



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

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

Doutorado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

Ana Christina Certain Curi

**EFEITOS DO TRATAMENTO MANIPULATIVO OSTEOPÁTICO
COMBINADO COM TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM
ADULTOS COM SEQUELAS PÓS-COVID-19: ENSAIO CLÍNICO
ALEATORIZADO PRAGMÁTICO**

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 Curi, Ana Christina Certain.
C975e Efeitos do tratamento manipulativo osteopático combinado com tratamento fisioterapêutico em adultos com sequelas pós-COVID-19: ensaio clínico aleatorizado pragmático / Ana Christina Certain Curi. – Rio de Janeiro, 2022. 93 p.

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

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Modalidades de fisioterapia. 4.
Osteopatia. 5. Reabilitação. 6. Ensaio clínico controlado aleatório. I.
Título.

CDD 22.ed.

Ana Christina Certain Curi

**EFEITOS DO TRATAMENTO MANIPULATIVO OSTEOPÁTICO
COMBINADO COM TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM
ADULTOS COM SEQUELAS PÓS-COVID-19: ENSAIO CLÍNICO
ALEATORIZADO PRAGMÁTICO**

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

Linha de Pesquisa: Abordagem Terapêutica em Reabilitação

Orientador: Prof. Arthur de Sá Ferreira, PhD

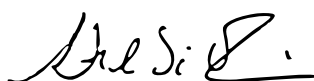
RIO DE JANEIRO

2022

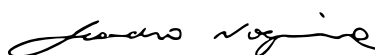
Ana Christina Certain Curi

**EFEITOS DO TRATAMENTO MANIPULATIVO OSTEOPÁTICO
COMBINADO COM TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM
ADULTOS COM SEQUELAS PÓS-COVID-19: ENSAIO CLÍNICO
ALEATORIZADO PRAGMÁTICO**

Examinada em: 08/07/2022



Arthur de Sá Ferreira
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Leandro Alberto Calazans Nogueira
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Ney Armando de Mello Meziat Filho
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Jorge Eduardo de Jesus Esteves
Malta International College of Osteopathic Medicine Educational – OBU



Sandro Groisman
Instituto Brasileiro dos Osteopatas – IBO

RIO DE JANEIRO

2022

Dedico este trabalho a minha família,
meu propósito de vida, o que me
move e me estrutura.

Agradecimentos

Agradeço ao meu marido, Eduardo Antônio Curi, quem mais acredita em mim e me apoia em todas as empreitadas, por mais difíceis que possam ser. Parceiro de toda uma vida.

Aos meus filhos, Nicolau e Joana, que me fazem querer ser a cada dia um pouco melhor. São eles os principais responsáveis por me ajudar com as tecnologias, que evoluem mais rápido do que minha capacidade de acompanhá-las, que me dão suporte na hora das dúvidas linguísticas e não me deixam esmorecer.

Ao Instituto Brasileiro de Osteopatia por disponibilizar o ambulatório de osteopatia para realização desta pesquisa.

Aos pacientes que se dispuseram a participar da pesquisa e os que ainda participarão.

Aos Fisioterapeutas que se colocaram prontamente parceiros para a execução desta pesquisa.

À amiga Letizia Maddaluno quem apoiou e nos deu todo o suporte para realização desta pesquisa.

À Eliana, assistente social, que foi implacável e perfeccionista ao lidar com tantos detalhes na hora da aplicação dos questionários.

À minha grande amiga e parceira, Ana Paula Antunes Ferreira, nesta ousada pesquisa. Sem sua participação e generosidade, com certeza o caminho não teria sido tão enriquecedor, produtivo e feliz.

Ao meu orientador, Professor Doutor Arthur Sá Ferreira, quem me resgatou, acreditou em mim, me deu apoio e foi implacável em corrigir todos os detalhes desta pesquisa. Percebo que seu vasto conhecimento, profissionalismo e obstinação me faz chegar ao final desta jornada uma profissional mais completa e confiante.

Ao Professor Doutor Ney Meziat Filho e Professor Doutor Leandro Calazans Nogueira por terem sido revisores dedicados e atentos, que me deixaram de “cabelo em pé” mas, me ensinaram muito, como fazem os verdadeiros Professores.

Ao Professor Doutor Jorge Esteves e ao Professor Doutor Sandro Groisman que aceitaram o convite para participarem da banca com prontidão, interesse e entusiasmo, qualidades indispensáveis a um pesquisador.

“A parte que ignoramos é muito maior
que tudo quanto sabemos”

