitalizados os sintomas mais comuns são: febre (até 90% dos pacientes), tosse seca (60-86%), falta de ar (53-80%), fadiga (38%), náuseas / vômitos ou diarreia (15-39%) e mialgia (15-44%) (MAO et al., 2020; GUAN et al., 2019; DOCHERTY et al., 2020; GRASSELLI et al., 2020; HUANG et al., 2020). Os pacientes também podem apresentar sintomas mais específicos como, disfunção renal (XU et al., 2020), complicações gastrointestinais (ZHANG et al., 2020), manifestações cardíacas (LIU et al., 2020) e achados neurológicos (DESFORGES et al., 2020).

O SARS-COV-2, pertencendo à família dos coronavírus, tem como característica de seu genoma, um ácido ribonucleico (RNA) de fita simples de sentido positivo, e em sua superfície, glicoproteínas de membrana de pico (SCHOEMAN e FIELDING, 2019), eles atuam se ligando ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) celular do hospedeiro, sendo fundamental para o tropismo celular (WAN et al., 2020; WRAPP et al., 2019). O que torna o novo coronavírus tão letal pode ser explicado pela teoria que o SARS-CoV-2 invade os receptores de ACE-2 nos órgãos alvos, levando a ruptura das células devido a excedente replicação viral intracelular. Como consequência, múltiplas partículas virais são liberadas no meio extracelular formando um ciclo de infecções. Essa ação causa danos nos tecidos prejudiciais devido à tempestade de citocinas ativada através da imunidade inata e adaptativa (XU et al., 2020).

Devido a ampla resposta inflamatória sistêmica, múltiplos órgãos são danificados mediados pelo sistema imunológico. Nos pulmões, o principal órgão afetado, neutrófilos e macrófagos que estão presentes em excesso, promovem deposição da membrana hialina, causando danos alveolar difuso e levando à insuficiência respiratória e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (DONG et al., 2020). No coração onde os receptores de ACE-2 são expressos em quantidade significativa, danos excessivos no miocárdio, miocardite e consequentemente insuficiência cardíaca podem explicar uma possível causa de morte nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. O aumento nas troponinas cardíacas específicas durante a hospitalização nos pacientes sem comorbidades cardíacas preexistente, que eventualmente morreram, podem reforçar essa afirmativa (ZHENG et al., 2020).

Além dos sintomas respiratórios e cardíacos, pacientes com COVID-19 grave podem manifestar sintomas neurológicos específicos, acidentes vasculares cerebrais agudos e nível alterado de consciência foram descritos por um estudo retrospectivo de série de casos em Wuhan, China (MAO et al., 2020). Li *et al.* (2020) apresentaram a hipótese que a insuficiência respiratória aguda que os pacientes com COVID-19 manifestam é um somatório de danos direto aos pulmões associado a danos ao tronco encefálico causado pelo SARS-CoV-2. Isso levanta uma questão sobre como o SARS-CoV-2 entra no sistema nervoso.

1.2 Infecção SARSCoV-2 no sistema nervoso

Muitas infecções virais podem causar sérios danos à estrutura e função do sistema nervoso. A alta expressão de ACE-2 no cérebro e nos nervos periféricos permite que o SARS-CoV-2 infecte o sistema nervoso e cause danos neurológicos, que se manifestam como complicações secundárias à infecção pelo SARS-CoV-2 (BARRANTES, 2020). Recentemente expressões de receptores ACE-2 foram encontrados em neurônios e células gliais (PALASCA et al., 2018; MUUS et al., 2020) de estruturas cerebrais como o córtex cerebral, o corpo estriado, a área hipotalâmica posterior, a substância negra e o tronco cerebral (CHEN et al., 2020; KABBANI e OLDS, 2020). A utilização do ACE-2 como receptor de entrada pelo SARS-CoV-2 pode levar à sua diminuição, gerando um acúmulo circulante de angiotensina II (Ang II) (ZOU et al., 2020). Quando a expressão de Ang II está elevada, promove entre outras coisas, vasoconstrição, inflamação e coagulação do sangue, resultando por exemplo em doenças cerebrovasculares (XU et al., 2011). Devido à alta expressão de ACE-2, o cérebro e os nervos periféricos permitem facilmente que o SARS-CoV-2 invada e infecte o sistema nervoso, causando danos neurológicos em pacientes com COVID-19 (BARRANTES, 2020).

1.2.1 Infecção do SARS-CoV-2 no Sistema Nervoso Central

Atualmente está sendo discutido possíveis mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 invade o sistema nervoso central (SNC), utilizando a forma direta: placa cribriforme (BAIG et al., 2020), transporte axonal e a transferência trans sináptica (LI et al., 2020; DESFORGES et al., 2019), e a hematogênese e / ou via linfática (CAIN et al., 2019), e formas indiretas, através de lesão por hipóxia (GUO et al., 2020), e lesão imunomediada (CHEN et al., 2020).

De uma forma geral a invasão do SNC pela via transcribrial se deve à infecção do epitélio olfatório e sua transmissão ocorre através sucessível transmissão da placa cribriforme para o espaço subaracnóideo (TURNER et al., 2004). Esse mecanismo pode ser justificado pela presença de hiposmia e anosmia em pacientes com COVID-19 (KEYHAN et al., 2020).

Outro mecanismo pelo qual o SARS-CoV-2 pode atingir o SNC é através do transporte anterógrado e retrógrado de terminais nervosos sensoriais e motores (periféricos), por meio de ajuda de proteínas motoras como a cinesinas e dineínas, tal como outras infecções virais (BOHMWALD et al., 2018; SWANSON e MCGAVERN, 2015). Além disso, outra possível via de infecção e subsequente entrada no SNC pelo SARS-CoV-2 é, o nervo entérico e aferente simpático através de uma infecção do trato gastrointestinal (WONG et al., 2020).

Uma terceira via de infecção direta do SNC pelo SARS-CoV-2 é através da corrente sanguínea ou do sistema linfático (CAIN et al., 2019). Mesmo não sendo totalmente impermeáveis, as barreiras sangue-cérebro e sangue-líquido cefalorraquidiano (BSLCR) são estruturas responsáveis pela prevenção de invasões no cérebro por patógenos e moléculas tóxicas (MCGAVERN e KANG, 2011). A via hematogênica é a mais comum, onde diversos vírus neurotrópicos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), causando uma viremia (SWANSON e MCGAVERN, 2015; GONZALEZ-SCARANO et al., 1987). Com o vírus já na circulação sanguínea, consequentemente na circulação cerebral, ocorre a interação da proteína viral com os receptores ACE-2 presente no endotélio dos capilares, essa interação é favorecida pelo movimento lento do sangue nos micros vasos (BAIG et al., 2020). Subsequentemente ocorre o brotamento viral do endotélio capilar, o dano resultante, favorece a entrada do vírus no ambiente cerebral, onde a interação com os receptores ACE-2 expressos sobre os neurônios pode resultar em dano aos neurônios sem uma inflamação considerada (WRAPP et al., 2020). Um fator importante é que antes de ocorrer dano neuronal com o vírus, danos endoteliais em capilares cerebrais com sangramentos resultantes podem ter consequências fatais em paciente com COVID-19 (AHMED et al., 2020).

Além das formas diretas, o SARS-CoV-2 pode causar dano ao SNC de formas indiretas, uma delas é através do sistema imunológico. Vírus neurotrópicos causam danos ao SNC pelo repentino aumento de citocinas pro-inflamatórias, essencialmente a Interleucina-6 (IL-6). Esse fenômeno é conhecido como Síndrome de Tempestade de Citocinas (STC) (WAN et al., 2020). A infecção causada pelo vírus, ativa células especializadas do sistema imunológico, que por sua vez, estimulam os macrófagos a secretar IL-6, sendo essa, predominante na STC, levando à falência de múltiplos

órgãos, que é uma das principais causas de fatalidade em pacientes com COVID-19 (CHEN et al., 2020).

Além da hiperativação, paciente infectados pelo vírus SARS-CoV-2 podem ter seu sistema imunológico suprimidos. Em alguns pacientes que desenvolveram a forma grave da doença, foi observado que apesar da IL-6 estar elevada, outras citocinas pró-inflamatórias se mantiveram em níveis basais. Outro fator observado foi a menor ativação das células mononucleares do sangue, ocasionando níveis mais baixos de citocinas (REMY et al., 2020). Sendo assim, a resposta imune prejudicada em alguns pacientes com COVID-19 pode levar à disseminação viral descontrolada, causando danos a órgãos e tecidos, incluindo o SNC.

Outro mecanismo indireto de dano ao SNC é através da lesão por hipoxia. Quando um vírus se replica e prolifera nos pneumócitos, causa exsudato inflamatório alveolar e intersticial difuso, e nas formas mais graves favorecem a formação de membranas transparentes. Consequentemente, leva a distúrbios das trocas gasosas, causando hipóxia no SNC aumentando o metabolismo anaeróbio nas células cerebrais, induzindo edema celular e intersticial, obstruindo o fluxo sanguíneo cerebral, além de isquemia e vasodilatação na circulação cerebral. Tal evento foi observado em pacientes com diversas injúrias neurológicas (ABDENNOUR et al., 2012). Devido ao fato de que os pacientes com COVID-19 frequentemente sofrem de hipóxia grave (GUO et al., 2020), a lesão por hipóxia pode causar danos subsequentes ao sistema nervoso.

Ainda como forma de lesão indireta ao SNC, temos os efeitos da hipertensão e da coagulopatia causada pela infecção do vírus SARS-CoV-2. Devido à alta afinidade do vírus com ACE-2 e sua grande depleção, fatores como regulação arterial e os mecanismos anti aterosclerose são prejudicados. Visto que ACE-2 atua como fator de proteção vascular cardiocerebral, quando infectados, o vírus pode causar uma elevação anormal da pressão arterial e com isso, aumentar o risco de episódios hemorrágicos e isquêmicos (GHEBLAWI et al., 2020). Além disso, os pacientes com COVID-19 frequentemente desenvolvem coagulopatia e tempo de protrombina prolongado, os quais contribuem para a hemorragia cerebral secundária (WANG et al., 2020 e CHEN et al., 2019).

1.3 Manifestações Neurológicas

As informações mencionadas anteriormente corroboram a hipótese de que pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem desenvolver danos neurológicos de diferentes graus de gravidades. Em um estudo multicêntrico retrospectivo, Mao *et al* (2020) observaram que 36,4% de 214 pacientes diagnosticados com COVID-19 manifestaram alterações neurológicas, dos quais 24,8% eram manifestações do SNC. Em outro estudo multicêntrico retrospectivo e observacional, Romero-Sanchez *et al* (2020) revisaram os registros médicos de 841 pacientes diagnosticados com COVID-19 e identificaram que 57,4% desenvolveram alguma forma de sintoma neurológico. As manifestações neurológicas relatadas na COVID-19 podem ser divididas em três tópicos: Sintomas neurológicos não específicos e sistêmicos, Sintomas moderados e Sintomas Graves (ABBOUD *et al.*, 2020). Esses tópicos serão discutidos abaixo.

1.3.1 Sintomas neurológicos não específicos e sistêmicos

Entre as diversas manifestações neurológicas, os sintomas não específicos são os mais comuns associados à COVID-19. Cefaleia, tontura e fadiga são sintomas presentes entre 30 e 45,5% dos pacientes (CAMPIGLIO e PRIORI, 2020; MAO *et al.*, 2020; KARADAS *et al.*, 2020).

Fadiga: A fadiga pode ser definida como um sintoma subjetivo e inespecífico de desgaste que geralmente começa gradualmente, dura mais de 6 meses e pode ser aliviada por períodos de descanso. A fadiga é reconhecida como uma das queixas iniciais mais comuns em indivíduos infectados com SARS-CoV-2. Nos primeiros relatórios sobre as características clínicas dos infectados, a fadiga foi listada como uma queixa inicial em 44–69,6% desta população (XU *et al.*, 2019). Outros estudos foram seguidos por meta-análises, com 34-46% dos infectados apresentando fadiga (ZHANG *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020) e 26-51% como queixa dos pacientes (TSAI *et al.*, 2020).

Cefaleia: um dos sintomas neurológicos mais comuns em pacientes com COVID-19. É caracterizado como desconforto ou dor localizada na região cefálica. As

cefaleias podem ser divididas em primárias (I) aquelas que não são causadas por outra doença, ou seja, a própria cefaleia é a doença, ou secundárias (II) quando ocorre como consequência de outro estado patológico e, por isso, costuma ser um sintoma devendo ser investigada (MAY, 2018). Foi observado que a dor de cabeça tem seu início de forma moderada, devido à disseminação do vírus de forma sistêmica (BELVIS, 2020). Uma hipótese da ocorrência de cefalia em pacientes com COVID-19, é o fato das terminações nervosas trigeminais da cavidade nasal estarem infectadas pelo vírus SARS-CoV-2. Outra hipótese pode ser devido à infecção das células endoteliais dos vasos do sistema trigeminovascular. Além disso, o alto nível de citocinas pró-inflamatória nas terminações do nervo trigêmeo podem contribuir para o quadro de cefaleia (BOLAY et al., 2020).

Tontura: também relatado como um dos sintomas neurológicos mais comuns em pacientes com COVID-19. De fato, Mao e colaboradores (2020), identificaram esse sintoma como o mais frequente, seguido por cefaleia. Tontura é definido como a sensação de orientação espacial perturbada ou prejudicada sem uma sensação falsa ou distorcida de movimento. Além disso, hipóxia, hipercoagulopatia e invasão direta, estão entre os mecanismos postulados de neuro invasão que podem causar a tontura (WU et al., 2020).

1.3.2 Sintomas neurológicos moderados

Alguns sintomas neurológicos relacionados à COVID-19 podem ser classificados como moderados, entre eles: hiposmia e hipogeusia e o estado mental alterado. Estes sintomas podem estar presentes entre 50 a 80% dos pacientes (MAO et al., 2020; COOPER et al., 2020; SHEHATA et al., 2021).

Hiposmia (anosmia) e hipogeusia (ageusia): A diminuição parcial ou total da capacidade de sentir odores, hiposmia e anosmia respectivamente e perda parcial ou total da sensação do paladar, hipogeusia e ageusia, estão entre os primeiros sintomas mais comuns da COVID-19, sendo relatados em até 88% dos pacientes (MAO et al., 2020; COOPER et al., 2020). A infecção do epitélio olfatório e dos nervos trigêmeos podem explicar a alteração do olfato e paladar em pacientes com COVID-19 (KEYHAN et al., 2020).

Estado mental alterado: pacientes com COVID-19 podem apresentar delírios e confusão mental (BUTT et al., 2020). Confusão mental/ Delírio: é definido como uma alteração aguda nas funções cerebrais superiores, atingindo memória, atenção e consciência. Clinicamente, expressa-se principalmente como uma dificuldade de focar a atenção (BROOKS et al., 2020). Acredita-se que os altos níveis de mediadores inflamatórios devido à resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 ou invasão direta ao cérebro são a causa de estado mental alterado em pacientes com COVID-19 (SHEHATA et al., 2021).

1.3.3 Sintomas neurológicos graves

Alguns sintomas neurológicos já identificados em pacientes com COVID-19 podem ser considerados graves, visto que estes podem levar a consequências clínicas e funcionais associadas. Entre eles podem-se destacar as doenças cerebrovasculares, encefalite e meningite, encefalopatia, encefalopatia necrosante aguda, convulsões, síndrome de Guillain-Barré e complicações da junção neuromuscular (ABBOUD et al., 2020; DUONG et al., 2020; FILATOV et al., 2020; VIRHAMMAR et al., 2020).

Doenças cerebrovasculares: uma das muitas manifestações neurológicas associadas a COVID-19, especialmente naqueles que desenvolvem a forma grave da doença, são as doenças cerebrovascular aguda (hemorragia intracerebral, acidente vascular cerebral, trombose venosa cerebral) (ABBOUD et al., 2020). Mao e colaboradores (2020) concluíram que 5,7% dos pacientes com COVID-19 grave desenvolveram doença cerebrovascular e geralmente se apresenta como acidente vascular cerebral, sendo o acidente vascular cerebral isquêmico mais comum do que o acidente vascular cerebral hemorrágico. Acredita-se que um estado hiper inflamatório / hiper coagulável e uma função celular endotelial alterada resultante da infecção por SARS-CoV-2 podem estar relacionados a um aumento da frequência desses eventos (BRUGGEMANN et al., 2020; PONS et al., 2020). A hiper coagulabilidade e a expressão aumentada de trombos podem ser explicadas por fibrinólise prejudicada, níveis baixos de anticoagulantes naturais e altos níveis de fatores de coagulação. A formação de trombos é expressamente aumentada pelo

dano endotelial causado pelo SARS-CoV-2, resultando na depleção do óxido nítrico-sintase e subsequente deficiência de óxido nítrico (AUBIGNAT e GODEFROY, 2020; MEDCALF et al., 2020). Sendo esse um potente vasodilatador, sua ausência aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC).

Encefalite e meningite: encefalites e meningites são caracterizadas por inflamação do parênquima cerebral e meninges (MEYFROIDT et al., 2020). Foi identificado o vírus SARS-CoV-2 no tecido cerebral e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes diagnosticado com COVID-19 que apresentaram tais complicações. Essa informação sugere que o próprio vírus pode ser responsável por danificar o cérebro através de infecção direta (DUONG et al., 2020; PENNISI et al., 2020).

Encefalopatia: a encefalopatia tóxica infecciosa é uma síndrome de disfunção cerebral causada por fatores como, distúrbios metabólicos e hipóxia, durante o processo agudo da infecção (GARG et al., 2020). Foi descrita em 50% dos pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo mais comum em pacientes com complicações sistêmicas ou neurológicas coexistentes (FILATOV et al., 2020).

Encefalopatia Necrosante Aguda: é caracterizada por lesões simétricas e multifocais no cérebro que podem afetar tronco cerebral, tálamo, cerebelo e substância branca, frequentemente após infecção viral, toxemia e hipóxia (WU et al., 2020). Acreditasse que a tempestade de citocinas associada à infecção por SARS-CoV-2 danifica a BHE e causa necrose cerebral em pacientes com COVID-19 grave (POYIADJI et al., 2020; VIRHAMMAR et al., 2020).

Convulsões: também é relatado como um dos sintomas neurológicos da COVID-19 se apresentando em 8–9% dos pacientes (SUN et al., 2020; WANG et al., 2020). É esperado que os pacientes com COVID-19 desenvolvam episódios de convulsões por consequência da inflamação grave, hipóxia, distúrbios metabólicos e afecção cerebral. Episódios de convulsões foram relatados devido a danos cerebrais e alto nível de mediadores inflamatórios, induzidos pelo SARS-CoV-2 (SCULLEN et al., 2020; VOLLONO et al., 2020).

A síndrome de Guillain-Barré (SGB): a SGB é causada quando certos tipos de vírus infectam os nervos periféricos e causam inflamação e dano neuronal (NGUYEN et al., 2021). A SGB foi observada em pacientes com COVID-19, os quais

manifestaram fraqueza nos membros inferiores e parestesia, podendo progredir para tetraparesia (RAHIMI et al., 2020).

Complicações da junção neuromuscular: junções neuromusculares são sinapses químicas formadas entre os terminais nervosos dos neurônios motores da medula espinhal e as fibras musculares esqueléticas. Pacientes críticos com COVID-19 desenvolvem um processo inflamatório grave, e por esse intermédio pode levar a disfunção da junção neuromuscular e miopatia. Outro mecanismo possível é a invasão do SARS-CoV-2 em células musculares que expressam o receptor ACE-2 (MADIA et al., 2020; TANKISI et al., 2020).

1.4 Comprometimento do sistema neuromuscular na COVID-19

Estudos sugerem o acometimento de áreas motoras cerebrais decorrente da infecção do SARS-CoV-2 no SNC de indivíduos infectados pelo vírus. Lesões no lobo frontal foram ocasionados por episódios de micro hemorragias (PATERSON et al., 2020), hematomas e hemorragias subaracnóides e intracerebral (HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2020; BENDER et al., 2020; DELORME et al., 2020). Em outro centro de regulação de movimento, o *globus pallidus*, estudos também mostraram lesões decorrente da COVID-19 (BRUN et al., 2020; KULICK-SOPER et al., 2020). Como consequência dessas lesões, os participantes dos estudos citados, desenvolveram hemiplegias, movimentos involuntários, fraqueza progressiva (síndrome Guillain-Barré), como alterações motoras.

Todavia, danos no sistema neuromuscular e na funcionalidade de pacientes com COVID-19 podem não ser decorrentes de lesões no SNC. Acredita-se que os músculos esqueléticos são suscetíveis à invasão direta pelo SARS-CoV-2 pois as células musculares e as células satélites, leucócitos, fibroblastos e células endoteliais, expressam ACE-2 (FOTUHI et al., 2020; BOURGONJE et al., 2019). Após se ligar ao ACE2 e invadir as células, o SARS-CoV-2 pode aumentar os níveis de citocinas, com elevação acentuada de interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral. Por sua vez, o alto nível de citocinas aumenta a permeabilidade vascular, o edema e a inflamação disseminada, gerando dano em vários órgãos, incluindo os músculos.

Além disso, as citocinas ativadas por SARS-CoV-2 também podem desencadear vasculite nos nervos e músculos, que podem comprometer a mielina, axônio ou junção neuromuscular. Esse fenômeno pode ocorrer por invasão direta ou por uma etiologia imunomediada prevalente para neuropatias periféricas (FOTUHI et al., 2020). De fato, o músculo esquelético parece estar entre os tecidos afetados pela SARS-CoV-2 (NASIRI et al., 2020; ZHU et al., 2020), mais especificamente entre os adultos mais velhos e nos estágios finais da doença (JIN e TONG, 2020; PITSCHEIDER et al., 2020).

Outras hipóteses sustentadas na literatura também poderiam estar associadas ao acometimento do sistema neuromuscular na COVID-19, como os efeitos miotóxicos de drogas usadas para intervenções terapêuticas, o tempo de internação prolongada de pacientes infectados pela Covid-19 e alterações na bioenergética celular (TAVAZZI et al., 2020; RIUZZI et al., 2018).

Diversos medicamentos utilizados para intervenções terapêuticas podem causar efeitos adversos e toxicidades nos tecidos musculares esqueléticos. Nesse caso, a miopatia tóxica é a manifestação aguda ou subaguda de sintomas miopáticos, como fraqueza muscular, mialgia, elevação da creatina quinase (CK) ou mioglobínúria em pacientes sem doenças musculares pré-existentes quando expostos a certas classes de drogas (JANSSEN et al., 2020). Algumas dessas drogas têm interferência conhecida na síntese de proteínas e no metabolismo muscular e podem contribuir potencialmente para o comprometimento da função motora em pacientes com COVID-19. Alguns mecanismos de toxicidade ao tecido muscular são conhecidos, entre eles, o ataque diretamente às organelas musculares, como lisossomos de mitocôndrias ou proteínas miofibrilares; desencadeamento de reações imunológicas ou inflamatórias; perturbação do equilíbrio eletrolítico ou nutricional que comprometem as funções fisiológicas musculares (JANSSEN et al., 2020). Os medicamentos mais comumente associados à miopatia tóxica por diversas causas, incluem estatinas, amiodarona, cloroquina, hidroxicloroquina, colchicina, certos antivirais e corticosteroides (DOUGHTY e AMATO, 2019; HILTON-JONES, 2018). Por exemplo, um tratamento de longo prazo com cloroquina e hidroxicloroquina pode causar miopatia e neuromiopatia, já a terapia com lopinavir-ritonavir pode gerar artralgia, dor nas costas, osteonecrose e vasculite e a terapia com interferon pode desencadear dor musculoesquelética, mialgia e miosite (SHAH et al., 2020). Estudos anteriores

sugeriram que o uso de corticóides sistêmicos para o tratamento de lesão pulmonar aguda durante a pandemia causado pelo SARS-CoV em 2003 contribuiu para a fraqueza muscular e diminuição da capacidade funcional (VALIYIL et al., 2010). Cabe ressaltar que a corticoterapia também pode causar dano muscular por meio de um prejuízo na excitabilidade elétrica das fibras musculares, uma diminuição no número de filamentos grossos e uma redução na síntese de proteínas anabólicas juntamente com um aumento da degradação de proteínas (SCHAKMAN et al., 2008).

Adicionalmente, pacientes infectados com SARS-CoV-2 tendem a ter internação prolongada ou permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), com média de três semanas (KIEKENS et al., 2020). O número de dias de repouso no leito durante a internação ou permanência na UTI é hoje considerado um fator preditivo para a deterioração das propriedades neuromusculares (PARRY e PUTHUCHEARY, 2015). De fato, um período de quatro a seis semanas de repouso no leito demonstrou causar sarcopenia, perda da capacidade de geração de força muscular (6% a 40% da força muscular) e alterações nas proteínas contráteis (*turnover* da proteína muscular), entre outros (BLOOMFIELD, 1997). Entretanto, mesmo um curto período de internação (até 10 dias) pode desencadear perda de massa muscular esquelética. Sabe-se que a falta de atividades de sustentação de peso muscular geralmente é seguida por uma alteração na homeostase da proteína muscular. Este desequilíbrio pode ocorrer rapidamente e ser secundário a uma quebra acelerada da proteína muscular e uma supressão de sua síntese (PHILLIPS et al., 2017). Uma redução na força das fibras de contração rápida em comparação com as fibras de contração lenta também é provável que aconteça com uma consequente deterioração na capacidade de resistência (PARRY e PUTHUCHEARY, 2015).

Além disso, a bioenergética celular, também pode estar envolvida no processo de enfraquecimento dos músculos. Acredita-se que a disfunção mitocondrial possa desempenhar um papel importante no comprometimento da função física em pacientes com COVID-19, ou seja, a redução da capacidade do músculo de utilizar O_2 é apenas uma parte, mas não a mais importante do processo de deterioração da capacidade física. A principal causa da redução aguda do volume máximo de oxigênio inspirados ($VO_{2máx}$) durante o repouso no leito é uma redução acentuada do débito cardíaco, ou seja, da capacidade de fornecer O_2 aos músculos em atividade. O débito cardíaco é acentuadamente reduzido devido à redução da pré-carga e da

contratilidade do coração e a perda resultante de $VO_2\text{max}$ é muita mais rápida, aproximadamente 1% por dia desde o primeiro dia de repouso (CAPELLI et al., 2006). A consequência do processo descrito acima é a incapacidade do suprimento de O_2 manter a demanda celular tecidual, já que o oxigênio é um componente importante no processo de fosforilação oxidativa e geração de energia celular na forma de trifosfato de adenosina (ATP), este quando reduzido, prejudica a contração muscular resultando a longo prazo danos no tecido muscular.

1.4.2 Principais sintomas neuromusculares

Fraqueza muscular: há evidências crescentes de que os pacientes com COVID-19 geralmente apresentam fraqueza muscular geral podem persistir mesmo por semanas após a fase aguda. Surpreendentemente, em muitos pacientes ambulatoriais e hospitalizados, o dano muscular esquelético agudo é geralmente apresentado como a manifestação clínica inicial em alguns pacientes com COVID-19, fatores como altas concentrações de creatina quinase e desmielinização neuronal (DISSER et al., 2020; PITSCHEIDER et al., 2020), contribuem para apresentação do quadro clínico.

Mialgia: foi relatado como o terceiro sintoma mais frequente em pacientes com COVID-19, havendo variação de prevalência desse sintoma de acordo com os estudos (NASIRI et al., 2020; ZHU et al., 2020). Uma hipótese da mialgia (dor muscular) em pacientes com COVID-19 é devido aos altos índices de citocinas pró inflamatórias ocasionadas por uma inflamação grave (HARAPAN e YOO, 2021). Entretanto, existe a possibilidade do vírus SARS-CoV-2 invadir o sistema muscular, visto que os músculos expressam o receptor ACE-2. Apresentar dor muscular e altos níveis de enzimas musculares, podem estar relacionados a inflamação sistêmica e dano muscular (PITSCHEIDER et al., 2020).

Rabdomiólise: considerada a complicação muscular mais grave associado a COVID-19. É definida como uma condição de lesão muscular grave, que se manifesta por dor muscular intensa, fadiga, fraqueza e dor / espasmos nos membros inferiores, juntamente com alterações nos biomarcadores musculares, como creatinoquinase,

lactato desidrogenase (LDH), mioglobina e hemograma contendo proteína globular abundante nos miócitos (JIN e TONG, 2020). Vários estudos de caso relatam o desenvolvimento de rabdomiólise em pacientes com COVID-19 que apresentam SDRA e insuficiência renal (JIN e TONG, 2020; ALRUBAYE e CHOUDHURY, 2020; MUKHERIEE et al., 2020; HE et al., 2020).

1.5 Métodos de avaliação de alterações na capacidade funcional

A capacidade funcional pode ser definida como o quanto o indivíduo pode realizar as atividades básicas de vida diária, atividades como, tomar banho, se vestir e alimentação independente (KAWASAKI e DIOGO, 2007). Tal capacidade sofre um grande declínio quando por decorrência de injúrias como infarto agudo do miocárdio, insuficiência respiratória aguda e doenças infecciosas (DANTAS et al., 2012). Na COVID-19, os possíveis danos no sistema neuromuscular citados anteriormente podem contribuir de forma considerável para alterações na capacidade funcional dos pacientes infectados por este vírus.

Para garantir um melhor estado funcional nesses indivíduos é fundamental a realização de uma abordagem multidisciplinar e especializada começando por avaliações específicas. Domínios como equilíbrio, marcha e transições posturais ganham destaque sendo os primeiros itens abordados para retomar a independência desses pacientes (BORGES et al., 2009).

Dentre os testes clínicos que tem o objetivo de avaliar equilíbrio e marcha, o Teste de Alcance Funcional (TAF; *Functional Reach Test* – FRT), a Escala de Equilíbrio de Berg (EEB), o teste de caminhada de seis minutos (TC6M; *six-minute walk test* - 6MWT), o teste “*Timed Up and Go*” (TUG), e o Teste de Equilíbrio de Tinetti (*Performance Oriented Mobility Assessment* - POMA), estão entre os mais utilizados com boa confiabilidade (BRITO et al., 2013; FIGUEREDO et al., 2007; SOARES et al., 2005). O TAF especificamente, é uma ferramenta de medida e avaliação de desfechos clínicos para verificar o equilíbrio dinâmico e estabilidade dinâmica anterior e posterior em uma tarefa simples, sua aplicação é prática, não consome muito tempo e requer um equipamento mínimo. O TAF pode ser definido como a distância máxima que

alguém pode alcançar além do comprimento do braço, mantendo uma base de suporte fixa de apoio na posição de pé. DUNCAN e colaboradores (1990), ao idealizarem o teste, defendiam que o alcance funcional é projetado como uma medida da margem de estabilidade, semelhante ao centro de pressão (CP). Os autores observaram que tarefas simples de alcance representam o mesmo tipo de excursão controlada do centro de pressão dentro da base de suporte que as tarefas de inclinação examinadas tradicionalmente pelo exame padrão ouro realizado em uma plataforma de força. Os valores normativos podem variar de acordo com a população ou condição estudada. Idosos institucionalizados alcançam em média 15,4cm (ROSA et al., 2019), já idosos considerados frágeis tendem a média de 18,5cm, indicando risco de quedas (THOMAS e LANE, 2005). Quando comparados homens e mulheres saudáveis com faixa etária entre 41 e 69 anos, os valores normativos são de 37,8cm e 35cm respectivamente (MANN et al., 1996; WEINER et al., 1993; DUNCAN et al., 1992).

Há também a Escala de Estado Funcional em UTI (*Functional Status Score for the ICU – FSS-ICU*), um instrumento utilizado para avaliar a função física de um paciente no ambiente da UTI (ZANNI et al., 2009), mas que também pode ser aplicada fora deste setor para, por exemplo, caracterizar uma população (THRUSH et al., 2012). A UTI-FSS examina a capacidade do paciente de realizar as cinco tarefas funcionais a seguir: rolar, passar da posição supina para a posição sentada, sentar na beira da cama, passar da posição sentada para ficar de pé e andar (TYMKEW et al., 2020; SILVA et al., 2017; HUANG et al., 2016; ZANNI et al., 2010).

A correta avaliação e identificação dos prejuízos na capacidade funcional dos pacientes com COVID-19, além de oferecer parâmetros importantes para categorização e rastreio, pode auxiliar na recuperação da funcionalidade desses pacientes, visto que contribui efetivamente para a especificidade do tratamento fisioterapêutico.

1.6 Classificação do grau da gravidade e inflamação da COVID-19

A infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido classificada com diferentes graus de gravidades, com distintos tempos de desenvolvimento da SDRA (WHO, 2020). A classificação estabelecida pela OMS se baseia na apresentação clínica dos pacientes e pode ser utilizada para rastreio e identificação das possíveis sequelas e comorbidades em pacientes com COVID-19. A seguir serão apresentados os quatro estágios de severidade da doença.

Estágio Leve: a forma leve da doença é caracterizada por: presença de febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dor muscular, náusea, vômito, diarreia, perda de paladar e olfato, sem evidência de hipóxia ou pneumonia.

Estágio Moderado: na forma moderada apresentam: sinais clínicos de pneumonia (febre, tosse, dispneia, taquipneia), mas nenhum sinal de pneumonia grave, incluindo níveis de saturação de oxigênio no sangue (SpO_2) $\geq 90\%$ em ar ambiente.

Estágio grave: a forma grave da doença se manifesta como: sinais clínicos de pneumonia associados a frequência respiratória > 30 respirações/minuto, dificuldade respiratória grave, $SpO_2 < 90\%$ em ar ambiente e relação $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mm Hg ou infiltrados pulmonares $> 50\%$.

Estágio Crítico: a forma crítica se manifesta como: presença de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse ou choque séptico (WHO, 2020).

De acordo com OMS 80% das infecções são leves a moderadas, 13,1% desenvolvem doença grave e 6,1% desenvolvem doença crítica que requer cuidados intensivos específicos (WHO-CHINA, 2019). Entre aqueles que manifestam a forma mais grave da doença, o percentual de mortalidade pode variar nos entre 39% e 72% (ECDPC – 2020; CDC – 2020). Para os casos leves e moderados, o tempo médio para o desenvolvimento da SDRA é em média. Enquanto para casos graves este tempo varia de 8 a 12 dias, sendo que o tempo médio para admissão no centro de terapia intensiva (CTI) é de 10 a 12 dias a partir do início dos sintomas.

Devido a heterogeneidade das sequelas pós COVID-19, instrumentos que avaliam toda a gama de limitações funcionais se fazem necessários. Klok e

colaboradores (2020) propuseram a *Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale* (Escala de Status Funcional Pós-COVID-19), escala usada como medida de resultado que pode ser relatada pelo paciente, para avaliar o efeito do estado funcional como consequência da COVID-19. A escala pode ser aplicada tanto na alta hospitalar quanto após a alta, sendo utilizada para monitorar o estado funcional desses pacientes. A escala foi desenhada para abranger toda a gama de limitações funcionais desde: grau 0, “Sem limitações funcionais” até grau 4, “Limitações funcionais graves” e grau 5, “Morte”.

Adicionalmente, a OMS criou a *Ordinal Scale for Clinical Improvement* (Escala Ordinal de Melhora Clínica), uma escala de oito pontos (Quadro 1) desenvolvida para avaliar o estado clínico de saúde e medir a gravidade da doença apresentada pelo paciente.

Categorias

1 a 2= Doença leve

3 e 4= Doença moderada

5 a 7= Doença severa

Além das alterações pulmonares e manifestações respiratórias, outros fatores têm sido utilizados para determinar gravidade em pacientes com COVID-19, entre eles estão os índices inflamatórios.

COVID-19 *associated hyperinflammatory syndrome* (cHIS), traduzido como Síndrome hiperinflamatória associada a COVID-19, foi criada para definir estado hiperinflamatório único observado em COVID-19 (Figura 1). Utilizando a comparação das principais características fisiológicas e laboratoriais das síndromes hiperinflamatórias com e sem relação com a COVID-19, foram identificadas seis categorias clínicas (febre, ativação de macrófagos, disfunção hematológica, inflamação hepática, coagulopatia e citocinemia) comuns às síndromes hiperinflamatórias COVID-19 e não-COVID-19. Os autores identificaram limiares de biomarcadores laboratoriais associados a doença crítica, síndrome da angústia respiratória aguda ou morte em coortes de pacientes com COVID-19 para cada uma das seis categorias. Com essas informações foi desenvolvida uma escala clínica

aditiva de sete categorias (cHIS 0 – cHIS 6), onde quanto maior a pontuação, maior a presença e a gravidade da cHIS (WEBB et al., 2020).

Quadro 1. Escala Ordinal de Melhora Clínica (adaptada de Organização Mundial da Saúde, 2020)

Estado do paciente	Descrição	Escore
Não afetado	Sem evidências clínicas ou viral de infecção	0
Ambulatorial	Sem limitação das atividades	1
	Limitação das atividades	2
Hospitalizado Doença moderada	Hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar	3
	Hospitalizado, com necessidade de oxigenoterapia de baixo fluxo	4
Hospitalizado Doença severa	Hospitalizado, com necessidade de oxigênio de alto fluxo ou VNI	5
	Hospitalizado, em uso de VM	6
	Hospitalizado, em uso de VM e suporte avançado de órgãos	7
Óbito	Óbito	8

Outros biomarcadores inflamatórios com o *systemic immune-inflammation index* (SII), *neutrophil / lymphocyte ratio* (NLR) e o *monocyte/lymphocyte ratio* (MLR), podem ser utilizados na COVID-19, são de baixo custo, adequados para análises de

rotina clínica e marcadores reprodutíveis da resposta inflamatória sistêmica (BALTA et al., 2013).

1.7 Justificativa

Embora o sistema respiratório seja o mais comprometido pelo SARS-CoV-2, alguns pacientes podem apresentar outros sintomas sistêmicos, tais como distúrbios neurológicos, gastrointestinais e musculoesqueléticos (DISSER et al., 2020; PITSCHIEDER et al., 2020; ABOUD et al., 2020; DUONG et al., 2020; FILATOV et al., 2020; VIRHAMMAR et al., 2020). Essas disfunções e todo o contexto ambiental e pessoal podem interferir na funcionalidade desses pacientes.