Platão

Resumo

Introdução: A fadiga é um dos sintomas mais comuns como efeito de longo prazo do coronavírus (ICOVID longa). Este estudo tem como objetivo comparar a eficácia do tratamento manipulativo osteopático (TMO) combinado com o tratamento fisioterapêutico (FT) em comparação com o FT sozinho na fadiga e nas limitações funcionais dois meses após a randomização em adultos com COVID longa. **Método:** Este é um protocolo de estudo para um ensaio de superioridade controlado randomizado pragmático, de dois braços, cegado para o avaliador. Setenta e seis participantes serão aleatoriamente alocados para TMO+FT ou FT. O FP inclui intervenções de cuidados usuais, incluindo exercícios motores e respiratórios direcionados às funções cardiorrespiratórias e musculoesqueléticas. O TMO envolve técnicas musculoesqueléticas diretas, indiretas, viscerais e cranianas. Os pacientes serão avaliados antes e após um programa de intervenção de 2 meses, e em 3 meses de *follow-up*. Os objetivos primários incluem fadiga e limitações funcionais 2 meses após a randomização, avaliado pela Escala de gravidade da Fadiga e pela Escala do Estado Funcional Pós-COVID. Os objetivos secundários compreendem fadiga e limitações funcionais em 3 meses, e a percepção de mudança pós-tratamento avaliada pela Escala de Mudança Percebida (PCS-paciente). **Resultados:** Dados preliminares incluindo 24 (32%) pacientes no início do estudo, 13 (17%) e 2 (3%) pacientes com avaliações T2 (60 [60-63] dias) e T3 (91 [91-91] dias) concluídas foram analisados. Há evidência estatística de diferença entre grupos para fadiga (FSS, $P<0,01$) e capacidade funcional (PCFS, $P<0,01$) em T2. Nenhuma evidência estatística de diferença entre os grupos foi observada para o efeito global percebido (PCS, $P=0,74$). **Conclusões:** Achados preliminares sugerem uma melhora na fadiga e limitações funcionais dois meses após a randomização em pacientes com COVID longa. O estudo continua com recrutamento de pacientes até julho de 2023 para uma análise completa de acordo com o protocolo publicado.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Modalidades de Fisioterapia; Manipulação Osteopática; Reabilitação.

Abstract

Introduction: Fatigue is among the most common symptoms of the long-term effects of coronavirus (long COVID). This study aims to compare the effectiveness of osteopathic manipulative treatment (OMT) combined with physiotherapy treatment (PT) compared to PT alone on fatigue and functional limitations after two months post randomization in adults with long COVID. **Methods:** This is a study protocol for a two-arm, assessor-blinded, pragmatic randomized controlled superiority trial. Seventy-six participants will be randomly allocated to OMT+PT or PT. The PT includes usual care interventions including motor and respiratory exercises targeting cardiorespiratory and skeletal muscle functions. The OMT entails direct and indirect musculoskeletal, visceral, and cranial techniques. Patients will be evaluated before and after a 2-month intervention program, and at 3-month follow-up session. Primary objectives comprise fatigue and functional limitations at 2-month post randomization as assessed by the fatigue severity scale and the Post-COVID Functional State scale. Secondary objectives comprise fatigue and functional limitations at 3 months, and the perceived change post-treatment as assessed by the Perceived Change Scale (PCS-patient). **Results:** Preliminary data including 24 (32%) patients at baseline, 13 (17%) and 2 (3%) patients with assessments T2 (60 [60-63] days) and T3 (91 [91-91] days) completed were analyzed. There is statistical evidence of a difference between groups for both fatigue (FSS, $P < 0.01$) and functional capacity (PCFS, $P < 0.01$) outcomes at T2. No statistical evidence of a difference between groups was noticed for the global perceived effect (PCS, $P = 0.74$). **Conclusions:** Preliminary findings suggest an improvement in fatigue and functional limitations two-month post randomization in patients with long COVID. The trial continues patient recruitment up to July 2023 for a full analysis according to the published protocol.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Physical Therapy Modalities; Osteopathic Manipulation; Rehabilitation.

Sumário

AGRADECIMENTOS	VI
RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
PARTE I – PROJETO DE PESQUISA	12
CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA	13
1.1 COVID-19	13
1.1.1 SEQUELAS PÓS-COVID-19 OU COVID LONGA	15
1.2 ABORDAGEM FISIOTERAPÊUTICA NO TRATAMENTO PÓS-COVID-19	17
1.2.1 TRATAMENTO MANIPULATIVO OSTEOPÁTICO	19
1.2.2 TMO NA REABILITAÇÃO GERAL	22
1.3 ENSAIOS CLÍNICOS PRAGMÁTICOS	24
1.4 JUSTIFICATIVAS	26
1.4.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	26
1.4.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	26
1.4.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	27
1.5 OBJETIVOS	27
1.5.1 GERAL	27
1.5.2 ESPECÍFICOS	27
1.6 HIPÓTESES	28
CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS	29
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	29
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	29
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	30
2.2.2 PRÉ-REGISTRO DO PROTOCOLO	31
2.3 AMOSTRA	31
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	31
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	31
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	31
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	32
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	32
2.5 DESFECHOS	34
2.5.1 DESFECHO PRIMÁRIO	34
2.5.2 DESFECHO SECUNDÁRIO	34
2.6 ANÁLISE DOS DADOS	34
2.6.1 TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	34
2.6.2 VARIÁVEIS DO ESTUDO	35
2.6.3 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
2.6.4 DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	35