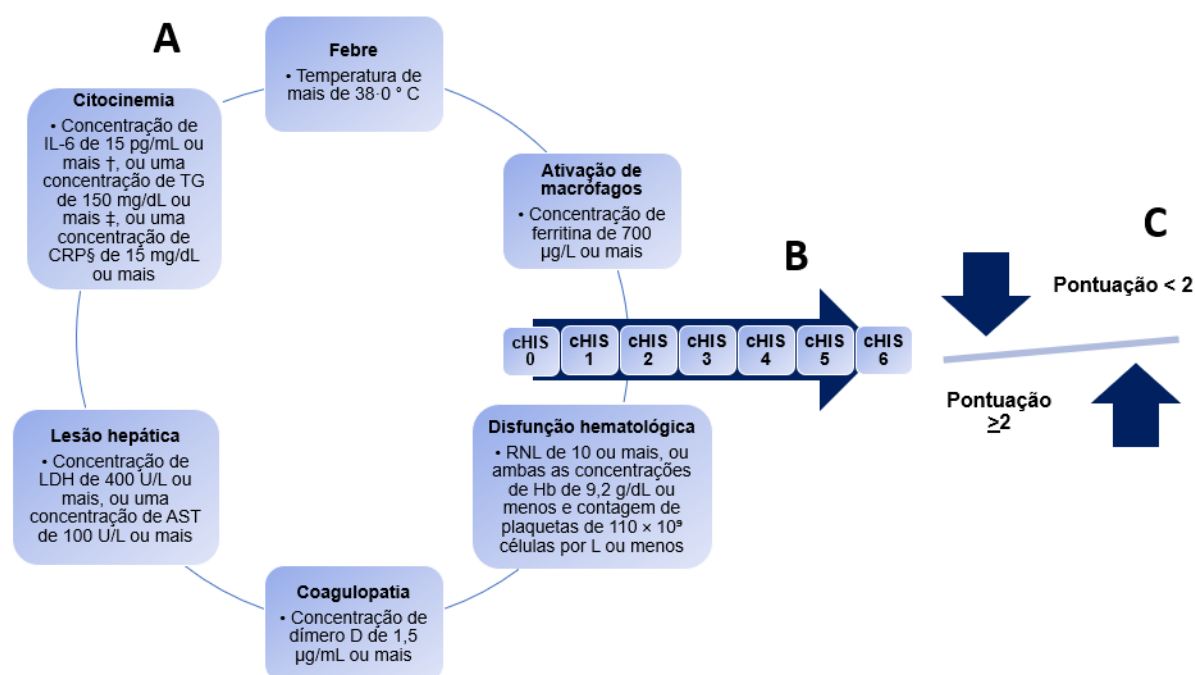


Figura 1 – Esquema de classificação da escala cHIS. (A) seis categorias fisiológicas com seus respectivos limiares de biomarcadores laboratoriais; (B) escala aditiva com sete categorias, sinaliza a quantidade de categoria fisiológica alterada; (C) pontuação de corte que determina o quanto grave o paciente foi classificado (< 2 = menor gravidade, ≥ 2 = maior gravidade). Abreviações: : **RNL**: razão de neutrófilos para linfócitos; **Hb**: hemoglobina; **LDH**: lactato desidrogenase; **AST**: aspartato aminotransferase; **IL-6**: interleucina-6; **TG**: triglicerídeos; **CRP**: proteína C reativa.; °C – Grau Celsius; µg/L – Micrograma por litro; L – Litro; g/dL – Grama por decilitro; µg/mL – Micrograma por mililitro; U/L – Microlitro; pg/mL – Picograma por mililitro; mg/dL – Miligrama por decilitro

A funcionalidade está relacionada ao potencial de desempenhar as atividades de vida diária e realização de determinados atos sem necessidade de ajuda (KAWASAKI e DIOGO, 2007; DANTAS et al., 2012). Estes por sua vez, são imprescindíveis para proporcionar uma melhor qualidade de vida e independência na comunidade. Nesse contexto, o estudo a respeito das manifestações funcionais em pacientes com COVID-19, vem se ampliando e se destacando no cenário atual. A caracterização da funcionalidade desses pacientes pode auxiliar os fisioterapeutas na tomada de decisão clínica para o enfrentamento da COVID-19, otimizando a evolução dos pacientes e, com isso, proporcionando maior independência e qualidade de vida.

1.5.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Considerando a importância da funcionalidade para execução das atividades de vida diária, e sendo um dos fatores determinantes para independência pessoal, o presente estudo se propõe caracterizar a funcionalidade de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, visando identificar as principais consequências motoras em pacientes com COVID-19. Com isso, direcionar tanto a avaliação quanto a intervenção, gerando menos gastos e aumento a efetividade na reabilitação.

1.5.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde¹

Com a intenção de identificar as principais alterações motoras de pacientes com COVID-19, afim de direcionar a melhor intervenção, o presente estudo está em conformidade com a Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde (APPMS), que tem como objetivo, alinhar as prioridades na área de saúde direcionando os recursos disponíveis para investimentos que possam atender as necessidades de saúde pública, especificamente o 6º eixo das prioridades que trata das doenças transmissíveis (BRASIL, 2018).

¹ https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf

1.5.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável²

O presente estudo está de acordo com Agenda 2030 para o desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas, em que tem como um dos compromissos assumidos pelos chefes de estados, uma maior representatividade, especificamente o objetivo de desenvolvimento sustentável 3.d (ODS 3), que assegura uma vida saudável e promove o bem-estar para todas e todos, em todas as idades (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015).

1.6 Objetivos

1.6.1 Geral

Caracterizar a funcionalidade de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados em unidade semi-intensiva.

1.6.2 Específicos

1. Descrever o equilíbrio dinâmico de pacientes internados com COVID-19 através do deslocamento mensurado pelo Teste de Alcance Funcional (TAF) e comparar com dados normativos na literatura;
2. Descrever o nível de independência dos pacientes internados com COVID-19, através da pontuação das atividades propostas na escala Escala de Estado Funcional em UTI (*Functional Status Score for the ICU – FSS-ICU*);
3. Descrever a marcha e de tarefas de transição postural em pacientes com COVID-19 através de parâmetros temporais e espaciais (i.e. duração da transição postural, comprimento e velocidade do passo);
4. Investigar a associação entre os parâmetros de avaliação da capacidade funcional com o índice de inflamação sistêmico e o grau de severidade dos pacientes com COVID-19.

² <https://odsbrasil.gov.br/objetivo/objetivo?n=3>

1.7 Hipóteses

Espera-se caracterizar a funcionalidade de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados em unidade semi-intensiva como descrita através das hipóteses alternativas abaixo:

H1: há diferença do equilíbrio dinâmico de pacientes internados com COVID-19, com menores deslocamentos no TAF em relação a dados normativos na literatura;

H1: pacientes internados com COVID-19 não são classificados com a pontuação máxima da escala FSS-ICU;

H1: em relação a dados normativos da literatura, pacientes internados com COVID-19 apresentam maior duração para realizar tarefas de transição postural e menor comprimento e velocidade do passo durante a marcha;

H1: pacientes com maior declínio da capacidade funcional apresentam maior grau de severidade e inflamação sistêmica.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Este protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) via Plataforma Brasil (<https://plataformabrasil.saude.gov.br>) antes da execução do estudo, sendo aprovado com número 4.156.081 em consonância com a resolução 466/2012³ (ANEXO 1). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice 1) após terem sido informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado.

2.2 Delineamento do estudo

Este projeto tem um delineamento transversal e faz parte de um estudo randomizado controlado conduzido no Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR) que tem como objetivo verificar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos acometidos pela COVID-19 internados fora de unidade de tratamento intensivo.

³ <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

2.2.1 Local de realização do estudo

A coleta de dados foi realizada no Hospital Quinta D'OR – Rede D'OR São Luiz (Rio de Janeiro, Brasil).

2.3 Amostra

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Os participantes serão recrutados na Unidade Semi-Intensiva do Hospital Quinta D'OR – Rede D'OR São Luiz (Rio de Janeiro, Brasil).

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Ambos os sexos, com idade compreendida entre 18-80 anos;
2. Presença ou suspeita de infecção por SARS-CoV-2 como principal motivo de internação;
3. Infecção por SARS-CoV-2 confirmada, com tempo mínimo de 7 dias após o diagnóstico inicial;
4. Capacidade de compreender e executar o protocolo proposto;
5. Sinais vitais (temperatura < 37°C; Frequência Respiratória (FR) entre 12 e 24 irpm; Pressão Arterial (PA) entre menor valor, 90 x 60mmHg e maior valor 140 x 90 mmHg).

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Dispneia ou sinais de esforço respiratório;
2. $SpO_2 \leq 90\%$;
3. Instabilidade hemodinâmica;
4. Trombose venosa profunda;
5. Hemorragia ativa;
6. Doenças reumatológicas ou neurológicas concomitantes ou prévias;
7. Doenças psiquiátricas graves (esquizofrenia, Transtorno Bipolar, deficiência intelectual);
8. Diagnóstico confirmado de um patógeno não relacionado aos objetivos deste estudo ou com provável infecção concomitante por outro patógeno relevante;
9. Recusa pelo participante da assinatura do TCLE.

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Participantes

Inicialmente, serão selecionados pacientes de acordo com os critérios de elegibilidade através de uma busca de dados nos prontuários e pela indicação da equipe de profissionais de saúde atuante no setor envolvido. Sessenta de 234 pacientes foram selecionados para o estudo, os quais foram contatados pessoalmente e esclarecidos a respeito dos objetivos do estudo. Os voluntários que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice

1). Esse estudo protege os direitos do paciente e adere às Boas Práticas Clínicas (ADENDO INTEGRADO AO ICH E6(R1):: GUIA DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS; E6(R2), [s.d.]) e aos princípios éticos da Declaração de Helsinque.

2.4.2 Avaliação clínica

Após o consentimento do paciente serão verificados os sinais vitais e coletados dados sociodemográficos e clínicos através de uma anamnese. Posteriormente, foram acoplados sensores inerciais (acelerômetros) em três pontos anatômicos previamente estabelecidos, e os participantes realizaram os seguintes instrumentos de avaliação: Escala de Estado Funcional em UTI (*Functional Status Score for the ICU – FSS-ICU*) e Teste De Alcance Funcional (Functional Reach Test).

2.4.2.1 Avaliação da funcionalidade

Escala de Estado Funcional em UTI (*Functional Status Score for the ICU – FSS-ICU*).

Escala já foi traduzida para diversos idiomas, inclusive o português (SILVA et al., 2017). Os pacientes foram solicitados a realizar as seguintes tarefas funcionais: rolar da posição decúbito dorsal para decúbito lateral, transferência da posição decúbito dorsal para sentada, transferência da posição sentado para posição de pé, sentar à beira da cama (leito) e andar. A distância da tarefa de andar precisou ser reduzida uma vez que o paciente não poderia sair do quarto devido ao isolamento. Portanto, foi utilizada a maior distância possível dentro do quarto para que o paciente

realizasse a tarefa de andar. Cada tarefa foi avaliada usando uma escala ordinal de oito pontos variando de 0 (incapaz de realizar) a 7 (independência completa) (Figura 2). A pontuação total varia de 0 a 35, com pontuações mais altas indicando melhor funcionamento físico. Se uma ou mais tarefas não pudessem ser realizadas por qualquer outro motivo que não fosse fraqueza, foi utilizado o seguinte método para pontuação: (i) Se uma ou duas tarefas não foram realizadas, foi utilizada a pontuação média dos itens concluídos restantes para pontuar 1 ou 2 tarefas ausentes. (ii) Se mais de duas tarefas não foram realizadas, apenas as tarefas concluídas foram pontuadas e a pontuação total não pode ser calculada. A pontuação do FSS-ICU foi baseada em apenas um avaliador supervisionando ou auxiliando fisicamente o paciente em cada tarefa, salvo alguma contraindicação (na tarefa de deambulação), onde a pontuação permite dois avaliadores. Importante salientar que a pontuação foi baseada no que foi realizado na sessão onde o teste ocorre, não o que o avaliador presenciou ou na conclusão do paciente no passado ou antecipou que o paciente deveria ser capaz de realizar.

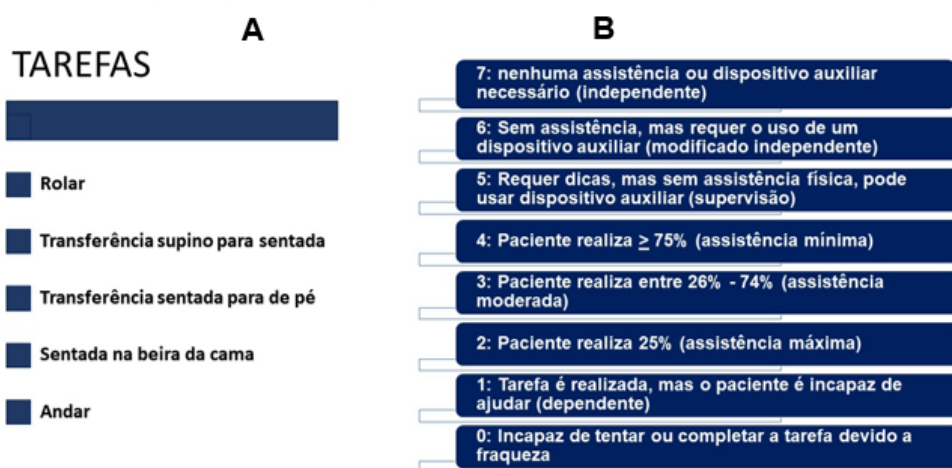


Figura 2 –Tarefas e classificação da FSS-ICU. (A) cinco atividades propostas avaliadas; **(B)** classificação de 8 itens para o desempenho em cada tarefa realizada.

Teste de Alcance Funcional - TAF (*Functional Reach Test - FRT*)

Para execução do TAF, o paciente fica de pé, em flexão de 90° de ombro e com a mão aberta. A partir dessa posição, foi solicitado ao participante que se “estiquesse” o máximo possível para frente, sem tirar os calcanhares do solo ou realizar uma anterversão do quadril. A excursão do braço desde o início até o final foi medida por uma fita métrica. Para aferição foi utilizada a extremidade do terceiro metacarpo como marcação de partida até o alcance máximo.

Sistema de Acelerômetros

Foi realizado uma análise dos componentes cinemáticos corporal durante as transições posturais (passar da posição supina para a posição sentada e passar da posição sentada para ficar de pé) presente na escala FSS-ICU e a marcha, através do sistema Trigno™ Wireless EMG System Overview (Delsys, EUA), com dois sensores triaxiais posicionados sobre o tronco (manúbrio do esterno, 2cm abaixo da incisura jugular) e sobre o processo espinhoso de L5 (SASAKI et al., 2016; TROST et al., 2005).

- (I) **Análise da transferência da posição supina para sentada:** para a análise dessa tarefa foi utilizado o sinal coletado no eixo vertical do acelerômetro posicionado no manúbrio do esterno. A variável avaliada foi o tempo de execução da tarefa medido em segundos (Figura 3). Para a distinção entre a postura deitada e sentada foi considerado a orientação do acelerômetro em relação à direção da aceleração gravitacional. Na posição deitada, o eixo vertical do acelerômetro mede quase zero g, enquanto na posição sentada e em pé o valor é de

aproximadamente 1 g (NAJAFI et al., 2003). Os instantes correspondentes ao início e o término da tarefa foram identificados através da primeira derivada do sinal de aceleração filtrado com um filtro passa-baixo Butterworth de segunda ordem (frequência de corte: 10Hz).

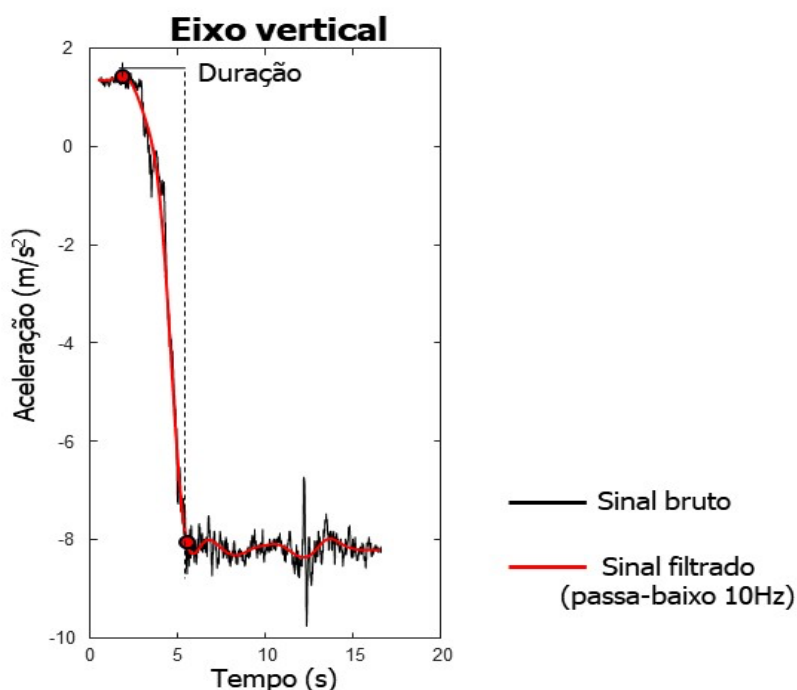


FIGURA 3 - Sinal captado pelo acelerômetro na transferência da posição supina para sentada. Os círculos vermelhos identificam os instantes de tempo correspondendo ao início e fim da tarefa.

- (II) **Análise da transferência de sentada para de pé:** para a análise dessa tarefa (Imagem 1) também foi utilizado o sinal coletado no eixo vertical do acelerômetro posicionado no manúbrio do esterno. A variável avaliada foi o tempo de execução da tarefa medido em segundos (Figura 4). Os instantes correspondentes ao início e o término da tarefa foram identificados através da primeira derivada do sinal de aceleração filtrado

com um filtro passa-baixo Butterworth de segunda ordem (frequência de corte: 10Hz).

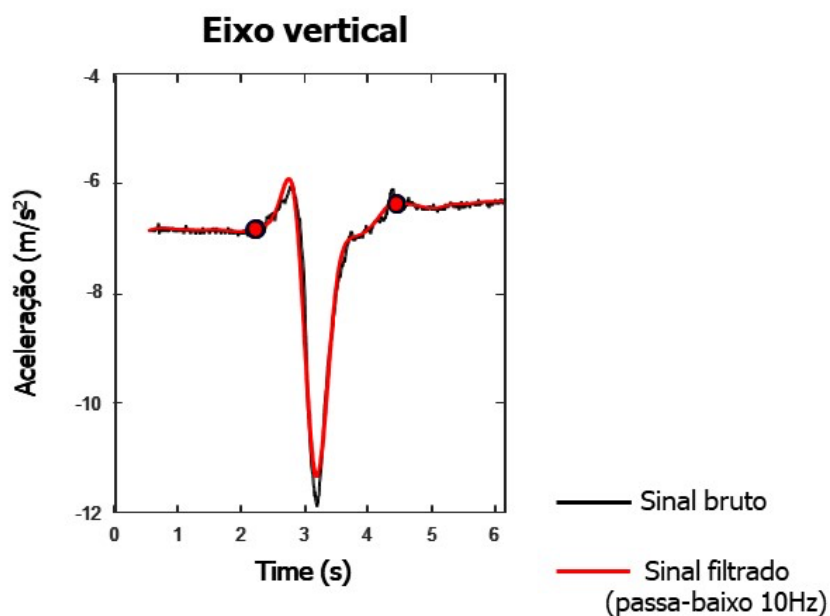


FIGURA 4 - Sinal captado pelo acelerômetro na transferência da postura sentada para de pé. Os círculos vermelhos identificam os instantes de tempo correspondendo ao início e fim da tarefa.

IMAGEM 1 - Transferência da postura sentada para de pé



FONTE: Página do Medcpap no Facebook ¹.

¹ Disponível em: [https://m.facebook.com/Medcpap-](https://m.facebook.com/Medcpap-1007206359463301/photos/?ref=page_internal&mt_nav=0)

[1007206359463301/photos/?ref=page_internal&mt_nav=0](https://m.facebook.com/Medcpap-1007206359463301/photos/?ref=page_internal&mt_nav=0). Acesso em 30 jan. 2022.

- (III) **Análise durante a marcha:** para análise da marcha foram utilizados os sinais coletados pelos acelerômetros posicionados sobre o processo espinhoso de L5. Através do sinal coletado no eixo vertical do sensor, foram computadas as variáveis, comprimento e a velocidade do passo, por meio da identificação automática do contato inicial e contato final de cada membro inferior durante a marcha (Figura 5) (DEL DIN et al., 2014; MCCAMLEY et al., 2012).

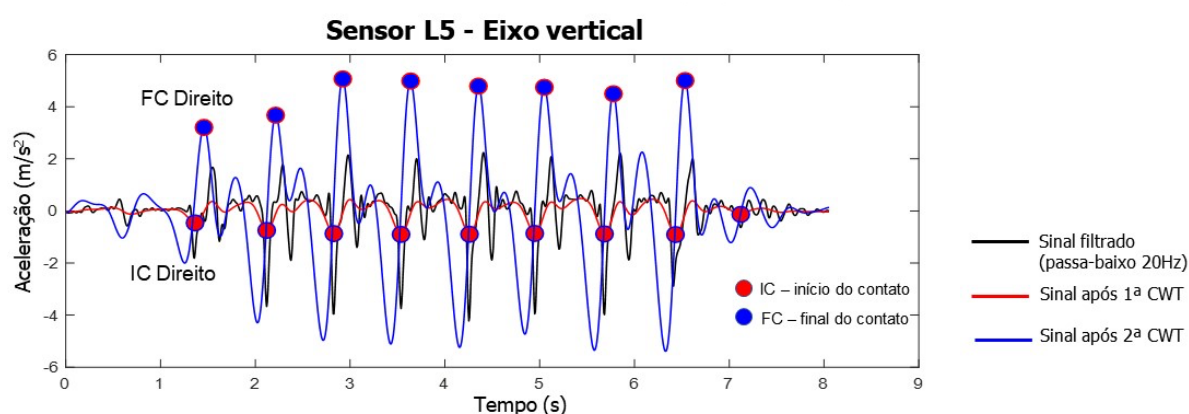


FIGURA 5 - Sinal captado pelo acelerômetro durante a marcha. Círculo vermelho sinaliza o início do contato e o círculo azul o final do contato de cada membro inferior alternadamente. Linha preta corresponde ao sinal filtrado (filtro passa-baixo de 20Hz); linha vermelha corresponde ao sinal após a 1ª CWT; linha azul corresponde ao sinal após a 2ª CWT.

2.4.2.2 Classificação da gravidade e de inflamação

A gravidade da doença foi estabelecida através da *Ordinal Scale for Clinical Improvement* (Escala Ordinal de Melhora Clínica; WHO, 2020). Os dados clínicos

necessários para definição da pontuação foram extraídos de prontuários físicos e eletrônicos. O grau de inflamação foi definido através do COVID-19 *associated hyperinflammatory syndrome* (cHIS). Para o cálculo da pontuação do cHIS foram coletados os seguintes exames laboratoriais entre a data da admissão hospitalar e a data da coleta do presente projeto: ferritina, hemograma (hemoglobina, plaqueta, neutrófilos e linfócitos), D-dímero, desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase, proteína C reativa quantitativa, interleucina-6 e triglicerídeos. Foi considerado para a análise a maior pontuação do cHIS.

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

Caracterização de parâmetros de avaliação da funcionalidade e suas associações com a gravidade e de inflamação em paciente internados pela infecção do vírus SARS-CoV-2.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

O estudo foi realizado com uma amostra de conveniência de 60 pacientes.

2.6.2 Variáveis do estudo

Variáveis de controle: idade.

Variáveis de exposição: parâmetros para avaliação da funcionalidade (pontuação no FSS-ICU, tempo de execução das transições posturais, distância de alcance funcional, comprimento e a velocidade do passo), gravidade da doença, índice de inflamação sistêmico.

2.6.3 Plano de análise estatística

Os dados obtidos a partir dos instrumentos de avaliação foram digitados em planilha eletrônica (Excel) e avaliados em termos de normalidade com o Teste de Shapiro-Wilk. Estatísticas descritivas foram utilizadas para analisar os dados demográficos e clínicos (tempo de internação, duração dos sintomas, sinais vitais, comorbidades, sintomas respiratórios e neurológicos na internação). Os dados das variáveis contínuas foram expressos em média $\pm$ desvio padrão. Os dados da avaliação funcional (pontuação FSS-UCI, distância do TAF, duração das transferências posturais e parâmetros da marcha) foram expressos em mediana (intervalo interquartil). Para a análise intragrupo, foi realizado o teste de correlação de Spearman para investigar possíveis relações entre as pontuações do cHIS e da Escala Ordinal de Melhora Clínica com o tempo de execução das tarefas de transferências postural, os parâmetros da marcha (cadência, velocidade e comprimento do passo), a pontuação total da FSS-UCI e a distância da TAF. A análise estatística foi realizada

no software JASP versão 0.11.0.0 (The JASP Team 2020, Holanda). O nível de significância estatística estabelecida foi $p < 0,05$.

2.6.4 Disponibilidade e acesso aos dados

As identidades dos pacientes foram protegidas e suas informações mantidas em segurança. A Lista de Participantes (registro de inclusão) será mantida localmente no Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR) e não deve ser transferida para nenhum outro local. Foram incluídos o nome do paciente, a data de nascimento e o número de identificação exclusivo do voluntário. Os dados subsequentes serão identificados tão somente pelo número exclusivo do estudo do paciente. O registro da inclusão e os dados do estudo serão armazenados separadamente. Os registros mantidos não incluirão quaisquer informações que permitam a identificação dos pacientes.

2.7 Resultados esperados

Espera-se encontrar associação estatisticamente significativa entre o nível de comprometimento motor e o índice de severidade e inflamação de pacientes internados com COVID-19.

2.8 Orçamento e apoio financeiro

Este estudo é financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001, pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) (Quadro 2).

Quadro 2: Apoio financeiro.

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
00889834/0001-08	CAPES	Bolsa	prosup@capes.gov.br	(061) 2022-6250
33.654.831/0001-36	CNPq	Bolsa	atendimento@cnpq.br	(061) 3211-4000
30.495.394/0001-67	Faperj	Bolsa	central.atendimento@faperj.br	(021) 2333-2001

Quadro 3: Detalhamento do orçamento.

Identificação do orçamento	Tipo	Valor (R\$)
2 Resmas com 500 folhas A4	Custeio pelo IDOR	R\$ 54,00
2 Pranchetas de plástico	Custeio próprio	R\$ 20,00
4 Litros de álcool 70% líquido	Custeio pelo IDOR	R\$ 44,00
2 Borrifadores para álcool	Custeio próprio	R\$ 20,00
4 Canetas	Custeio próprio	R\$ 4,00
2 Rolos de papel filme de PVC	Custeio pelo IDOR	R\$ 10,00
	Total em R\$	R\$ 152,00

2.9 Cronograma

Quadro 4: Cronograma de execução.

Identificação da etapa	Início (mm/aa)	Término (mm/aa)
Início do curso e elaboração do projeto	Junho/2020	Julho/2020
Submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa	Julho/2020	Agosto/2020
Treinamento dos métodos	Agosto/2020	Setembro/2020
Estudo-piloto	Setembro/2020	Outubro/2020
Coleta e tabulação de dados	Outubro/2020	Junho/2021
Análise dos dados	Fevereiro/2021	Novembro/2021
Elaboração do manuscrito(s)	Novembro/2021	Fevereiro/2022
Redação final do trabalho de conclusão	Novembro/2021	Março/2022
Exame de defesa	Abril /2022	Abril /2022
Alterações orientadas pela banca examinadora	Abril /2022	Abril /2022
Submissão do manuscrito(s)	Maio/2022	Maio/2022
Entrega da versão final do trabalho de conclusão	Abril /2022	Abril /2022

Referências

2019-NCOV OUTBREAK IS AN EMERGENCY OF INTERNATIONAL CONCERN. **World Health Organization**. Available <http://www.euro.who.int/en/health-topics/healthemergencies/international-health-regulations/news/news/2020/2/2019-ncovoutbreak-is-an-emergency-of-international-concern> (accessed 27 May 2020).

WHO R&D BLUEPRINT NOVEL CORONAVIRUS COVID-19 THERAPEUTIC TRIAL SYNOPSIS. **World Health Organization** 2020. Available https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf

ABBOUD, H.; ABBOUD, F.Z.; KHARBOUCH, H.; ARKHA, Y.; EL ABBADI, N.; EL OUAHABI, A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. **World Neurosurg.** v. 140, p. 49-53, 2020.

ABDENNOUR, L.; ZEGHAL, C.; DEME, M.; PUYBASSET, L. Interaction brain-lungs. **Ann. Fr. Anesth. Reanim.** v.31, n. 6, p. 101–107, 2012.

AHMED, M.U.; HANIF, M.; ALI, M.J.; HAIDER, M.A.; KHERANI, D.; MEMON, G.M.; KARIM, A.H.; SATTAR, A. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. **Front Neurol.** v. 11, p. 518, 2020.

ALRUBAYE, R.; CHOUDHURY, H. Severe Rhabdomyolysis in a 35-Year-old Woman with COVID-19 due to SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. **Am. J. Case Rep.** 21, 2020.

AUBIGNAT, M.; GODEFROY, O. COVID-19 and ischemic stroke: Should we systematically look for lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies? **Rev. Neurol.** v. 176, p. 505–506, 2020.

BAIG, A.; KHALEEQ, A.; ALI, U.; et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. **ACS Neurosci.** v. 11, n. 7, p. 995-998, 2020.

BAIG, A.M. Emerging insights for better delivery of chemicals and stem cells to the brain. **ACS Chem Neurosci.** v. 8, p. 1119–1121, 2017.

BALTA, S.; DEMIRKOL, S.; UNLU, M.; ARSLAN, Z.; CELIK, T. Neutrophil to lymphocyte ratio may be predicted of mortality in all conditions. **Br. J. Cancer**, v. 109, p. 3125–3126, 2013.

BARRANTES, F.J. Central Nervous System Targets and Routes for SARS-CoV-2: Current Views and New Hypotheses. **ACS Chem. Neurosci.** v. 11, p. 2793–2803, 2020.

BELVIS, R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. **Headache**. v.60, p. 1422–1426, 2020.

BENGER, M.; WILLIAMS, O.; SIDDIQUI, J.; SZTRIHA, L. Intracerebral hemorrhage, and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. **Brain Behav Immun**. p. 88:940-944, 2020.

BLOOMFIELD, S. *Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest.* **Med. Sci. Sports Exerc**. v. 29, p. 197–206, 1997.

BOHMWALD, K.; GÁLVEZ, N.M.S.; RÍOS, M.; KALERGIS, A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. **Front Cell Neurosci**. v. 12, p. 386, 2018.

BOLAY, H.; GUL, A.; BAYKAN, B. COVID-19 is a Real Headache! **Headache**. v. 60, p. 1415–1421, 2020.

BORGES, V.M.; OLIVEIRA, L.R.C.; PEIXOTO, E.; CARVALHO, N.A.A. Fisioterapia motora em pacientes adultos em terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**. V. 21, n. 4, p. 446-52, 2009.

BOURGONJE, A.R.; ABDULLE, A.E.; TIMENS, W.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **J Pathol**. v. 251, p. 228-48, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. E I. E. D. DE C. E T. **Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde** Brasília, 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf

BRUGGEMANN, R.; GIETEMA, H.; JALLAH, B.; TEN CATE, H.; STEHOUWER, C.; SPAETGENS, B. Arterial and venous thromboembolic disease in a patient with COVID-19: A case report. **Thromb. Res**. v. 191, p. 153–155, 2020.

BRUN, G.; HAK, J.F.; COZE, S.; KAPHAN, E.; CARVELLI, J.; GIRARD, N.; STELLMANN, J.P. COVID-19-White matter, and globus pallidum lesions: Demyelination or small-vessel vasculitis? **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**. v. 7, n. 4, 2020.

BUTT, I.; SAWLANI, V.; GEBERHIWOT, T. Prolonged confusional state as the first manifestation of COVID-19. **Ann. Clin. Transl. Neurol**. v. 7, p. 1450–1452, 2020.

CAIN, M.D.; SALIMI, H.; DIAMOND, M.S.; KLEIN, R.S. Mechanisms of pathogen invasion into the central nervous system. **Neuron**. v. 103, p. 771–783, 2019.

CAMPIGLIO, L.; PRIORI, A. Neurological symptoms in acute COVID-19 infected patients: A survey among Italian physicians. **PLoS ONE**, v.15, 2020.

CAPELLI, C.; ANTONUTTO, G.; KENFACK, M.A.; CAUTERO, M.; LADOR, F.; MOIA, C.; TAM, E.; FERRETTI, G. Factors determining the time course of VO₂(max) decay during bedrest: Implications for VO₂(max) limitation. **Eur. J. Appl. Physiol.** v. 98, p. 152–160, 2006.

CHEN, C.; ZHANG, X.R.; JU, Z.Y.; HE, W.F. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. **Zhonghua Shao Shang Za Zhi.** v. 36, p. 005, 2020.

CHEN, K.Y.; BASSETT, D.R. The technology of accelerometry-based activity monitors: current and future. **Med Sci Sports Exerc.** v. 37, p. 490-500, 2005.

CHEN, R.; WANG, K.; YU, J.; CHEN, Z.; WEN, C.; XU, Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. **Neuroscience.** 2020.

CHEN, Z.M.; FU, J.F.; SHU, Q.; et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus [e-pub ahead of print]. **World J Pediatr.** accessed February 5, 2020.

COOPER, K.W.; BRANN, D.H.; FARRUGGIA, M.C.; BHUTANI, S.; PELLEGRINO, R.; TSUKAHARA, T.; WEINREB, C.; JOSEPH, P.V.; LARSON, E.D.; PARMA, V.; et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. **Neuron.** v. 107, p. 219–233, 2020.

DANTAS, C.M.; SILVA, P.F.S.; SIQUEIRA, F.H.T.; PINTO, R.M.F.; MATIAS, S.; MACIEL, C. Influência da mobilização precoce na força muscular periférica e respiratória em pacientes críticos. **Rev Bras Ter Intensiva.** V. 24, n. 2, p. 173-8, 2012.

DEL DIN, S.; BERTOLDO, A.; SAWACHA, Z.; JONSDOTTIR, J.; RABUFFETTI, M.; COBELLI, C.; FERRARIN, M. Assessment of biofeedback rehabilitation in post-stroke patients combining fMRI and gait analysis: a case study. **J Neuroeng Rehabil.** v. 9, p. 11:53, 2014.

DELORME, C.; PACCOUD, O.; KAS, A.; HESTERS, A.; BOMBOIS, S.; SHAMBROOK, P.; et al. Intracerebral hemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. **Brain Behav Immun.** v. 88, p. 940-944, 2020.

DESFORGES, M.; LE COUPANEC, A.; DUBEAU, P.; et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? **Viruses,** v. 12, p. 14, 2019.

DISSER, N.P.; DE MICHELI, A.J.; SCHONK, M.M.; KONNARIS, M.A.; PIACENTINI, A.N.; EDON, D.L.; TORESDAHL, B.G.; RODEO, S.A.; CASEY, E.K.; MENDIAS, C.L. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. **J Bone Joint Surg Am.** v. 102, n. 14, p. 1197-1204, 2020.

DOCHERTY, A.B.; HARRISON, E.M.; GREEN, C.A.; et al. ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ**. 2020.

DONG, Y.; MO, X.; HU, Y.; et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. **Pediatrics**, v. 145, 2020.

DOUGHTY, C.T.; AMATO, A.A. Toxic myopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. v. 25, p. 1712-31, 2019.

DUNCAN, P.W.; et al. Functional reach: predictive validity in a sample of elderly male veterans. **J Gerontol**. v. 47, n. 93, 1992.

DUNCAN, P.W.; WEINER, D.K.; CHADLER, J.; STUDENSKE, S. Functional reach: A new clinical measure of balance. **J Gerontol**, v. 45, p. 192, 1990.

DUONG, L.; XU, P.; LIU, A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. **Brain Behav. Immun**. v. 87, p. 33, 2020.

FILATOV, A.; SHARMA, P.; HINDI, F.; ESPINOSA, P.S. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. **Cureus**. v. 12, n. 7352, 2020.

FOTUHI, M.; MIAN, A.; MEYSAMI, S.; et al. Neurobiology of COVID-19. **J Alzheimers Dis**. v. 76, p. 3-19, 2020.

GARG, S.; KIM, L.; WHITAKER, M.; et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. v. 69, n. 15, p. 458-464, 2020.

GHEBLAWI, M.; WANG, K.; VIVEIROS, A.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. **Circ Res**. P. 126:10, 2020.

GONZALEZ-SCARANO, F.; TYLER, K.L. Molecular pathogenesis of neurotropic viral infections. **Ann. Neurol**. v. 22, p. 565–574, 1987.

GRASSELLI, G.; ZANGRILLO, A.; ZANELLA, A.; et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, **Italy.JAMA**. v. 323, n. 16, p 1574-1581, 2020.

GUAN, W.J.; NI, Z.Y.; HU, Y.; et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N Engl J Med**. v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GUO, Y.R.; CAO, Q.D.; HONG, Z.S.; TAN, Y.Y.; CHEN, S.D.; JIN, H.J.; et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. **Mil. Med. Res.** v.7, n. 1, p. 11, 2020.

HARAPAN, B.N.; YOO, H.J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). **J. Neurol.** 2021.

HE, Y.C.; CHEN, F. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. **Emerg. Infect. Dis.** v. 26, p. 2297–2298, 2020.

HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, F.; SANDOVAL VALENCIA, H.; BARBELLA-APONTE, R.A.; et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. **Brain.** v. 143, n. 10, p. 3089-3103, 2020.

HILTON-JONES, D. Statin-related myopathies. **Pract Neurol.** v. 18, p. 97-105, 2018.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet.** v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020

HUANG, M.; CHAN, K.S.; ZANNI, J.M.; PARRY, S.M.; NETO, S.G.; NETO, J.A.; DA SILVA, V.Z.; KHO, M.E.; NEEDHAM, D.M. Functional Status Score for the ICU: An International Clinimetric Analysis of Validity, Responsiveness, and Minimal Important Difference. **Crit Care Med.** V. 44, n. 12, p. 1155-1164, 2016.

INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR MANAGEMENT OF PATIENTS, **CDC guidelines.** Updated. May 20, 2020. Available [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html) management- patients.html (accessed 29 May 2020).

JANSSEN, L.; ALLARD, N.A.E.; SARIS, C.G.J.; et al. Muscle toxicity of drugs: when drugs turn physiology into pathophysiology. **Physiol Ver.** v. 100, p. 633-72, 2020.

JIN, M.; TONG, Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. **Emerg. Infect. Dis.** v. 26, p. 1618–1620, 2020.

KABBANI, N.; OLDS, J.L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. **Mol Pharmacol.** v. 97, p. 351–353, 2020.

KARADAS, O.; OZTURK, B.; SONKAYA, A.R. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. **Neurol. Sci.** v. 41, p. 1991–1995, 2020.

KAWASAKI, K.; DIOGO, M.J.D.E. Variação da independência funcional em idosos hospitalizados relacionada a variáveis sociais e de saúde. **Acta Fisiatr.** v. 14, n. 3, p. 164-9, 2007.

KEYHAN, S.O.; FALLAHI, H.R.; CHESHMI, B. Dysosmia, and dysgeusia due to the 2019 Novel Coronavirus; a hypothesis that needs further investigation. **Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.** V. 42, p. 9, 2020.

KIEKENS, C.; BOLDRINI, P.; ANDREOLI, A.; AVESANI, R.; et al. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. **Eur. J. Phys. Rehabil. Med.** v. 56, 2020.

KLOK, F.A.; BOON, G.J.A.M.; BARCO, S.; ENDRES, M.; GEELHOED, J.J.M.; KNAUSS, S.; REZEK, S.A.; SPRUIT, M.A.; VEHRERESCHILD, J.; SIEGERINK, B. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. **Eur Respir J.** v. 56, n. 1, p. 2001494, 2020.