2.7	RESULTADOS ESPERADOS	36
2.8	ORÇAMENTO E APOIO FINANCEIRO	36
2.9	CRONOGRAMA	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	47
	ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	49
	ANEXO 2 – CARTA DE ANUÊNCIA DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE (CENTRO MUNICIPAL DE REABILITAÇÃO)	53
	ANEXO 3 – CARTA DE ANUÊNCIA DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE (INSTITUTO BRASILEIRO DE OSTEOPATIA)	54
	ANEXO 4 – CARTA DE ANUÊNCIA DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE (CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA)	55
	ANEXO 5 – ESCALA DE GRAVIDADE DA FADIGA (FSS)	56
	ANEXO 6 – ESCALA DO ESTADO FUNCIONAL PÓS-COVID (PCFS)	57
	ANEXO 7 – ESCALA DE MUDANÇA PERCEBIDA (EMP)	58
	<u>PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL</u>	<u>59</u>
	CONTEXTUALIZAÇÃO DA PRODUÇÃO	60
	DISSEMINAÇÃO DA PRODUÇÃO	61
	CAPÍTULO 3 MANUSCRITO(S) ACEITO(S) PARA PUBLICAÇÃO	62
	3.1 OSTEOPATHY AND PHYSIOTHERAPY COMPARED TO PHYSIOTHERAPY ALONE ON FATIGUE IN LONG COVID: STUDY PROTOCOL FOR A PRAGMATIC RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	63
	3.1.1 METADADOS DO MANUSCRITO ACEITO	63
	3.1.2 CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO MANUSCRITO ACEITO	63
	CAPÍTULO 4 MANUSCRITO(S) PARA SUBMISSÃO	90
	3.2 OSTEOPATHY AND PHYSIOTHERAPY COMPARED TO PHYSIOTHERAPY ALONE ON FATIGUE AND FUNCTIONAL STATUS IN LONG COVID: A PRAGMATIC RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	91
	3.2.1 CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO MANUSCRITO PARA SUBMISSÃO #1	91

PARTE I – PROJETO DE PESQUISA

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 COVID-19

A doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) foi identificada pela primeira vez em Dezembro de 2019 em Wuhan na China, em um grupo de pacientes com pneumonia, com alta capacidade de transmissão e causa não conhecida (WANG et al., 2021; WIERSINGA et al., 2020). Em 6 meses, o SARS-CoV-2 já havia afetado mais de 200 países e contabilizado mais de 508 mil mortes. Após 14 meses da primeira descrição do vírus, mais de 100 milhões de indivíduos, no mundo, tinham sido infectados e mais de 2 milhões de mortes foram atribuídas ao SARS-Cov-2. (GE et al., 2020; WANG et al., 2021; WIERSINGA et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

A COVID-19 apresenta um quadro clínico que pode variar de infecções assintomáticas, quadros leves, a quadros respiratórios graves. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a maioria dos pacientes com COVID-19 (aproximadamente 80%) se recuperam sem necessitar de assistência hospitalar e cerca de 20% dos casos podem necessitar atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória e, desses casos, aproximadamente 5% podem precisar de suporte ventilatório para o tratamento de insuficiência respiratória. Embora a COVID-19 afete predominantemente o sistema respiratório, evidências indicam ser uma doença multissistêmica frequentemente grave, capaz de levar a morte ou de deixar diversas sequelas (KLOK et al., 2020a; LÓPEZ-LEÓN et al., 2021). A COVID-19 pode impactar todos os aspectos da existência humana levando a distúrbios funcionais, distúrbios emocionais e interferências nos relacionamentos pessoais e, na maioria das vezes, tem sido refratária aos tratamentos convencionais (BARKER-DAVIES et al., 2020; GE et al., 2020; KLOK et al., 2020a).

Pesquisadores têm chamado atenção para os cuidados com os sobreviventes de COVID-19, sobretudo daqueles que necessitaram de ventilação mecânica. Devido de COVID-19 ser uma doença recente, a compreensão sobre todos os aspectos da doença e suas consequências ainda é incompleta, particularmente em relação as sequelas e os resultados de médio a longo prazo (LIU et al., 2020; STAM; STUCKI; BICKENBACH, 2020).

As primeiras recomendações sobre tratamento respiratório da COVID-19 foram publicadas com base nos achados da síndrome pós terapia intensiva. Porém, a COVID-19 apresenta características únicas que ainda não foram completamente compreendidas. Muitos pacientes apresentam respiração normal, mas com hipoxemia grave; desta forma o limite para indicar intubação, na insuficiência respiratória, se torna controversa (WIERSINGA et al., 2020). Kiekens e colaboradores (2020) compartilharam as primeiras experiências do campo clínico no norte da Itália, onde a epidemia começou em fevereiro de 2020 e ressaltaram a necessidade de preparar os profissionais e os serviços para a fase pós-aguda. O tempo de permanência na UTI pode ser relativamente longo, com imobilização em decúbito ventral. Kiekens e colaboradores (2020) descrevem alguns distúrbios funcionais específicos decorrentes da COVID-19, incluindo grave fraqueza e fadiga muscular, rigidez articular, disfagia, transtornos neurológicos e psicológicos, com comprometimento da mobilidade, da execução de atividades da vida diária e de trabalho. Entretanto, muito ainda é desconhecido e os pacientes podem apresentar consequências em longo prazo, o que justifica a necessidade de investigações sobre este assunto (KIEKENS et al., 2020; LÓPEZ-LEÓN et al., 2021).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no Reino Unido recomenda que programas de reabilitação progressiva sejam preferencialmente iniciados nos primeiros 30 dias (fase pós-aguda) para ter maior impacto na recuperação e salienta que as sequelas dos sobreviventes de COVID-19 podem perdurar por anos, requerendo cuidados médicos e reabilitação (BARKER-DAVIES et al., 2020). Os problemas de saúde persistentes ao pós-COVID-19 agudo estão sendo referidos como COVID longa ou síndrome do COVID-19 pós-agudo, ou ainda, condição pós-COVID19. Algumas sequelas persistentes, observadas nos pacientes pós COVID-19, também, estão presentes em pacientes com doenças nas vias aéreas como: fadiga, falta de ar, problemas de saúde mental (ansiedade e depressão), comprometimento cognitivo, aumento da taxa de tromboembolismo venoso. Porém, sintomas como: disfunção autonômica (síndrome de taquicardia ortostática postural) não tem associação com doenças das vias aéreas (ADELOYE et al., 2021; LÓPEZ-LEÓN et al., 2021).

O Stanford Hall consenso para reabilitação pós-COVID19 reúne as evidências e prováveis requisitos para a reabilitação na população fisicamente ativa, incluindo militares e atletas com o objetivo de otimizar a recuperação e o desempenho humano

em ambientes ocupacionais. Dentre as recomendações do consenso destacam-se: a reabilitação deve ser centrada no paciente e adaptada às necessidades individuais; o programa de reabilitação deve levar em conta as comorbidades que podem afetar o progresso de cada paciente; a capacidade de cada paciente de participar de um determinado programa de reabilitação; e ter por objetivo aliviar sintomas, sofrimento psicológico e melhorar a participação na reabilitação, função física e qualidade de vida (BARKER-DAVIES et al., 2020). Atualmente, profissionais da área da saúde e legisladores reconhecem a necessidade de acompanhar os pacientes que foram acometidos pela infecção do COVID-19. Observa-se que, tantos os indivíduos que necessitaram de internação hospitalar como os que tiveram a doença de forma branda apresentam manifestações multisistêmicas pós COVID-19. Estes pacientes, com sequelas pós-COVID-19, procuram ajuda nas mais diversas áreas médicas, evidenciando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, visando a integração dos cuidados de saúde (ADELOYE et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021; “NICE COVID-19 rapid guidelines”, 2021).

1.1.1 Sequelas pós-COVID-19 ou COVID longa

A condição pós-COVID-19 é determinada pela permanência de sintomas ou sequelas nos pacientes que foram acometidos pela COVID-19, com aparecimento após mais de 4 semanas, ou ultrapassando 12 semanas, a partir do início da doença. Tanto os indivíduos assintomáticos, no período da infecção, como os que necessitaram de internação hospitalar, com manifestação mais grave da doença, podem apresentar sintomas/sequelas a posteriori (ADELOYE et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021; “NICE COVID-19 rapid guidelines”, 2021). Mandal et al. evidenciam, em seu estudo no Reino Unido, o impacto causado pela COVID-19 nos pacientes com alta hospitalar e acompanhados posteriormente. De 384 pacientes que receberam alta hospitalar, foi observado que, mesmo após 54 dias da alta hospitalar, 69% apresentavam fadiga, 53% tinham falta de ar persistente e 34%, tosse (MANDAL et al., 2021). Lopes-Leon et al. apresentam, em uma revisão sistemática com meta-análise, mais de 50 manifestações clínicas persistentes diretamente relacionadas a condição pós-COVID-19. A sequela mais recorrente evidenciada por esta revisão sistemática foi a fadiga (58%), seguida por cefaleia (44%) e distúrbio de atenção,

ageusia, anosmia, tosse, polipneia e dores articulares (em torno de 20%) (LÓPEZ-LEÓN et al., 2021). Parece que danos celulares, resposta inflamatória robusta com produção intensa de citocinas e um estado pró-coagulante contribuem para a existência das sequelas (NALBANDIAN et al., 2021).

A fadiga crônica é uma condição caracterizada por uma fadiga prolongada que não é aliviada com repouso, grave o suficiente para reduzir as atividades em pelo menos 50% e com mais de 6 meses de duração (ENNS et al., 2018; GALEOTO et al., 2018; HILL et al., 1999). Kuger e colaboradores fazem distinção entre percepção de fadiga e fadiga de desempenho ou fadigabilidade. A percepção de fadiga diz respeito a sensação de cansaço, sensação de necessidade de esforço crescente, incompatibilidade entre o esforço despendido e o desempenho real para se realizar uma tarefa. A fadigabilidade seria a variação da medição do esforço para realização de uma determinada tarefa a partir de um valor de referência (KLUGER; KRUPP; ENOKA, 2013).