KULICK-SOPER, C.V.; MCKEE, J.L.; WOLF, R.L.; MOHAN, S.; STEIN, J.M.; et al. Pearls & Oysters: Bilateral globus pallidus lesions in a patient with COVID-19. **Neurology.** v. 95, n. 10, p. 454-457, 2020.

LAUER, S.A.; GRANTZ, K.H.; BI, Q.; et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. **Ann Intern Med.** v.172, n. 9, p. 577- 582, 2020.

LI, Y.C.; BAI, W.Z.; HASHIKAWA, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **J Med Virol.** v. 92, p. 552–5, 2020.

LIU, J.; ZHENG, X.; TONG, Q.; et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. **J Med Virol.** p. 491–4, 2020.

MADIA, F.; MERICO, B.; PRIMIANO, G.; CUTULI, S.L.; DE PASCALE, G.; SERVIDEI, S. Acute myopathic quadriplegia in patients with COVID-19 in the intensive care unit. **Neurology,** v. 95, p. 492–494, 2020.

MANN, G.C.; et al. Functional reach and single-leg stance in patients with peripheral vestibular disorders. **J Vestib Res.** V. 6, p. 343, 1996.

MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; HU, Y.; CHEN, S.; HE, Q.; CHANG, J.; HONG, C.; ZHOU, Y.; WANG, D.; MIAO, X.; LI, Y.; HU, B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol.** v. 77, n. 6, p. 683–690, 2020.

MAO, R.; QIU, Y.; HE, J.S.; et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Gastroenterol Hepatol.** v. 5, n. 7, p. 667-678, 2020.

MAY A. Hints on Diagnosing and Treating Headache. **Dtsch Arztebl Int.** v. 115, n. 17, p. 299-308, 2018.

MCCAMLEY, J.; DONATI, M.; GRIMPAMPI, E.; MAZZÀ, C. An enhanced estimate of initial contact and final contact instants of time using lower trunk inertial sensor data. **Gait Posture**. v. 36, n. 2, p. 316-8, 2012.

MCGAVERN, D.B.; KANG, S.S. Illuminating viral infections in the nervous system. **Nat. Rev. Immunol.** v. 11, p. 318–329, 2011.

MEDCALF, R.L.; KERAGALA, C.B.; MYLES, P.S. Fibrinolysis, and COVID-19: A plasmin paradox. **J. Thromb. Haemost.** v. 18, p. 2118–2122, 2020.

MUUS, C.; LUECKEN, M.D.; ERASLAN, G.; et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. **Bioinformatics**, 2020.

NAJAFI, B.; AMINIAN, K.; PARASCHIV-IONESCU, A.; LOEW, F.; BÜLA, C.J.; ROBERT P. Ambulatory system for human motion analysis using a kinematic sensor: monitoring of daily physical activity in the elderly. **IEEE Trans Biomed Eng.** v. 50, n. 6, p. 711-23, 2003.

NASIRI, M.J.; HADDADI, S.; TAHVILDARI, A.; FARSI, Y.; et al. COVID-19 clinical characteristics, and sex-specific risk of mortality: Systematic Review and Meta-analysis. **Front. Med.** v.7, p. 459, 2020.

NGUYEN, T.P.; TAYLOR, R.S. Guillain Barre Syndrome. In StatPearls; StatPearls Publishing: **Treasure Island**, FL, USA, 2021.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, O. **Transformando Nosso Mundo : A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável**. 2015Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/agenda2030/>

PALASCA, O.; SANTOS, A.; STOLTE, C.; GORODKIN, J.; JENSEN, L.J. (2018) TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression. **Database (Oxford)**, bay028, 2018.

PARRY, S.M.; PUTHUCHEARY, Z.A. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. **Extrem. Physiol. Med.** v. 4, p. 16, 2015.

PATERSON, R.W.; BROWN, R.L.; BENJAMIN, L.; NORTLEY, R.; et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological, and laboratory findings. **Brain**. v. 143, n. 10, p. 3104-3120, 2020.

PENNISI, M.; LANZA, G.; FALZONE, L.; FISICARO, F.; FERRI, R.; BELLA, R. SARS-CoV-2, and the Nervous System: From Clinical Features to Molecular Mechanisms. **Int. J. Mol. Sci.** v. 21, p. 5475, 2020.

PHILLIPS, S.M.; DICKERSON, R.N.; MOORE, F.A.; PADDON-JONES, D.; WEIJS, P.J.M. Protein Turnover and Metabolism in the Elderly Intensive Care Unit Patient. **Nutr. Clin. Pr. O_. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.** v. 32, p. 112S–120S, 2017.

PITSCHIEDER, L.; KAROLYI, M.; BURKERT, F.R.; HELBOK, R.; WANSCHITZ, J.V.; HORLINGS, C.; PAWELKA, E.; OMID, S.; TRAUGOTT, M.; SEITZ, T.; et al. Muscle involvement in SARS-CoV-2 infection. **Eur. J. Neurol.** 2020.

PONS, S.; FODIL, S.; AZOULAY, E.; ZAFRANI, L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. **Crit. Care.** v. 24, p. 353, 2020.

POYIADJI, N.; SHAHIN, G.; NOUJAIM, D.; STONE, M.; PATEL, S.; GRIFFITH, B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. **Radiology.** v. 296, p. 119–120, 2020.

RAHIMI, K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: An overview of the reports. **Neurol. Sci.** v. 41, p. 3149–3156, 2020.

REMY, K.E.; MAZER, M.; STRIKER, D.A.; ELLEBEDY, A.H.; WALTON, A.H.; UNSINGER, J.; BLOOD, T.M.; MUDD, P.A.; YI, D.J.; MANNION, D.A.; et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. **JCI Insight.** v. 5, 2020.

REPORT OF THE WHO-CHINA JOINT MISSION ON CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19). **World Health Organization.** 28 February 2020. Available [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(COVID-19)) (accessed 28 May 2020).

RIUZZI, F.; SORCI, G.; SAGHEDDU, R.; CHIAPPALUPI, S.; SALVADORI, L.; DONATO, R. RAGE in the pathophysiology of skeletal muscle. **J. Cachexia Sarcopenia Muscle.** v. 9, p. 1213–1234, 2018.

ROMERO-SÁNCHEZ, C.M.; DÍAZ-MAROTO, I.; FERNÁNDEZ-DÍAZ, E.; SÁNCHEZ-LARSEN, Á.; et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. **Neurology.** v. 95, n. 8, p. 1060-1070, 2020.

ROSA, M.V, PERRACINI, M.R, RICCI, N.A. Usefulness, assessment and normative data of the Functional Reach Test in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Arch Gerontol Geriatr.** v. 81, p. 149-170, 2019.

SASAKI, J.E.; DA SILVA, K.S.; DA COSTA, B.G.G.; JOHN, D. Measurement of Physical Activity Using Accelerometers. In: Computer-Assisted and Web-Based Innovations in Psychology, Special Education, and Health. 1st ed. **Academic Press;** p. 33–60, 2016.

SCHAKMAN, O.; GILSON, H.; THISSEN, J.-P. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. **J. Endocrinol.** v. 197, p. 1–10, 2008.

SCHOEMAN, D.; FIELDING, B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. **Virol J.** (2019) 16:69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0

SCULLEN, T.; KEEN, J.; MATHKOUR, M.; DUMONT, A.S.; KAHN, L. Coronavirus 2019 (COVID-19)-Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience. **World Neurosurg.** v. 141, p. 437–446, 2020.

SHAH, S.; DANDA, D.; KAVADICHANDA, C.; et al. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. **Rheumatol Int.** v. 40, p. 1539-54, 2020.

SHEHATA, G.A.; LORD, K.C.; GRUDZINSKI, M.C.; ELSAYED, M.; ABDELNABY, R.; ELSHABRAWY, H.A. Neurological Complications of COVID-19: Underlying Mechanisms and Management. **Int J Mol Sci.** v. 22, n. 8, p. 4081, 2021.

SILVA, V.Z.M.D.; ARAÚJO, J.A; CIPRIANO, G.JR.; PINEDO, M.; NEEDHAM, D.M.; ZANNI, J.M.; GUIMARÃES, F.S. Brazilian version of the Functional Status Score for the ICU: translation and cross-cultural adaptation. **Rev Bras Ter Intensiva.** v. 29, n. 1, p. 34-38, 2017.

SITUATION UPDATE WORLDWIDE, AS OF 30 MAY 2020 EPIDEMIOLOGICAL UPDATE. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Available <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (Accessed on 30 May 2020).

SOARES, K.V.; FIGUEIREDO, K.M.O.B.; CALDAS, V.V.A.; GUERRA, R.O. Avaliação quanto à utilização e confiabilidade de instrumentos de medida do equilíbrio corporal em idosos. **Revista Publica.** V. 1, n. 2, p. 78-85, 2005.

SUN, L.; SHEN, L.; FAN, J.; GU, F.; HU, M.; AN, Y.; ZHOU, Q.; FAN, H.; BI, J. Clinical features of patients with coronavirus disease 2019 from a designated hospital in Beijing, China. **J. Med. Virol.** v.92, p. 2055–2066, 2020.

SWANSON, P.A 2ND.; MCGAVERN, D.B. Viral diseases of the central nervous system. **Curr Opin Virol.** v. 11, p. 44–54, 2015.

TANKISI, H.; TANKISI, A.; HARBO, T.; MARKVARDSEN, L.K.; ANDERSEN, H.; PEDERSEN, T.H. Critical illness myopathy as a consequence of Covid-19 infection. **Clin. Neurophysiol.** v. 131, p. 1931–1932, 2020.

TAVAZZI, G.; PELLEGRINI, C.; MAURELLI, M.; BELLATO, M.; SCIUTTI, F.; BOTTAZZI, A.; SEPE, P.A.; RESASCO, T.; CAMPOROTONDO, R.; BRUNO, R.; et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. **Eur. J. Heart Fail.** v. 22, p. 911–915, 2020.

THOMAS, J.I.; LANE, J.V. A pilot study to explore the predictive validity of 4 measures of falls risk in frail elderly patients. **Arch Phys Med Rehabil.** v. 86, n. 8, p. 1636-40, 2005.

THRUSH, A.; ROZEK, M.; DEKERLEGAND, J.L. The clinical utility of the functional status score for the intensive care unit (FSS-ICU) at a long-term acute care hospital: a prospective cohort study. **Phys Ther.** v. 92, n.12, p. 1536-45, 2012.

TROST, S.G.; MCIVER, K.L.; PATE, R.R. Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. **Med Sci Sports Exerc.** v. 37, p. 531–43, 2005.

TSAI, S.T.; LU, M.K.; SAN, S.; TSAI, C.H. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. **Front. Neurol.** v. 11, p. 498, 2020.

TURNER, A.J.; HISCOX, J.A.; HOOPER, N.M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. **Trends Pharmacol Sci.** v. 25, p. 291–4, 2004.

TYMKEW, H.; NORRIS, T.; ARROYO, C.; SCHALLOM, M. The Use of Physical Therapy ICU Assessments to Predict Discharge Home. **Crit Care Med.** v. 48, n. 9, p. 1312-1318, 2020.

VALIYIL, R.; CHRISTOPHER-STINE, L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. **Curr Rheumatol Rep.** v. 12, p. 213-20, 2010.

VIRHAMMAR, J.; KUMLIEN, E.; FALLMAR, D.; FRITHIOF, R.; JACKMANN, S.; SKOLD, M.K.; KADIR, M.; FRICK, J.; LINDEBERG, J.; OLIVERO-REINIUS, H.; et al. Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid. **Neurology**, v. 95, p. 445–449, 2020.

VOLLONO, C.; ROLLO, E.; ROMOZZI, M.; FRISULLO, G.; SERVIDEI, S.; BORGHETTI, A.; CALABRESI, P. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. **Seizure.** v. 78, p. 109–112, 2020.

WAN, S.; YI, Q.; FAN, S.; LV, J.; ZHANG, X.; GUO, L.; et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). **medRxiv**, 2020.

WAN, Y.; SHANG, J.; GRAHAM, R.; BARIC, R.S.; LI, F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. **J Virol.** v. 94, p. e00127–e220, 2020.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA.** v. 323, p. 1061–1069, 2020.

WANG, J.; ZHOU, D.; DAI, Z.; LI, X. Association between the systemic immune-inflammation index and diabetic depression. **Clin. Interv. Aging.** v. 16, p. 97–105, 2021.

WEBB, B.J.; PELTAN, I.D.; JENSEN, P.; HODA, D.; HUNTER, B.; et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. **Lancet Rheumatol.** v. 2, n. 12, p. 754-e763, 2020.

WEINER, D.K.; et al. Does functional reach improve with rehabilitation. **Arch Phys Med Rehab.** V. 74, p. 796, 1993.

WONG, S.H.; LUI, R.N.; SUNG, J.J. Covid-19 and the digestive system. **J Gastroenterol Hepatol.** v.35, p. 744–8, 2020.

World Health Organization. Clinical management of COVID-19: **interim guidance**. [internet publication], 2020.

WRAPP, D.; WANG, N.; CORBETT, K.S.; GOLDSMITH, J.A.; HSIEH, C.L.; ABIONA, O.; et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science.** v. 367, p. 1260–3, 2020.

WU, Y.; XU, X.; CHEN, Z.; DUAN, J.; HASHIMOTO, K.; YANG, L.; LIU, C.; YANG, C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain Behav. Immun.** v.87, p. 18–22, 2020.

XU, P.; SRIRAMULA, S.; LAZARTIGUES, E. ACE2/ANG (1-7)/Mas pathway in the brain: The axis of good. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** v. 300, p. 804–817, 2011.

XU, X.W.; WU, X.X.; JIANG, X.G.; XU, K.J.; YING, L.J.; MA, C.L.; et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. **BMJ.** v. 368, 2020.

XU, Z.; SHI, L.; WANG, Y.; et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respir Med.** v. 8, p. 420–2, 2020.

YANG, P.; WANG, X. COVID-19: a new challenge for human beings. **Cell Mol Immunol.** v. 17, p. 555–557, 2020.

ZANNI, J.M.; KORUPOLU, R.; FAN, E.; PRADHAN, P.; JANJUA, K.; PALMER, J.B.; BROWER, R.G.; NEEDHAM, D.M. Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: an observational pilot project. **J Crit Care.** V. 25, n. 2, p. 254-62, 2010.

ZHANG, J.J.; DONG, X. CAO, Y.Y.; YUAN, Y.D.; YANG, Y.B.; YAN, Y.Q.; et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy.** 2020.

ZHANG, W.; DU, R.H.; LI, B.; et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *v. 9, n. 1, p. 386–9, 2020.*

ZHENG, Y.; MA, Y.; ZHANG, J.; et al. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nat Ver Cardiol.** *v. 17, p. 259–60, 2020.*

ZHOU, H.; LU, S.; CHEN, J.; WEI, N.; WANG, D.; LYU, H.; SHI, C.; HU, S. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. **J. Psychiatr. Res.** *v. 129, p. 98–102, 2020a.*

ZHOU, L.; MA, X.; WANG, W. Inflammation, and coronary heart disease risk in patients with depression in China Mainland: a cross-sectional study. **Neuropsychiatr. Dis. Treat.** *v. 16, p. 81–86, 2020b.*

ZHOU, P.; YANG, X.L.; WANG, X.G.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature.** *V. 579, p. 270–273, 2020.*

ZHU, J.; JI, P.; PANG, J.; ZHONG, Z.; LI, H.; HE, C.; ZHANG, J.; ZHAO, C. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. **J. Med. Virol.** 2020.

ZHU, J.; ZHONG, Z.; JI, P.; LI, H.; LI, B.; PANG, J.; et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. **Fam Med Community Health.** *v. 8, n. 2, 2020.*

ZOU, X.; CHEN, K.; ZOU, J.; HAN, P.; HAO, J.; HAN, Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Front. Med.** *v, 14, p. 185–192, 2020.*

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

NEUROMODULAÇÃO NA COVID-19

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

Breve justificativa e objetivos da pesquisa: Esta pesquisa procurará avaliar se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) auxiliaria na redução de sintomas de disfunção executiva (isto é, nas dificuldades para planejar e executar uma tarefa), depressão, ansiedade, frequência cardíaca (isto é, número de batimentos do coração por minuto) e equilíbrio em pacientes internados por COVID-19.

A infecção pelo SARS-CoV 2, chamada de COVID-19, pode causar alterações no funcionamento cerebral, levando a sintomas de depressão, ansiedade, além de dificuldades para planejamento, organização e execução de tarefas. A própria internação prolongada pode colaborar para desequilíbrio e diminuição da força muscular nos pacientes. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) é usada no tratamento de diversas doenças, como a depressão e outras condições que geram problemas para a vida independente. Porém, ainda não se sabe se este tipo de tratamento traz benefícios sobre sintomas cognitivos (dificuldades de planejamento, organização e execução de tarefas), de humor (depressão e ansiedade) e sobre a independência dos indivíduos com COVID-19.

Procedimentos: Caso você concorde em participar deste estudo e assine este termo, os seguintes procedimentos serão realizados:

- a) Preenchimento de questionários que medem a presença de sintomas de depressão e ansiedade.
- b) Realização de testes cognitivos (tarefas que exigem atenção, raciocínio, rapidez de pensamento, planejamento, entre outras habilidades).
- c) Realização de testes de equilíbrio e força muscular.
- d) Realização de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS).

Potenciais riscos e benefícios: Os benefícios de sua participação serão a chance de participar do estabelecimento de uma nova técnica para tratamento de problemas de saúde relacionados à COVID-19. No entanto, os resultados da estimulação e dos testes realizados podem não contribuir para melhorar a sua saúde diretamente. Além disso, os resultados deste estudo podem não estar disponíveis a tempo de contribuir para o seu tratamento, já que os dados precisarão ser agrupados com outros.

Os riscos da sua participação serão mínimos. Os dados poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições e publicados em revistas científicas, ou fazerem parte de material educacional, porém nenhuma informação privada, ou que possa levar a sua identificação será fornecida a terceiros. O risco de desconforto e constrangimento durante o preenchimento de questionários será avaliado pelos examinadores e, se necessário, a equipe clínica dos hospitais será acionada para tratamento específico dos sintomas. Caso você se canse durante a realização da testagem, esta poderá ser interrompida. Em relação à Estimulação Transcraniana por

Corrente Contínua, não há risco com o uso nas especificações utilizados convencionalmente (corrente menor que 96 microC/cm²), não havendo qualquer risco de dano cerebral. O efeito colateral mais comum durante a aplicação é a possibilidade de vermelhidão sob o eletrodo, coceira e formigamento. Raramente ocorre dor-de-cabeça após este procedimento. Caso algum destes sintomas ocorra a você, pedimos que nos contate. Todos os procedimentos serão realizados por pesquisadores treinados e com experiência hospitalar.

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 dos exames 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. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

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

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

Demonstrativo de infraestrutura: A instituição onde será feito o estudo possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa com ambiente adequado.

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.

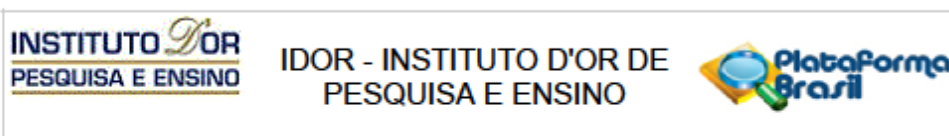
Contato do pesquisador responsável e do comitê de ética: Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável, NOME DO

CANDIDATO, que pode ser encontrada no telefone (XX) XXXX-XXXX. 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 _____.

Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: NEUROMODULAÇÃO EM INDIVÍDUOS COM COVID-19.