Frequentemente, a fadiga é acompanhada por queixas de dor articular, redução da memória e da concentração. De acordo com Enns et al 2018 parece haver forte associação entre a síndrome da fadiga crônica e a piora da função geral nas doenças inflamatórias imunomediadas (ENNS et al., 2018). Parece que esta condição, também, é vista nos pacientes com sequelas persistentes no pós-COVID-19, onde a fadiga crônica, dor articular e muscular, fraqueza muscular, declínio cognitivo, ansiedade e depressão, além de alterar negativamente nas atividades funcionais gerais e sociais, impactam na qualidade de vida destes indivíduos (KLOK et al., 2020c; NALBANDIAN et al., 2021; VINK; VINK-NIESE, 2020). A fadiga pode estar presente em várias condições clínicas: doenças neurológicas, diabetes, sobreviventes de câncer, problemas cardiológicos, alterações no metabolismo muscular e problemas psiquiátricos. A relação entre estas condições clínicas parece ser a presença de fatores inflamatórios que estariam atuando no SNC causando, inclusive, alteração de comportamento (KARSHIKOFF; SUNDELIN; LASSELIN, 2017). Importante lembrar que, na infecção causada pela COVID-19 vários sistemas orgânicos podem ser acometidos devido a intensa cascata inflamatória provocada pelo vírus e, desta forma, deixando sequelas (DENNIS et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021; WIERSINGA et al., 2020).

A fadiga, ao que tudo indica, é uma condição clínica subjetiva e multifatorial. E, como já dito, pode impactar negativamente a qualidade de vida de um indivíduo. Logo,

é necessário utilizar ferramentas que sejam capazes de avaliar e mensurar a fadiga. Com este objetivo, existem diversas possibilidades de avaliação da fadiga através de escalas, porém, desenvolvidas para doenças específicas. Todavia, sendo a fadiga um sintoma inespecífico parece não haver necessidade de uma escala para cada tipo de doença (HJOLLUND; ANDERSEN; BECH, 2007). Para fins clínicos e de pesquisa é importante que haja uma ferramenta capaz de avaliar e quantificar a fadiga. Em um estudo de revisão bibliográfica a Escala de Severidade da Fadiga (FSS) se mostrou simples, rápida, de alta aceitação geral e frequentemente utilizada. A FSS, também, se mostrou válida para detecção e monitoramento da fadiga, o que é fundamental para eleger alguma intervenção clínica ou tratamento adequado (HJOLLUND; ANDERSEN; BECH, 2007; VALKO et al., 2008)

1.2 Abordagem Fisioterapêutica no tratamento pós-COVID-19

A reabilitação é definida como um conjunto de intervenções que objetiva o suporte, a recuperação ou o ajuste de indivíduos as suas atividades diárias. Visa alcançar o potencial máximo da pessoa para, assim, viabilizar sua participação na educação, no trabalho, lazer e todos outros papéis que sejam significativos na vida (WORLD PHYSIOTHERAPY, 2021).

A COVID-19 apresenta uma gama de sintomas que podem variar de acordo com a severidade da doença. Nos casos de maior gravidade, os pacientes necessitaram de internação hospitalar foram entubados e submetidos à ventilação mecânica. Alguns destes pacientes, que evoluem para condição crítica, necessitam de traqueostomia e são mantidos em posição prono por longos períodos, que chegam de 12h a 16h por dia. Além do acometimento respiratório, foram observados distúrbios cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinais e musculoesqueléticos (OSIKOMAIYA et al., 2021; SILVA; SOUSA, 2020a; THOMAS et al., 2020a; WORLD PHYSIOTHERAPY, 2021).

Estes pacientes, de todas as idades, podem desenvolver a síndrome de pós-cuidados intensivos. Essa síndrome é caracterizada por disfunção muscular, fadiga, dor e dispneia. Outras alterações, também, foram observadas como: polineuropatia, miopatia, instabilidade postural, tromboembolismo venoso, encurtamento muscular e

contraturas (miogênicas, neurogênicas e artrogênicas). Porém, as sequelas secundárias desta doença, a longo prazo, ainda são desconhecidas (SILVA; SOUSA, 2020a; SIMPSON; ROBINSON, 2020).

O processo de reabilitação do paciente com COVID-19 envolve diversos profissionais da área da saúde, entre eles o fisioterapeuta. A atuação deste profissional está presente desde a fase aguda até a crônica e tem como objetivo prevenir e reabilitar o doente de suas limitações funcionais e respiratórias, e ajudá-lo a retomar suas atividades de vida diária. Porém, há um limite para se criar protocolos de tratamento, por conta da grande possibilidade de sequelas e peculiaridades individuais associadas ao paciente, tais como: aqueles que além do COVID-19 apresentem quadros de fibromialgia, artrite reumatoide, declínio cognitivo, principalmente em idosos, entre outros (SILVA; SOUSA, 2020a).

A abordagem fisioterápica, cujo objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes pós-COVID-19, abrange cinesioterapia motora – com técnicas de mobilização passiva, ativa assistida e ativa – programa de exercícios para manter e/ou melhorar a integridade articular e muscular, e cinesioterapia respiratória, com vistas a recuperar o condicionamento cardiorrespiratório. Entre os objetivos da fisioterapia está a redução da intensidade da dor. A termoterapia pode ser indicada como coadjuvante no tratamento do paciente (THOMAS et al., 2020a). A OMS recomenda que a reabilitação no pós-COVID-19 inclua educar as pessoas sobre como retomar as atividades diárias de forma conservadora, em um ritmo apropriado, seguro e gerenciável em relação aos níveis de energia dispendida pelo paciente, ou seja, que esteja de acordo com os limites dos sintomas atuais. O esforço não deve ser levado ao ponto de fadiga ou exacerbação dos sintomas, tanto durante quanto nos dias seguintes ao exercício (WHO, 2021; WORLD PHYSIOTHERAPY, 2021).