Pesquisador: Fernanda Freire Tovar Moll

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34740920.9.0000.5249

Instituição Proponente: INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO

Patrocinador Principal: INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.156.081

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram transcritas integralmente do arquivo Informações Básicas da Pesquisa "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1590906.pdf" postado em 08/07/2020.

A pandemia da COVID-19 se tornou um desafio para os sistemas de saúde em diversos países nos últimos meses.¹ A ausência de conhecimento pleno sobre aspectos fisiopatológicos dificulta o manejo adequado da doença, ocasionando aumento do número de mortes e danos expressivos aos cofres públicos.^{2,3} Além da repercussão sobre o sistema respiratório, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 desencadeia uma cascata de respostas inflamatórias que impactam negativamente sobre outros órgãos e sistemas, podendo culminar em complicações cardiovasculares e autonômicas, disfunção ou até mesmo falência renal, além de danos ao sistema nervoso central.^{4–8}

Muitos casos de COVID-19 cursam com piora evolutiva, havendo a necessidade de cuidados intensivos, incluindo o uso de ventilação mecânica invasiva, sedativos e bloqueador neuromuscular, além de drogas vasoativas e diversas outras medidas que corroboram para a perpetuação do ciclo de imobilismo, inflamação e disfunção orgânica, com consequente aumento do tempo de internação hospitalar.^{9,10} Tais fatores impactam negativamente sobre os níveis de

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.261-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6013 **E-mail:** cep.idor@idor.org

PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL

Manuscrito para Submissão

NOTA SOBRE MANUSCRITOS PARA SUBMISSÃO

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

3.1 Caracterização da funcionalidade de indivíduos com covid-19 em uma unidade semi-intensiva

3.1.1 Contribuição dos autores do manuscrito para submissão

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

Contributor Roles Taxonomy (CRediT)⁴

3.2 MANUSCRITO

Título: Caracterização da funcionalidade de indivíduos com COVID-19 em uma unidade semi-intensiva

Characterization of the motor function in individuals with COVID-19 in a semi-intensive care unit

Thiago Moreira Xarles¹, Talita Peixoto Pinto², Arthur de Sá Ferreira¹, Erika de Carvalho Rodrigues²

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brasil

² Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, Brasil

Autor correspondência

Arthur de Sá Ferreira

Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso. Rio de Janeiro, RJ - Brasil CEP 21041-010

Número de telefone: (005521) 99915-1800

e-mail: asferreira@unisiam.edu.br
arthurde@souunisiam.com.br

Introdução

O início de 2019 foi marcado pelo surgimento de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2), na cidade de Wuhan, China. A doença causada por essa infecção foi definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como Doença por Coronavírus – 2019 (COVID-19). Em geral, os indivíduos com COVID-19 podem apresentar febre (até 90% dos pacientes), tosse seca (60-86%), dispneia (53-80%), fadiga (38%), náuseas, vômitos ou diarreia (15-39%) e mialgia (15-44%) (MAO et al., 2020; GUAN et al., 2019; DOCHERTY et al., 2020; GRASSELLI et al., 2020; HUANG et al., 2020). Além disso, devido a uma invasão direta ao sistema nervoso ou ampla resposta inflamatória sistêmica, alterações neurológicas (DESFORGES et al., 2020) e danos no sistema neuromuscular (FOTUHI et al., 2020), também podem ser encontrados. Entre as manifestações neurológicas, sintomas leves como cefaleia, tontura e fadiga são os mais comuns associados à COVID-19 e estão presentes entre 30 e 45,5% dos pacientes (CAMPIGLIO e PRIORI, 2020; MAO et al., 2020; KARADAS et al., 2020). Além disso, outras manifestações neurológicas mais graves também foram relatadas, tais como doenças cerebrovasculares, encefalite e meningite, encefalopatia, encefalopatia necrosante aguda, convulsões, síndrome de Guillain-Barré e complicações da junção neuromuscular (ABBOUD et al., 2020; DUONG et al., 2020; FILATOV et al., 2020; VIRHAMMAR et al., 2020).

Os danos no sistema neuromuscular podem ocorrer devido ao acometimento de áreas motoras cerebrais decorrente da infecção do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central (SNC). Episódios de micro hemorragias (PATERSSON et al., 2020), hematomas e hemorragias subaracnóides e intracerebral (BENGER et al., 2020; DELORME et al., 2020; HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2020) no lobo frontal e no *globus pallidus* (BRUN et al., 2020; KULICK-SOPER et al., 2020), podem ocasionar alterações motoras como consequência de fraqueza e movimentos involuntários. Além disso, acredita-se que o SARS-CoV-2 pode invadir de forma direta os músculos esqueléticos (FOTUHI et al., 2020; BOURGONJE et al., 2019) aumentando os níveis de citocinas, com elevação acentuada de interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral. Estes fatores por sua vez, aumentam a permeabilidade vascular, o edema, a inflamação disseminada e desencadeiam vasculite nos nervos e músculos (FOTUHI et al., 2020), gerando como principais sintomas neuromusculares a fraqueza

muscular (DISSER et al., 2020; PITSCHEIDER et al., 2020), mialgia (HARAPAN e YOO, 2021; PITSCHEIDER et al., 2020, e rabdomiólise (JIN e TONG, 2020; ALRUBAYE e CHOUDHURY, 2020).

Em indivíduos internados nas unidades intensivas e semi-intensivas, tanto as manifestações neurológicas quanto os danos no sistema neuromuscular podem interferir na funcionalidade dos indivíduos com COVID-19 e dessa forma, comprometer a qualidade de vida e independência (KAWASAKI e DIOGO, 2007; DANTAS et al., 2012). Nesse contexto, o estudo a respeito das alterações funcionais que comprometam as atividades de vida diária nessa população vem se ampliando e se destacando no cenário atual. Já se sabe que perda de peso, fadiga, fraqueza muscular, mialgia e artralgia são as alterações decorrente da COVID-19 que mais causam prejuízos na funcionalidade dos pacientes (BARROS et al., 2022; DISSER et al., 2020; NASIRI et al., 2020). A potencial ligação entre estado inflamatório e a gravidade da infecção com as alterações motoras em pacientes com COVID-19 necessita de uma melhor compreensão, visto que a infecção pelo SARS-CoV-2 causa um estado hiperinflamatório único em diferentes graus de severidade (WEBB et al., 2020), e esses fatores podem contribuir para um maior prejuízo motor desses pacientes. A caracterização da funcionalidade desses pacientes pode auxiliar os fisioterapeutas na tomada de decisão clínica para o enfrentamento da COVID-19, otimizando a evolução dos pacientes e, com isso, proporcionando maior independência e qualidade de vida. Sendo assim, os objetivos deste trabalho são caracterizar a funcionalidade de pacientes internados em unidade semi-intensiva devido a infecção pelo SARS-CoV-2, através de testes e escala que avaliam o potencial de desempenho das atividades de vida diária, e verificar se alterações na funcionalidade são associadas ao grau de inflamação e severidade da doença.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, aprovado pelo comitê de ética local através do número 4.156.081 em consonância com a resolução 466/2012. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes do estudo.

Participantes

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, internados na Unidade Semi-Intensiva do Hospital Quinta D'OR – Rede D'OR São Luiz (Rio de Janeiro, Brasil), com idade entre 18-80 anos, infecção por SARS-CoV-2 confirmada, que apresentassem capacidade de compreender e executar o protocolo proposto e com os seguintes sinais vitais: temperatura $< 37^{\circ}\text{C}$; frequência respiratória (FR) entre 12 e 24 irpm; pressão arterial Sistólica (PAS) entre 90 e 140 mmHg e Pressão Arterial Diastólica (PAD) entre 60 e 90 mmHg. Foram excluídos os indivíduos com dispneia ou sinais de esforço respiratório, $\text{SpO}_2 \leq 90\%$, instabilidade hemodinâmica, trombose venosa profunda, hemorragia ativa, doenças reumatológicas ou neurológicas concomitantes ou prévias, doenças psiquiátricas graves e diagnóstico confirmado de um patógeno não relacionado aos objetivos deste estudo. Sessenta indivíduos foram elegíveis e aceitaram participar do estudo.

Procedimentos

Inicialmente, os indivíduos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade através de uma busca de dados nos prontuários e pela indicação da equipe de profissionais de saúde atuante no setor envolvido. Os participantes foram contatados pessoalmente e esclarecidos a respeito dos objetivos do estudo. Os voluntários que aceitaram participar, assinaram o TCLE e passaram pela anamnese para verificar os sinais vitais e coletar dados sociodemográficos e clínicos. Posteriormente os participantes realizaram os seguintes instrumentos de avaliação: Escala de Estado Funcional em UTI (Functional Status Score for the ICU – FSS-ICU) e Teste de Alcance Funcional (TAF). Durante as tarefas da FSS-ICU, dados cinemáticos foram coletados através de um sistema de acelerômetros Trigno™ Wireless EMG System Overview (Delsys, EUA).

Medidas de avaliação

Avaliação clínica, grau de severidade da doença e grau de inflamação

A gravidade da doença foi estabelecida através da *Ordinal Scale for Clinical Improvement* (Escala Ordinal de Melhora Clínica; WHO, 2020). Uma escala observacional de oito pontos dividida em: 1 e 2 (doença leve), 3 e 4 (doença

moderada) e 5 a 7 (doença severa). Os dados clínicos necessários para definição da pontuação foram extraídos de prontuários físicos e eletrônicos.

O grau de inflamação foi definido através do COVID-19 associated hyperinflammatory syndrome (cHIS) (Síndrome hiperinflamatória associada a COVID-19. Essa escala foi criada para definir o estado hiperinflamatório único observado em COVID-19 e consiste em uma escala clínica aditiva de sete categorias (cHIS 0 – cHIS 6), onde quanto maior a pontuação, maior a gravidade do cHIS (WEBB et al., 2020). Para o cálculo da pontuação do cHIS foram coletados os seguintes exames laboratoriais entre a data da admissão hospitalar e a data da coleta experimental: ferritina, hemograma (hemoglobina, plaqueta, neutrófilos e linfócitos), D-dímero, desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase, proteína C reativa quantitativa, interleucina-6 e triglicerídeos. Foi considerado para a análise a maior pontuação do cHIS computada durante este período.

FSS-ICU

Essa escala tem como objetivo avaliar a funcionalidade de indivíduos internados em UTI (SILVA et al., 2017). Os participantes foram solicitados a realizar as seguintes tarefas funcionais: (1) rolar da posição decúbito dorsal para decúbito lateral, (2) transferência da posição decúbito dorsal para sentada, (3) transferência da posição sentada para posição de pé, (4) sentar à beira do leito e (5) caminhar uma distância de aproximadamente cinco metros (marcha). Cada tarefa recebe uma pontuação de 0 (incapaz de realizar) a 7 (independência completa). A pontuação total varia de 0 a 35, com pontuações mais altas indicando melhor funcionamento físico. Se uma ou mais tarefas não pudessem ser realizadas por qualquer outro motivo que não fosse fraqueza, foi utilizado o seguinte método para pontuação: (i) se uma ou duas tarefas não foram realizadas, foi utilizada a pontuação média dos itens concluídos restantes para pontuar 1 ou 2 tarefas ausentes; (ii) se mais de duas tarefas não foram realizadas, apenas as tarefas concluídas foram pontuadas e a pontuação total não pode ser calculada. Nos casos em que uma (9 de 59 pacientes) ou duas tarefas (2 de 59 pacientes) não foram realizadas, foi utilizada a pontuação média dos itens

concluídos para substituir a pontuação ausente (ZANNI et al., 2010). Os dados coletados foram analisados e expressos em mediana e intervalo interquartil.

TAF

Este teste se propõe avaliar a distância máxima que alguém pode alcançar além do comprimento do braço, mantendo uma base de suporte fixa de apoio na posição de pé (DUNCAN et al., 1990). Para execução do TAF, foi solicitado que o paciente ficasse de pé, em flexão e rotação interna de ombro a 90° cada, acompanhado com pronação do cotovelo de aproximadamente 80° (em relação a posição anatômica de referência), e com a mão aberta. A partir dessa posição, o paciente realizou flexão do tronco executando o movimento de alcançar, sem tirar os calcanhares do solo ou realizar uma anterversão do quadril. A distância do deslocamento do braço para frente no plano horizontal foi medida por uma fita métrica. Para aferição da distância foram utilizadas como referência as posições inicial e final (i.e. antes e após a realização do alcance máximo) da extremidade do terceiro metacarpo do paciente. Os dados coletados foram então normalizados de acordo com idade e gênero através da transformação em escore-Z, utilizando a média e o desvio padrão de dados normativos publicados na literatura (ROSA et al., 2019; THOMAS e LANE, 2005; MANN et al., 1996; WEINER et al., 1993; DUNCAN et al., 1992).

Posicionamento dos acelerômetros e análise dos sinais

Foi realizada uma análise dos componentes cinemáticos corporal dos participantes, durante duas tarefas de transição posturais (transferência da posição supina para a posição sentada e transferência da posição sentada para a postura de pé) e durante a marcha. Foram utilizados dois sensores triaxiais do sistema Trigno™ Wireless EMG System Overview (Delsys, EUA), posicionados sobre o tronco (manúbrio do esterno, 2cm abaixo da incisura jugular) e sobre o processo espinhoso de L5 do paciente (SASAKI et al., 2016; TROST et al., 2005).

Análise da transferência da posição supina para sentada: para a análise dessa tarefa foi utilizado o sinal coletado no eixo vertical do acelerômetro posicionado no

manúbrio do esterno. Para a distinção entre a postura deitada e sentada foi considerado a orientação do acelerômetro em relação à direção da aceleração gravitacional, quando deitado o sinal vertical mede praticamente zero g, enquanto na posição sentada o valor é de aproximadamente 1 g (NAJAFI et al., 2003). Portanto, após a filtragem do sinal através de um filtro passa-baixo Butterworth de segunda ordem (frequência de corte: 10Hz), foram identificados os instantes correspondentes ao início e o término da tarefa através da primeira derivada do sinal de aceleração filtrado. O parâmetro avaliado foi a duração entre estes dois instantes (i.e., o tempo de execução da tarefa) medido em segundos.

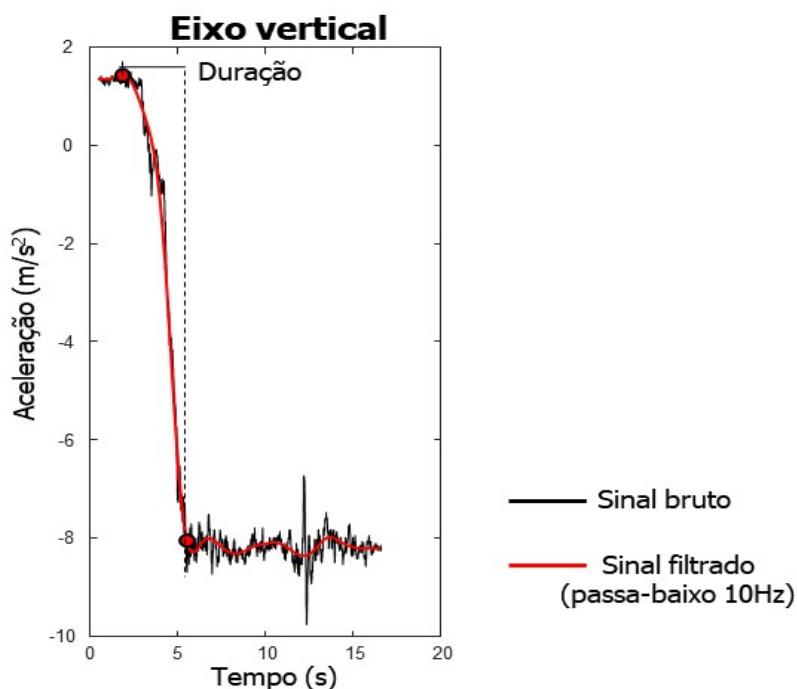


FIGURA 1 - Sinal captado pelo acelerômetro na transferência da posição supina para sentada. Os círculos vermelhos identificam os instantes de tempo correspondendo ao início e ao fim da tarefa.

Análise da transferência da posição sentada para a postura de pé: para a análise dessa tarefa também será utilizado o sinal coletado no eixo vertical do acelerômetro posicionado no manúbrio do esterno. Após a filtragem do sinal através de um filtro passa-baixo Butterworth de segunda ordem (frequência de corte: 10Hz), foram identificados os instantes correspondentes ao início e o término da tarefa através da primeira derivada do sinal de aceleração filtrado. O parâmetro avaliado foi

a duração entre estes dois instantes (i.e., o tempo de execução da tarefa) medido em segundos.

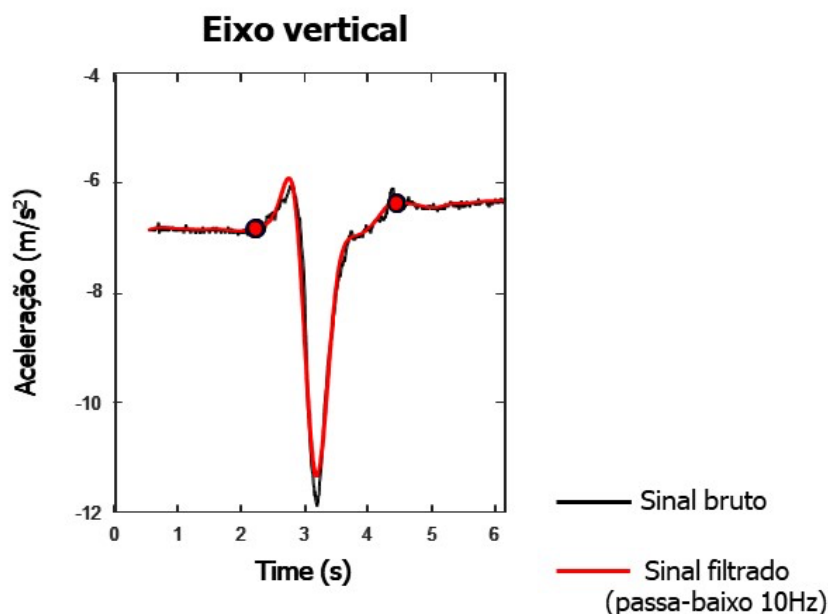


FIGURA 2 - Sinal captado pelo acelerômetro na transferência da postura sentada para de pé. Os círculos vermelhos identificam os instantes de tempo correspondendo ao início e ao fim da tarefa.

Análise durante a marcha: para análise da marcha foi utilizado o sinal coletado no eixo vertical do acelerômetro posicionado sobre o processo espinhoso de L5, através do qual foram computadas as variáveis comprimento médio do passo, velocidade média do passo e cadência. Inicialmente o sinal foi filtrado com um filtro passa-baixo Butterworth de segunda ordem (frequência de corte: 20Hz), para atenuar componentes de baixa frequência associados a movimentos do tronco durante a caminhada. Posteriormente foram identificados o contato inicial e contato final de cada membro inferior durante a marcha da seguinte forma: (1) a partir da aplicação da Transformada Wavelet Contínua (TWC) no sinal da aceleração vertical, os eventos de contato inicial foram detectados como os mínimos locais do sinal; (2) através de uma segunda aplicação da TWC sobre o sinal, o contato final foi detectado como os máximos locais do sinal. Através dos instantes de tempo do contato inicial de cada membro inferior foi possível calcular a duração dos passos e a cadência da marcha.

O comprimento do passo foi estimado através da equação: $(2\sqrt{2lh} - h^2)$, onde “h” representa a mudança na altura do centro de massa, derivada através da integral dupla da aceleração no eixo vertical, e “l” é o comprimento do pêndulo (i.e., altura do sensor em relação ao solo). Por fim, a velocidade do passo foi calculada pela razão simples entre comprimento e duração do passo. (DEL DIN et al., 2014; MCCAMLEY et al., 2012). As variáveis foram então normalizadas de acordo com idade e gênero através da transformação em escore-Z, utilizando a média e o desvio padrão de dados normativos publicados na literatura (OBERG et al., 1993).