Em revisão sistemática sobre o efeito da fisioterapia e da função física na fadiga crônica, Galeoto et al 2018, sugere que a fisioterapia sozinha não é suficiente para controlar os sintomas e promover autonomia nas atividades diárias. O programa de reabilitação deve incluir diversas abordagens e técnicas, como: mobilizações, exercícios físicos, psicoterapia e consciência corporal. Entretanto, no estudo de Davidson et al 2009, foi avaliada a fadiga, com o uso da Escala de Severidade da Fadiga (FSS), em pacientes acometidos por Guillain-Barré e tratados com fisioterapia. Neste estudo, os pacientes tratados apresentaram menor incapacidade funcional,

sugerindo que a fisioterapia pode colaborar na recuperação destes indivíduos (DAVIDSON; I.; WILSON; C., 2009).

1.2.1 Tratamento Manipulativo Osteopático

A osteopatia é um sistema autônomo de cuidados de saúde de âmbito primário que atua sobre vários distúrbios por meio da aplicação do tratamento manipulativo osteopático (TMO), associado a medidas de prevenção, cuidado e promoção da saúde (ADAMS et al., 2018; SEFFINGER M.A., 2018; STEEL et al., 2020; VAN DUN P.L.S., 2012; WHO, 2010).

A osteopatia integra o conjunto de abordagens em medicina tradicional/medicina complementar e alternativa (Traditional Medicines/Complementary and Alternative Medicines - TM/CAM) reconhecidas pela OMS há mais de uma década. Em 2010, a OMS publicou o documento intitulado "Benchmarks for Training in Osteopathy". Nesse documento constam definições e referências para a capacitação do Osteopata. Recentemente, a OMS publicou as estratégias para medicinas tradicionais 2014-2023 consolidando e ampliando a inserção da osteopatia nas CAM (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2013). No Brasil, a osteopatia integra o conjunto das Práticas Integrativas e Complementares (PIC) reconhecidas pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2018).

A osteopatia foi desenvolvida por Andrew Taylor Still, médico e cirurgião dos Estados Unidos da América em meados de 1800, quem fundou a primeira escola independente em 1892. A osteopatia, também chamada de medicina osteopática, louva-se no contato manual para o diagnóstico e tratamento. Enfatiza a integridade estrutural e funcional e a tendência intrínseca do corpo, direcionada à própria cura. Apesar de outras profissões da área de saúde também utilizarem o contato manual em suas práticas, a prática da osteopatia é distinta de outras profissões da saúde tais como fisioterapia e a quiropraxia (WHO, 2010).

Os osteopatas utilizam o conhecimento da relação entre a estrutura e a função para otimizar a capacidade de autorregulação do corpo e a autocura. A osteopatia é uma abordagem holística para os cuidados do paciente que se baseia no conceito de que o ser humano é uma unidade funcional dinâmica, em que todas as partes se inter-

relacionam e que possui seus próprios mecanismos para a autorregulação e a autocura. A osteopatia realiza o diagnóstico e tratamento de disfunções na mobilidade de tecidos corporais que afetam o estado de saúde geral do indivíduo. A disfunção somática, com codificação M99.0 na classificação internacional das doenças (ICD-11), é uma função prejudicada ou alterada de componentes do sistema somático (estrutura corporal); esquelético, estruturas articulares, miofasciais e sistemas vasculares, linfáticos e neurais relacionados (BASILE; SCIONTI; PETRACCA, 2017; MÜLLER et al., 2014a).

Os osteopatas seguem critérios específicos identificados pelo mnemônico T-A-R-T do inglês (*Tissue texture changes, Asymmetry, Restriction of motion, Tenderness*; alterações teciduais, assimetria, restrição de mobilidade e sensibilidade) e tratam as disfunções somáticas utilizando o TMO, que se refere a uma série de técnicas manipulativas, que pode combinar-se com outros tratamentos ou aconselhamentos, como por exemplo, a dieta, atividade física, postura ou conselhos sobre estilo de vida (BASILE; SCIONTI; PETRACCA, 2017; GIUSTI, 2017a; LIEM, 2016; SEFFINGER M.A., 2018; WHO, 2010; WU et al., 2020a).

Os osteopatas compartilham um conjunto de competências essenciais, que os orientam no diagnóstico, no gerenciamento e no tratamento dos pacientes e compõem o alicerce para a abordagem osteopática. Todos os programas de treinamento incluem: história e filosofia da osteopatia, entendimento das ciências básicas no contexto da filosofia da osteopatia e os cinco modelos da interação estrutura-função (biomecânico, respiratório/circulatório, neurológico, biopsicossocial e bioenergético) que orientam o diagnóstico e a abordagem osteopática (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2010):

- Modelo biomecânico - visualiza o corpo como uma integração de componentes somáticos que se relacionam como um mecanismo para a postura e o equilíbrio. As tensões ou desequilíbrios dentro deste mecanismo podem afetar a função dinâmica, aumentar o dispêndio de energia, alterar a propriocepção, alterar a estrutura articular, impedir a função neurovascular e alterar o metabolismo. Esse modelo se aplica às abordagens terapêuticas, inclusive às técnicas manipulativas osteopáticas, que permitem a restauração da postura e dos componentes musculoesqueléticos.
- Modelo respiratório/circulatório – concentra-se na manutenção dos ambientes extra e intracelulares, por intermédio da liberação desimpedida de

oxigênio e nutrientes e pela remoção de produtos residuais celulares. A tensão tecidual ou outros fatores que interferem com o fluxo ou a circulação de qualquer fluido corporal podem afetar a saúde do tecido. Esse modelo se aplica às abordagens terapêuticas, inclusive às técnicas manipulativas osteopáticas, com a função de eliminar a disfunção no mecanismo respiratório, na circulação e no fluxo de fluidos corporais.

- Modelo neurológico - considera a influência da facilitação medular, a função proprioceptiva, o sistema nervoso autonômico e a atividade de nociceptores na função da rede neuroendócrina imunológica. Considera-se a importância do sistema nervoso autônomo. Esse modelo se aplica às abordagens terapêuticas, inclusive às técnicas manipulativas osteopáticas, para reduzir os estresses mecânicos, equilibrar os impulsos neurais e reduzir ou eliminar o impulso nociceptivo.
- Modelo biopsicossocial – aplica-se às abordagens terapêuticas, inclusive às técnicas manipulativas osteopáticas, com a finalidade de combater efeitos e reações a vários estresses biopsicossociais.
- Modelo bioenergético - reconhece que o corpo procura manter um equilíbrio entre produção, distribuição e dispêndio de energia. A manutenção desse equilíbrio ajuda o corpo em sua habilidade de adaptar-se a diversos estressores imunológicos (nutricionais, psicológicos, dentre outros).

O TMO foi desenvolvido como meio de facilitar os mecanismos de autoregulação e autocura no corpo, direcionando-se a áreas de tensão tecidual ou disfunção, que podem prejudicar os mecanismos neurais vasculares e bioquímicos (SEFFINGER M.A., 2018). A osteopatia é uma abordagem complexa na qual o indivíduo é avaliado quanto às suas necessidades no momento da consulta. Por ser uma abordagem complexa não admite protocolos de tratamento; a frequência e a duração do tratamento variam individualmente.

A aplicação prática da osteopatia se baseia nestes modelos de relação estrutura-função. Os osteopatas colhem as informações do paciente e realizam exame físico através da palpação e interpretam o significado dos achados para a saúde total do paciente. A osteopatia, sob este aspecto, não se limita ao diagnóstico ou ao tratamento dos problemas musculoesqueléticos, pode ser complementar em afecções infecciosas respiratórias, otorrinolaringológicas e, digestórias funcionais, assim como

de dor pélvica e dismenorreia (KAMPER, 2019; SCHWERLA et al., 2014; ZECCHILLO et al., 2017). A abordagem osteopática também pode reduzir o tempo de internação de prematuros (LANARO et al., 2017) sendo uma abordagem de custo-benefício positiva e um procedimento efetivo no gerenciamento do paciente migranoso (CERRITELLI et al., 2015a).

1.2.2 TMO na reabilitação geral

O TMO está associado a medidas de prevenção, cuidado e promoção da saúde (ADAMS et al., 2018; SEFFINGER M.A., 2018; STEEL et al., 2020; VAN DUN P.L.S., 2012; WHO, 2010). Desta forma, é possível observar vários estudos envolvendo o TMO a cuidados gerais de saúde.

Cicchitti, Martelli & Cerritelli em 2015 apresentaram uma revisão sistemática sobre a osteopatia nas doenças crônicas inflamatórias. Neste artigo foram incluídos 10 estudos totalizando uma amostra de 386 sujeitos. Dos 10 artigos 6 eram ensaios clínicos randomizados, 1 estudo piloto *cross-over*, 1 estudo observacional, 1 estudo piloto controlado e 1 estudo laboratorial. As patologias associadas a doença crônica inflamatória eram: doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome do cólon irritável, asma e doença arterial periférica, que foram comparadas com placebo ou *Sham*. O estudo laboratorial realizado em ratos e com abordagem adaptada, sugeriu possíveis efeitos positivos nos aspectos comportamentais e biomecânicos. O resultado desta revisão sugere que o TMO promove boa repercussão, porém os dados se apresentaram imprecisos. Entretanto, foi observado que não houve efeito colateral nos sujeitos que foram submetidos ao TMO (CICCHITTI; MARTELLI; CERRITELLI, 2015; PIZZOLORUSSO et al., 2014).

Em 2011, Cerritelli *et al* apresentaram um estudo no qual mostrou a repercussão do TMO, como tratamento complementar, em indivíduos com hipertensão arterial sistêmica, ao longo de um ano. A amostra consistiu em 63 sujeitos diagnosticados e acompanhados pelo mesmo cardiologista durante toda a pesquisa e divididos em 2 grupos. Grupo 1: controle com 32 e Grupo 2: intervenção com TMO com 31. O Grupo 2 foi submetido ao TMO a cada 15 dias durante um ano. Os dados coletados foram: pressão arterial, espessura das camadas íntima-média das artérias carótida e femoral, peso, altura, IMC, e a frequência cardíaca em repouso. Ao final

desta pesquisa os autores observaram que o TMO apresentou efeitos estatisticamente significativos na melhora da espessura íntima média, na pressão sistólica e redução dos medicamentos utilizados (CERRITELLI et al., 2011).