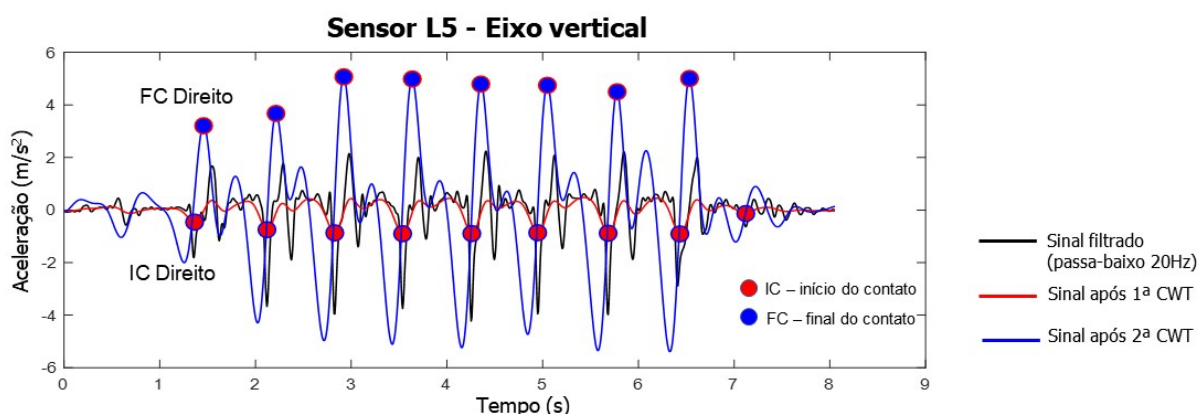


FIGURA 3 - Sinal captado pelo acelerômetro durante a marcha. Círculo vermelho sinaliza o início do contato e o círculo azul o final do contato de cada membro inferior alternadamente. Linha preta corresponde ao sinal filtrado (filtro passa-baixo de 20Hz); linha vermelha corresponde ao sinal após a 1ª CWT; linha azul corresponde ao sinal após a 2ª CWT.

Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Estatísticas descritivas foram utilizadas para analisar os dados demográficos e clínicos (tempo de internação, duração dos sintomas, sinais vitais, comorbidades, sintomas na internação). Os dados das variáveis contínuas foram expressos em média $\pm$ desvio padrão, as variáveis dicotômicas ou categóricas foram expressas por meio de medidas de frequência. Para a análise dos dados da avaliação funcional (pontuação no FSS-UCI, distância da TAF, duração das transições posturais, velocidade e comprimento do passo e cadência da marcha) a estatística descritiva foi

expressa em mediana (intervalo interquartil). Adicionalmente, para as variáveis normalizadas em escore-Z (distância da TAF e parâmetros da marcha), foi computado o percentual de pacientes com escore-Z abaixo de -2. Valores de escore-Z que estão acima de 2 ou abaixo de -2 indicam que os dados coletados estão fora do intervalo de 95% dos dados normativos.

Para análise do grau de inflamação, foi computado o percentual de pacientes classificados em menor gravidade (pontuação do cHIS < 2) e maior gravidade (pontuação do cHIS ≥ 2) (WEBB et al., 2020). Para análise do grau de severidade da doença, foi computado o percentual de pacientes classificados com doença moderada (pontuação de gravidade OMS = 3 ou 4) e doença severa (valor ≥ 5) (WHO, 2020).

O teste de correlação de Spearman foi utilizado para investigar possíveis relações entre as pontuações do cHIS e da Escala Ordinal de Melhora Clínica com o tempo de execução das tarefas de transferências postural, a pontuação da FSS-UCI, a distância normalizada em escore-Z da TAF e os parâmetros da marcha normalizados em escore-Z (velocidade e comprimento do passo e cadência).

O nível de significância estatística estabelecido foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software JASP versão 0.11.0.0 (The JASP Team 2020, Holanda).

Resultados

Os resultados referem-se a 60 participantes. Os dados demográficos e clínicos estão apresentados na Tabela 1. Os sinais e sintomas respiratórios mais frequentes na amostra foram, pneumonia (48.3%) e dispneia / taquipneia 28(46.6%), já os sinais e sintomas neurológicos mais frequentes foram, fadiga / desconforto (61.6%) e mialgia (38.3%). Os resultados das avaliações funcionais estão apresentados em valores absolutos e escore-Z na Tabela 2. O teste de correlação de Spearman indicou que não houve correlação significativa ($p > 0.101$ em todos os casos) entre as pontuações do cHIS e da Escala Ordinal de Melhora Clínica com o tempo de execução das tarefas de transferências postural, os parâmetros da marcha normalizados em escore-Z (para

cadência, comprimento e velocidade média do passo), a pontuação da FSS-UCI e a distância da TAF em escore-Z (Tabela 3).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas da amostra.

Variável	Valor
Tamanho da amostra	60
Gênero (M)	46(76,6%)
Idade (anos)	50.2±12
Tempo de internação (dias)	4.3±4.0
Duração dos sintomas (dias)	12.2±4.1
Tempo na UTI (dias)	1.5±3.1
Comorbidades	
Comorbidades cardiovasculares	22(36.6%)
Comorbidades metabólicas	28(46.6%)
Comorbidades respiratórias	7(11.6%)
Comorbidades neurológicas	4(6.6%)
Comorbidades neuropsiquiátricas	2(3.3%)
Sintomas respiratórios na internação	52(86.6%)
Pneumonia	29(48.3%)
Insuficiência respiratória	1(1.6%)
Dessaturação	6(10%)
Hipoxemia	1(1.6%)
Dispneia / Taquipneia	28(46.6%)
Sintomas neurológicos na admissão	44(73.3%)
Fadiga/Desconforto	37(61.6%)
Prostração / Astenia	5(8.3%)
Mialgia	23(38.3%)
Anosmia / Hiposmia / Ageusia	10(16.6%)
Náuseas / Vômitos	7(11.6%)
Dor de cabeça	11(18.3%)
Nível alterado de consciência /	1(1.6%)
Lipotimia	
Inapetência	1(1.6%)
Sinais vitais	
PA sistólica (mmHg)	126,2±16,8
PA diastólica (mmHg)	76,6±10,1
Frequência cardíaca (bpm)	83.2±14.1
Frequência respiratória (irpm)	20.6±3.8
Temperatura corporal (Celsius)	35.9±0.7
SPO ₂ (%)	95,8±2,4
cHIS (total)	2.1±1.4
cHIS < 2	22(36.6%)

cHIS ≥ 2	38(63.3%)
Pontuação de gravidade OMS	3.3$\pm$0,5
Classificação de gravidade OMS (moderada)	57(95%)
Classificação de gravidade OMS (grave)	3(5.0%)

Os dados foram expressos em número (percentual) de ocorrências ou em média $\pm$ DP. Síndrome hiperinflamatória associada a COVID-19 (cHIS), Escala de Melhoria Clínica Ordinal (OMS).

Tabela 2. Dados de avaliação funcional.

Variável	Tamanho amostral	Valor absoluto	Valor em escore-Z	N(%) com escore-Z inferior a -2
Pontuação da FSS-UCI	59	35(0.0)		
Duração supino para sentada (s)	59	3.7(1.5)		
Duração de sentado para de pé (s)	58	2.2(1.0)		
Distância da TAF (cm)	57	31.0(8.0)	-0.89(1.4)	12(21,0%)
Marcha - Cadência (passos/min)	52	81.8(20.5)	-4.39(2.3)	50(96.1%)
Marcha - Comprimento médio do passo (m)	49	0.3(0.07)	-6.05(2.4)	49(100%)
Marcha - Velocidade média do passo (m/s)	49	0.5(0.2)	-6.02(2.6)	49(100%)

Os dados foram expressos como mediana (intervalo interquartil). Pontuação de Escala de Estado Funcional em UTI – FSS-ICU, Teste de Alcance Funcional – TAF.

Tabela 3. Dados de correlação entre as pontuações do cHIS e da Classificação de gravidade OMS com as variáveis das avaliações funcionais.

Variável	Pontuação do cHIS		Pontuação de gravidade OMS	
	rho	p-valor	rho	p-valor
FSS-UTI	0.186	0.158	-0.049	0.712
Duração supino para sentada (s)	0.076	0.569	0.132	0.319
Duração de sentado para de pé (s)	0.044	0.741	0.218	0.101
Distância do TAF (escore-Z)	-0.039	0.774	-0.132	0.328
Marcha - Cadência (escore-Z)	-0.130	0.358	-0.061	0.666
Marcha - Comprimento médio do passo (escore-Z)	0.222	0.126	0.076	0.605
Marcha - Velocidade média do passo (escore-Z)	0.093	0.525	0.028	0.850
Pontuação do cHIS	-	-	0.061	0.643

O coeficiente de correlação Spearman (rho) e o valor p. correspondente são mostrados para cada variável.

Discussão

Este estudo teve como objetivo caracterizar a funcionalidade de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados em unidade semi-intensiva, através da pontuação no FSS-UCI, distância da TAF, duração de transições posturais e parâmetros da marcha (cadência, velocidade e comprimento do passo). Além disso, também foi verificado se há associação do grau de inflamação e severidade com tais medidas de avaliação da funcionalidade. Os resultados principais mostraram que 21% (12 de 57) dos pacientes tiveram valores de alcance no TAF abaixo de -2 escores-Z, e em relação aos parâmetros da marcha pelo menos 96% dos pacientes avaliados tiveram valores abaixo de -2 escores-Z. Contudo, não foram observadas correlações significativas entre o grau de inflamação e a gravidade da doença e as medidas de avaliação da funcionalidade. Apesar de no FSS-ICU a pontuação ter sido quase máxima, no TAF e principalmente na marcha nós observamos valores abaixo dos valores em indivíduos saudáveis. Então isso sugere que parece existir um comprometimento na funcionalidade dos pacientes avaliados.

Avaliação Clínica

Nossos achados mostram que 57 dos 60 pacientes incluídos (95%) apresentavam classificação de gravidade moderada de acordo com escala de melhora clínica ordinal da OMS (WHO, 2020), enquanto apenas 3 pacientes (5%) foram classificados como grave. Vale ressaltar que dois dos pacientes considerados graves necessitaram de cuidados intensivos, com média de 6 dias internados na UTI. Esses resultados vão de encontro com os achados de Goldman e colaboradores (2020), onde, em uma amostra de 397 participantes com a infecção por SARS-CoV-2 confirmada, não internados em UTI, 82,8% foram classificados como doença moderada.

A escala cHIS evidenciou que 38 dos 60 participantes apresentaram um índice inflamatório de maior gravidade (63.3%). Semelhantemente, Verschelden e colaboradores (2021) em um estudo com 139 participantes internados com COVID-19 na fase aguda em um hospital universitário na cidade de Bruxelas-Bélgica,

mostraram que 55% destes foram classificados com cHIS de maior gravidade (pontuação ≥ 2). Uma hipótese que pode justificar esse percentual relativamente alto (63.3%) de pacientes com grau de inflamação elevado é o fato da ampla resposta inflamatória sistêmica que o vírus causa (DONG et al., 2020; ZHENG et al., 2020) e também pelo fato do nosso critério de seleção incluir pacientes com SARS-CoV-2 internados em uma unidade semi-intensiva, o que excluiu pacientes ambulatoriais e aqueles que não necessitaram de internação. É cada vez mais conhecido que a exacerbação e a gravidade e consequentemente a admissão hospitalar começam de 3 a 9 dias do início dos sintomas (BERLIN et al., 2020; GARG et al., 2020; LIU et al., 2020). No presente estudo, o intervalo entre o início dos sintomas e o dia da coleta experimental variou de 1 a 15 dias. Essa diferença pode justificar hipoteticamente porque 37% dos nossos pacientes tinham índice de inflamação menor que os outros 63%. Consequentemente, é provável que nossos critérios de seleção tenham favorecido uma maior inclusão de pacientes com doença mais grave e com maior risco de desfechos negativos.

As comorbidades mais frequentes na nossa amostra foram as metabólicas (46.6%) e cardiovasculares (36.6%), resultados semelhantes ao encontrados por Minh e colaboradores (2021), que em uma revisão sistemática com meta-análise identificaram que as mesmas comorbidades são respectivamente as mais frequentes na população que desenvolve a doença de forma moderada. Já os sinais/sintomas mais frequentes na admissão hospitalar foram a pneumonia (48.3%), dispneia/taquipneia (46.6%) e fadiga/desconforto (61.6%). Tais achados corroboram os de Nasserie e colaboradores (2021), os quais identificaram os mesmos sintomas através de uma revisão sistemáticas que 51% (24 de 47) dos estudos analisados eram apenas com pacientes com gravidade leve ou moderado.

Avaliação da funcionalidade

Para a avaliação da funcionalidade dos pacientes com COVID-19, foram utilizadas a escala FSS-ICU e a TAF, as quais apresentam boa confiabilidade em avaliar a funcionalidade em outras populações como idosos, paciente com doença de Parkinson, AVC e distúrbio vestibulares (OUTERMANS et al., 2010; SCHENKMAN et

al., 1997; MANN et al., 1996; DUNCAN et al., 1990). Em nossa amostra, a pontuação da FSS-UCI foi máxima (35 pontos) para quase todos os pacientes avaliados 47 de 59 (80%). Esse resultado vai contra a hipótese inicial do estudo de que pacientes com maior gravidade e inflamação sistêmica, apresentariam maior declínio da capacidade funcional. O que pode justificar esse resultado é o fato que os pacientes da amostra não necessitaram de cuidados intensivos e consequentemente não sofreram os efeitos deletérios do uso de drogas miotóxicas (JANSSEN et al., 2020; VALIYIL et al., 2010) e do tempo de internação prolongado (KIEKENS et al., 2020), já que o número de dias de repouso no leito durante a internação ou permanência na UTI é hoje considerado um fator preditivo para a deterioração das propriedades neuromusculares (PARRY e PUTHUCHEARY, 2015). Ainda não há dados disponíveis na literatura para comparação desses achados em pacientes com COVID-19. Apesar dos dados referentes a outras populações serem discrepantes para esta amostra de pacientes em unidade semi-intensiva, a utilização da escala para determinar o estado funcional dos pacientes no momento da transferência da UTI para uma unidade semi-intensiva é bastante utilizada na literatura. Martins e colaboradores (2021), em um estudo realizado com 48 adultos com idade mediana (IQR) de 47 (36-62) anos internados na UTI por patologias respiratórios, infecciosas e inflamatórias 29 (60%), mostraram que no momento da transferência da UTI para unidade semi-intensiva os pacientes tiveram uma mediana de 26 pontos, indicando uma capacidade física reduzida. Em outro estudo, Nakanishi e colaboradores (2020) investigaram se a atrofia muscular do membro superior estaria associada à mortalidade intra hospitalar. Esse estudo foi conduzido na UTI de dois hospitais na cidade de Tokushima-Japão. Dos 64 participantes, com idade média de 70 anos, 27 (42%) realizaram a avaliação através da escala FSS-ICU no momento da alta da UTI e tiveram uma mediana de 9 pontos. Esses dados sugerem que a atrofia dos membros superiores está associada ao comprometimento da função física, demonstrado pela pontuação da escala FSS-ICU.

Devido a heterogeneidade e ao tamanho da amostra, os valores referentes a distância do TAF, velocidade e comprimento do passo e cadência da marcha foram padronizados pela medida do escore-Z, através de dados normativos na literatura. Essa padronização foi necessária pelo fato que as variáveis da população estudada, por exemplo, faixa etária e sexo, influenciam diretamente nos parâmetros avaliados

(ROSA et al., 2019; THOMAS e LANE, 2005; MANN et al., 1996; OBERG et al., 1993; WEINER et al., 1993; DUNCAN et al., 1992). Valores de escore-Z que estão acima de 2 ou abaixo de -2 indicam que os dados coletados estão fora do intervalo de 95% dos dados normativos. Portanto, no presente estudo foi utilizado um valor de corte de -2 escores Z para identificar os pacientes com alteração significativa em relação aos parâmetros avaliados. Ao nosso conhecimento, não foi encontrado nenhum estudo na literatura que tenha utilizado o escore-Z para avaliar a distância do TAF e os parâmetros espaço temporais da marcha, tanto na COVID-19 como em outras doenças.

No presente estudo, 21% (12 de 57) dos pacientes tiveram valores de alcance no TAF abaixo de -2 escores-Z. Esse resultado indica que este grupo de pacientes apresentou pior equilíbrio dinâmico e uma estabilidade dinâmica anterior e posterior inferior em relação aos dados normativos da literatura em indivíduos saudáveis (MANN et al., 1996; WEINER et al., 1993; DUNCAN et al., 1992). Uma hipótese para o fato de que a maioria dos pacientes avaliados ter tido um resultado dentro da normalidade é o período reduzido de internação, juntamente com o grau moderado de gravidade. O TAF é amplamente utilizado na avaliação de pacientes com disfunção neurológica, como por exemplo: hemiparesia pós AVC, Doença de Alzheimer e Parkinson. Nesse caso, os valores de alcance são reduzidos quando comparadas a amostra desse estudo (OKI et al., 2021; DUIJNHOFEN et al., 2016; RYCKEWAERT et al., 2015).

Os resultados para os parâmetros da marcha (cadência, comprimento do passo e velocidade do passo) mostraram que pelo menos 96% dos pacientes avaliados tiveram valores abaixo de -2 escores-Z. Esses resultados indicam que quase todos os pacientes tiveram um desempenho da marcha inferior em relação aos dados normativos da literatura em indivíduos saudáveis. Em relação aos valores absolutos dos parâmetros da marcha, não foi encontrado nenhum estudo na literatura que tenha avaliado os mesmos parâmetros com pacientes com COVID-19. Iwakura e colaboradores (2019), avaliaram cadência, comprimento do passo e velocidade do passo de homens com doença pulmonar obstrutiva crônica (34 pacientes), sem episódios de exacerbação nos últimos 3 meses e 16 participantes saudáveis (grupo controle). Os autores mostraram que há diferença entre os dois grupos na cadência:

109 passos/min (DPOC) e 129 passos/min (controle) e no comprimento do passo: 0.6 metros (DPOC) – 0.7 metros (controle). Já o presente artigo identificou uma cadência de 81 passos/min e o comprimento do passo foi de 0,3 m. Em comparação, nossos valores foram inferiores ao estudo de Iwakura e colaboradores (2019).

Associação entre gravidade e inflamação com o desempenho da funcionalidade dos pacientes

A capacidade funcional pode ser definida como o quanto o indivíduo pode realizar de forma independente as atividades básicas de vida diária (KAWASAKI e DIOGO, 2007). Tal capacidade sofre um grande declínio devido aos possíveis danos no sistema neuromuscular que podem ocorrer de acordo com a gravidade da COVID-19. Além das alterações pulmonares e manifestações respiratórias, outros fatores têm sido utilizados para determinar gravidade em pacientes com COVID-19, entre eles estão os índices inflamatórios. No presente trabalho, a gravidade da doença foi estabelecida através da *Ordinal Scale for Clinical Improvement* (Escala Ordinal de Melhora Clínica), para avaliar o estado clínico de saúde e medir a gravidade da doença apresentada pelos pacientes com COVID-19. O grau de inflamação foi definido através do COVID-19 *associated hyperinflammatory syndrome* (cHIS), uma escala criada para definir estado hiperinflamatório único observado em COVID-19 (REIFF et al., 2021; VERSCHULDEN et al., 2021).

Não foi encontrada correlação entre as pontuações do cHIS e da Escala Ordinal de Melhora Clínica com as medidas de avaliação de funcionalidade, sugerindo que o grau de inflamação e a gravidade da doença não foram fatores determinantes na funcionalidade dos pacientes com COVID-19 avaliados neste estudo. Associações similares com amostras de COVID-19 ou outras condições infecciosas similares, não foram encontrados na literatura. Uma hipótese de não ter encontrado associação entre as variáveis é o fato de as atividades propostas serem básicas e com baixo nível de complexidade, com isso não exigindo alto nível de capacidade funcional para execução.

Limitações do estudo

O presente estudo apresentou o delineamento transversal, foram incluídos na amostra pacientes com diferentes graus de gravidade da doença estudada, sendo suscetível ao possível viés de espectro, o estudo não apresentou grupo controle e não foi possível a comparação de dados normativos com indivíduos hospitalizados. Isso se torna uma limitação uma vez que não podemos afirmar que as alterações aqui observadas foram devidas à COVID-19 ou somente ao fato de o paciente estar hospitalizado, visto que um período de três semanas acamado tem um impacto negativo na capacidade funcional (MCGAVOCK et al., 2009).

Conclusões

Pacientes internados na unidade semi-intensiva devido a infecção pela COVID-19, classificados com doença moderada, podem apresentar comprometimento na funcionalidade, principalmente em relação à marcha. Estudos adicionais com grupos controle podem auxiliar a compreender melhor se os resultados encontrados no presente estudo foram decorrentes da COVID-19.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

ABBOUD, H.; ABBOUD, F.Z.; KHARBOUCH, H.; ARKHA, Y.; EL ABBADI, N.; EL OUAHABI, A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. **World Neurosurg.** v. 140, p. 49-53, 2020.

ALRUBAYE, R.; CHOUDHURY, H. Severe Rhabdomyolysis in a 35-Year-old Woman with COVID-19 due to SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. **Am. J. Case Rep.** 21, 2020.

Barros-Leite BRAF, Lima MRO, Caminha M, Santos K, Cunha CBCD, de Andrade LB. Short-term functional changes after hospital discharge by COVID-19 through

- teleconsultation at a reference service in Northeast Brazil: A cross-sectional study. *J Med Virol.* 2022 Mar;94(3):994-1000.
- BEIGEL, J.H.; TOMASHEK, K.M.; DODD, L.E. Remdesivir para o Tratamento de Covid-19 - Relatório Preliminar. Resposta. **N Engl J Med.** v. 383, n. 10, p. 994, 2020.
- BENGER, M.; WILLIAMS, O.; SIDDIQUI, J.; SZTRIHA, L. Intracerebral hemorrhage, and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. **Brain Behav Immun.** p. 88:940-944, 2020.
- BERLIN, D.A.; GULICK, R.M.; MARTINEZ, F.J. Severe Covid-19, **N. Engl. J. Med.** v. 383, n. 25, p. 2451–2460, 2020.
- BOURGONJE, A.R.; ABDULLE, A.E.; TIMENS, W.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **J Pathol.** v. 251, p. 228-48, 2020.
- BRUN, G.; HAK, J.F.; COZE, S.; KAPHAN, E.; CARVELLI, J.; GIRARD, N.; STELLMANN, J.P. COVID-19-White matter, and globus pallidum lesions: Demyelination or small-vessel vasculitis? **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.** v. 7, n. 4, 2020.
- CAMPIGLIO, L.; PRIORI, A. Neurological symptoms in acute COVID-19 infected patients: A survey among Italian physicians. **PLoS ONE**, v.15, 2020.
- COOPER, K.W.; BRANN, D.H.; FARRUGGIA, M.C.; BHUTANI, S.; PELLEGRINO, R.; TSUKAHARA, T.; WEINREB, C.; JOSEPH, P.V.; LARSON, E.D.; PARMA, V.; et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. **Neuron.** v. 107, p. 219–233, 2020.
- DANTAS, C.M.; SILVA, P.F.S.; SIQUEIRA, F.H.T.; PINTO, R.M.F.; MATIAS, S.; MACIEL, C. Influência da mobilização precoce na força muscular periférica e respiratória em pacientes críticos. **Rev Bras Ter Intensiva.** V. 24, n. 2, p. 173-8, 2012.
- DEL DIN, S.; BERTOLDO, A.; SAWACHA, Z.; JONSDOTTIR, J.; RABUFFETTI, M.; COBELLI, C.; FERRARIN, M. Assessment of biofeedback rehabilitation in post-stroke patients combining fMRI and gait analysis: a case study. **J Neuroeng Rehabil.** v. 9, p. 11:53, 2014.
- DELORME, C.; PACCOUD, O.; KAS, A.; HESTERS, A.; BOMBOIS, S.; SHAMBROOK, P.; et al. Intracerebral hemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. **Brain Behav Immun.** v. 88, p. 940-944, 2020.
- DESFORGES, M.; LE COUPANEC, A.; DUBEAU, P.; et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? **Viruses**, v. 12, p. 14, 2019.

DISSER, N.P.; DE MICHELI, A.J.; SCHONK, M.M.; KONNARIS, M.A.; PIACENTINI, A.N.; EDON, D.L.; TORESDAHL, B.G.; RODEO, S.A.; CASEY, E.K.; MENDIAS, C.L. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. **J Bone Joint Surg Am.** v. 102, n. 14, p. 1197-1204, 2020.

DOCHERTY, A.B.; HARRISON, E.M.; GREEN, C.A.; et al. ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ.** 2020.

DONG, Y.; MO, X.; HU, Y.; et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. **Pediatrics**, v. 145, 2020.

DUNCAN, P.W.; et al. Functional reach: predictive validity in a sample of elderly male veterans. **J Gerontol.** v. 47, n. 93, 1992.

DUNCAN, P.W.; WEINER, D.K.; CHADLER, J.; STUDENSKE, S. Functional reach: A new clinical measure of balance. **J Gerontol**, v. 45, p. 192, 1990.

DUNCAN, P.W.; WEINER, D.K.; CHANDLER, J.; STUDENSKI, S. Functional reach: A new clinical measure of balance. **Journal of Gerontology.** v. 45, n. 6, p. M192–M197, 1990.

DUONG, L.; XU, P.; LIU, A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. **Brain Behav. Immun.** v. 87, p. 33, 2020.

FILATOV, A.; SHARMA, P.; HINDI, F.; ESPINOSA, P.S. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. **Cureus.** v. 12, n. 7352, 2020.

FOTUHI, M.; MIAN, A.; MEYSAMI, S.; et al. Neurobiology of COVID-19. **J Alzheimers Dis.** v. 76, p. 3-19, 2020.

GARG, S.; KIM, L.; WHITAKER, M.; et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** v. 69, n. 15, p. 458-464, 2020.

GOLDMAN, J.D.; LYE, D.C.B.; HUI, D.S.; MARKS, K.M.; BRUNO, R.; et al. Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. **N Engl J Med.** v. 383, n. 19, p. 1827-1837, 2020.

GRASSELLI, G.; ZANGRILLO, A.; ZANELLA, A.; et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, **Italy.JAMA.** v. 323, n. 16, p 1574-1581, 2020.

GUAN, W.J.; NI, Z.Y.; HU, Y.; et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N Engl J Med.** v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HARAPAN, B.N.; YOO, H.J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). **J. Neurol.** 2021.

HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, F.; SANDOVAL VALENCIA, H.; BARBELLA-APONTE, R.A.; et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. **Brain.** v. 143, n. 10, p. 3089-3103, 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet.** v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020

IWAKURA, M.; OKURA, K.; SHIBATA, K.; KAWAGOSHI, A.; SUGAWARA, K.; TAKAHASHI, H.; SHIOYA, T.; WAKASA, M. Gait characteristics, and their associations with clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Gait Posture.** v. 74, p. 60-65, 2019.

JANSSEN, L.; ALLARD, N.A.E.; SARIS, C.G.J.; et al. Muscle toxicity of drugs: when drugs turn physiology into pathophysiology. **Physiol Ver.** v. 100, p. 633-72, 2020.

JIN, M.; TONG, Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. **Emerg. Infect. Dis.** v. 26, p. 1618–1620, 2020.

KARADAS, O.; OZTURK, B.; SONKAYA, A.R. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. **Neurol. Sci.** v. 41, p. 1991–1995, 2020.

KAWASAKI, K.; DIOGO, M.J.D.E. Variação da independência funcional em idosos hospitalizados relacionada a variáveis sociais e de saúde. **Acta Fisiatr,** v. 14, n. 3, p. 164-9, 2007.

KERR, A.; RAFFERTY, D.; KERR, K.M.; DURWARD, B. Timing phases of the sit-to-walk movement: Validity of a clinical test. **Gait & Posture.** v. 26, p. 11–16, 2007.

KIEKENS, C.; BOLDRINI, P.; ANDREOLI, A.; AVESANI, R.; et al. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. “Instant paper from the field” on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. **Eur. J. Phys. Rehabil. Med.** v. 56, 2020.

KULICK-SOPER, C.V.; MCKEE, J.L.; WOLF, R.L.; MOHAN, S.; STEIN, J.M.; et al. Pearls & Oy-sters: Bilateral globus pallidus lesions in a patient with COVID-19. **Neurology.** v. 95, n. 10, p. 454-457, 2020.

LIU, J.; et al. Clinical and radiological changes of hospitalized patients with COVID19 pneumonia from disease onset to acute exacerbation: a multicentre paired cohort study, **Eur. Radiol.** v. 30 n. 10, p. 5702–5708, 2020.

MAGNAN A. Modification of the sit-to-stand task with the addition of gait initiation. **Gait & Posture.** v. 4, p.232–241, 1996.

MANN, G.C.; et al. Functional reach and single-leg stance in patients with peripheral vestibular disorders. **J Vestib Res.** V. 6, p. 343, 1996.

MANN, G.C.; WHITNEY, S.L.; REDFERN, M.S.; BORELLO-FRANCE, D.F.; FURMANT, J.M. Functional reach and single-leg stance in patients with peripheral vestibular disorders. **Journal of Vestibular Research.** v. 6, n. 5, p, 343–353, 1996.

MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; HU, Y.; CHEN, S.; HE, Q.; CHANG, J.; HONG, C.; ZHOU, Y.; WANG, D.; MIAO, X.; LI, Y.; HU, B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol.** v. 77, n. 6, p. 683–690, 2020.

MARTINS, G.S.; TOLEDO, S.V.; ANDRADE, J.M.L.; NAKANO, E.Y.; VALDUGA, R.; PAZ, L.P.D.S.; CIPRIANO JÚNIOR, G.; CIPRIANO, G.F.B. Analysis of functional status and muscle strength in adults and older adults in an intensive care unit: a prospective cohort study. **Cien Saude Colet.** v. 26, n. 7, p. 2899-2910, 2021.

MCCAMLEY, J.; DONATI, M.; GRIMPAMPI, E.; MAZZÀ, C. An enhanced estimate of initial contact and final contact instants of time using lower trunk inertial sensor data. **Gait Posture.** v. 36, n. 2, p. 316-8, 2012.

MCGAVOCK, J.M.; HASTINGS, J.L.; SNELL, P.G.; MCGUIRE, D.K.; PACINI, E.L.; LEVINE, B.D.; MITCHELL, J.H.A. Forty-Year Follow-Up of the Dallas Bed Rest and Training Study: The Effect of Age on the Cardiovascular Response to Exercise in Men. **J. Gerontol. Ser. A Boil. Sci. Med. Sci.** v.64, p. 293–299, 2009.

MINH, L.H.N.; ABOZAIID, A.A.; HA, N.X.; LE QUANG, L.; GAD, A.G.; et al. Clinical and laboratory factors associated with coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review and meta-analysis. **Rev Med Virol.** v. 31, n. 6, p. 2288, 2021.

NAJAFI, B.; AMINIAN, K.; PARASCHIV-IONESCU, A.; LOEW, F.; BÜLA, C.J.; ROBERT P. Ambulatory system for human motion analysis using a kinematic sensor: monitoring of daily physical activity in the elderly. **IEEE Trans Biomed Eng.** v. 50, n. 6, p. 711-23, 2003.

NAKANISHI, N.; OTO, J.; TSUTSUMI, R.; AKIMOTO, Y.; NAKANO, Y.; NISHIMURA M. Upper limb muscle atrophy associated with in-hospital mortality and physical function impairments in mechanically ventilated critically ill adults: a two-center prospective observational study. **J Intensive Care.** v. 23, n. 1, p. 87, 2020.

NASSERIE, T.; HITTLE, M.; GOODMAN, S.N. Assessing the frequency and range of persistent symptoms among patients with COVID-19: A Systematic Review. **JAMA Netw Open**. v. 4, n. 5, p. 2111417, 2021.

OBERG, T.; KARSZNIA, A.; OBERG, K. Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10-79 years of age. **J Rehabil Res Dev**. v.30, n. 2, p. 210-23.

OKI, M.; MATSUMOTO, M.; YOSHIKAWA, Y.; FUKUSHIMA, M.; NAGASAWA, A.; TAKAKURA, T.; SUZUKI, Y. Risk Factors for Falls in Patients with Alzheimer Disease: A Retrospective Study of Balance, Cognition, and Visuospatial Ability. **Dement Geriatr Cogn Dis Extra**. v. 22, n. 1, p. 58-63, 2021.

OUTERMANS, J.C.; VAN PEPPEN, R.P.; WITTINK, H.; TAKKEN, T.; KWAKKEL, G. Effects of high-intensity task-oriented training on gait performance early after stroke: A pilot study. **Clinical Rehabilitation**. v. 24, n. 11, p. 979–987, 2010.

PARRY, S.M.; PUTHUCHEARY, Z.A. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. **Extrem. Physiol. Med.** v. 4, p. 16, 2015.

PATERSON, R.W.; BROWN, R.L.; BENJAMIN, L.; NORTLEY, R.; et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological, and laboratory findings. **Brain**. v. 143, n. 10, p. 3104-3120, 2020.

PEARSON, O.R.; BUSSE, M.E.; VAN DEURSEN, R.W.M.; WILES, C.M. Quantification of walking mobility in neurological disorders. **Qjm-an International Journal of Medicine**. v. 97, p. 463–475, 2004.

PITSCHIEDER, L.; KAROLYI, M.; BURKERT, F.R.; HELBOK, R.; WANSCHITZ, J.V.; HORLINGS, C.; PAWELKA, E.; OMID, S.; TRAUGOTT, M.; SEITZ, T.; et al. Muscle involvement in SARS-CoV-2 infection. **Eur. J. Neurol**. 2020.

REIFF, D.D.; CRON, R.Q. Performance of Cytokine Storm Syndrome Scoring Systems in Pediatric COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **ACR Open Rheumatol**. v. 3, n. 12, p. 820-826, 2021.

ROSA MV, PERRACINI MR, RICCI NA. Usefulness, assessment and normative data of the Functional Reach Test in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Arch Gerontol Geriatr**. v. 81, p. 149-170, 2019.

RYCKEWAERT, G.; LUYAT, M.; RAMBOUR, M.; TARD, C.; NOËL, M.; DEFEBVRE, L.; DELVAL, A. Self-perceived and actual ability in the functional reach test in patients with Parkinson's disease. **Neurosci Lett**. v.4, n. 589, p. 181-4, 2015.

SALARIAN, A.; RUSSMANN, H.; VINGERHOETS, F.J.; BURKHARD, P.R.; AMINIAN, K. Ambulatory monitoring of physical activities in patients with Parkinson's disease. **IEEE Trans Biomed Eng**. v. 54, n. 12, p. 2296-9, 2007.

SALAZAR, E.; PEREZ, K.K.; ASHRAF, M.; CHEN, J.; CASTILLO, B.; CHRISTENSEN, P.A.; et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. **Am J Pathol.** v. 190, n. 8, p. 1680-1690, 2020.

SASAKI, J.E.; DA SILVA, K.S.; DA COSTA, B.G.G.; JOHN, D. Measurement of Physical Activity Using Accelerometers. In: Computer-Assisted and Web-Based Innovations in Psychology, Special Education, and Health. 1st ed. **Academic Press**; p. 33–60, 2016.

SCHENKMAN, M.; CUTSON, T.M.; KUCHIBHATLA, M.; CHANDLER, J.; PIEPER, C. Reliability of impairment and physical performance measures for persons with Parkinson's disease. **Physical Therapy.** v. 77, n. 1, p. 19–27, 1997.

SHEHATA, G.A.; LORD, K.C.; GRUDZINSKI, M.C.; ELSAYED, M.; ABDELNABY, R.; ELSHABRAWY, H.A. Neurological Complications of COVID-19: Underlying Mechanisms and Management. **Int J Mol Sci.** v. 22, n. 8, p. 4081, 2021.

SILVA, V.Z.M.D.; ARAÚJO, J.A.; CIPRIANO, G.; PINEDO, M.; NEEDHAM, D.M.; ZANNI, J.M.; GUIMARÃES, F.S. Brazilian version of the Functional Status Score for the ICU: translation and cross-cultural adaptation. **Rev Bras Ter Intensiva.** v. 29, n. 1, p. 34-38, 2017.

THOMAS, J.I.; LANE, J.V. A pilot study to explore the predictive validity of 4 measures of falls risk in frail elderly patients. **Arch Phys Med Rehabil.** v. 86, n. 8, p. 1636-40, 2005.

TROST, S.G.; MCIVER, K.L.; PATE, R.R. Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. **Med Sci Sports Exerc.** v. 37, p. 531–43, 2005.

VALIYIL, R.; CHRISTOPHER-STINE, L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. **Curr Rheumatol Rep.** v. 12, p. 213-20, 2010.

VAN DUIJNHOFEN, H.J.; HEEREN, A.; PETERS, M.A.; VEERBEEK, J.M.; KWAKKEL, G.; GEURTS, A.C.; WEERDESTEYN, V. Effects of Exercise Therapy on Balance Capacity in Chronic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. **Stroke.** v. 47, n. 10, p. 2603-10, 2016.

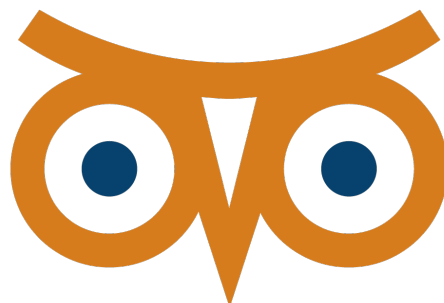
VERSCHELDEN, G.; NOEPARAST, M.; NOPARAST, M.; GOOSSENS, M.C.; LAUWERS, M.; COTTON, F.; MICHEL, C.; GOYVAERTS, C.; HITES, M. Plasma zinc status and hyperinflammatory syndrome in hospitalized COVID-19 patients: An observational study. **Int Immunopharmacol.** v. 100, p. 108163, 2021.

VIRHAMMAR, J.; KUMLIEN, E.; FALLMAR, D.; FRITHIOF, R.; JACKMANN, S.; SKOLD, M.K.; KADIR, M.; FRICK, J.; LINDEBERG, J.; OLIVERO-REINIUS, H.; et al. Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid. **Neurology**, v. 95, p. 445–449, 2020.

WHO R&D BLUEPRINT NOVEL CORONAVIRUS COVID-19 THERAPEUTIC TRIAL SYNOPSIS. **World Health Organization** 2020. Available https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf

ZANNI, J.M.; KORUPOLU, R.; FAN, E.; PRADHAN, P.; JANJUA, K.; PALMER, J.B.; BROWER, R.G.; NEEDHAM, D.M. Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: an observational pilot project. **J Crit Care**. v. 25, n. 2, p. 254-62, 2010.

ZHENG, Y.; MA, Y.; ZHANG, J.; et al. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nat Ver Cardiol**. v. 17, p. 259–60, 2020.



UNISUAM

COMPROMISSO PARA A VIDA TODA