Licciardone *et al*, em 2020, realizaram uma revisão narrativa crítica sobre a abordagem osteopática em dores crônicas, tendo como base revisões sistemáticas da literatura biomédica e do banco de dados ClinicalTrials.gov. De acordo com esta revisão, o TMO é considerado seguro e a principal evidência dos seus efeitos positivos está relacionado ao tratamento da dor lombar crônica. Outra evidência positiva do TMO foi sobre as cefaleias e enxaquecas. Foram incluídos 5 estudos de ensaio clínico somando 265 indivíduos. A análise das revisões mostrou redução da intensidade e frequência da dor, como também, melhora da qualidade de vida em portadores de cefaleia tensional e enxaqueca. Porém, não foi realizada a meta análise devido a heterogeneidade e a baixa qualidade. Na continuidade, a avaliação de outra revisão sistemática, esta, sobre dor cervical com apenas 3 artigos e amostra de 123 indivíduos, foi observado redução da dor, mas sem alteração significativa no estado funcional. O estudo apresentou heterogeneidade entre os grupos comparadores, amostra pequena e falta de acompanhamento de longo prazo (LICCIARDONE; SCHULTZ; AMEN, 2020).

Entretanto, no estudo pragmático realizado por Groisman *et al* 2020, com objetivo de estabelecer a eficácia do TMO associado a exercícios de alongamento e fortalecimento da região cervical em indivíduos com cervicálgia crônica inespecífica, demonstrou efeito positivo. Foram randomizados 90 adultos com dor cervical crônica inespecífica em 2 grupos: Grupo exercício e grupo TMO + exercício. Os dados foram coletados em dois momentos pré e após 4 semanas de tratamento. Os resultados se mostraram significativamente importantes com redução da dor ($p < 0,05$) e melhora da rotação ativa da cervical ($p = 0,03$) (GROISMAN et al., 2019).

Em 2020, Cerritelli *et al* realizaram uma pesquisa randomizada placebo controlada utilizando ressonância magnética funcional para avaliar o efeito do TMO no cérebro em 3 momentos (T0, T1 após o 1º atendimento e T2 após 1 mês, um total de 4 atendimentos). Participaram 32 sujeitos portadores de dor lombar crônica divididos em 2 grupos: TMO e Placebo. Os resultados deste estudo revelaram que o TMO promove redução da resposta BOLD em áreas cerebrais responsáveis pela interocepção em relação ao grupo que recebeu tratamento *sham*. Foram ativadas a ínsula bilateral, córtex cingulado anterior, núcleo estriado esquerdo e rMFG (*rostral middle frontal gyrus*). Importante ressaltar que a região insular está associada a

integração interoceptiva e a processos interoceptivos, como a percepção de sensações do corpo. Além disso, a ínsula, também, participa de processos exteroceptivos como percepção de dor, paladar, olfato e tato. Nesta região, mais precisamente na ínsula anterior, informações interoceptivas e exteroceptivas se sobrepõem aos domínios emocionais, o que demonstra um ponto de encontro entre o meio externo e interno. Este estudo, termina por sugerir que o TMO pode ser capaz de modificar a percepção corporal e reorientar de forma mais eficiente os estímulos endógenos (CERRITELLI et al., 2020).

1.3 Ensaios Clínicos Pragmáticos

Diante do aparecimento de novas abordagens terapêuticas, as evidências clínicas apresentadas por ensaios clínicos randomizados, tem se mostrado insuficientes para orientar as decisões médicas e de legisladores de políticas públicas de saúde. Desta forma, evidências do “mundo real” são necessárias e, os estudos pragmáticos parecem preencher esta lacuna (ZUIDGEEST et al., 2017). A evidência do “mundo real” é a evidência que provém da análise\síntese de dados do mundo real. Diz respeito sobre os efeitos de intervenções de saúde, que sem perder a força dos estudos clínicos randomizados controlados, fornece evidências sobre a eficácia relativa de uma estratégia de tratamento na prática clínica do dia a dia (ZUIDGEEST et al., 2017). Os ensaios pragmáticos combinam a natureza do mundo real de um estudo observacional com o rigor científico de um ensaio randomizado para melhor responder às questões que são relevantes para a prática clínica. As escolhas a serem feitas no desenho pragmático do estudo pertencem a quatro domínios: a população de estudo; o local do experimento; operacionalização da intervenção e comparador escolhido; e a medida do resultado. Para capturar verdadeiramente os efeitos, a abordagem pragmática deve ocorrer em um ambiente onde os pacientes são tratados na vida real. A população não deve incluir pacientes "ideais" altamente selecionados; as comorbidades, a gravidade da doença e os fatores de risco caracterizam melhor o mundo real. Além disso, a prática clínica de rotina não deve ser alterada pela condução do estudo, o que tem implicações para o plano de monitoramento e coleta de dados de estudos pragmáticos (FORD; NORRIE, 2016; MEINECKE et al., 2017; OUDE RENGINK et al., 2017; WELSING et al., 2017).

Em estudos pragmáticos frequentemente investiga-se uma abordagem geral do tratamento, em vez de ditar os detalhes específicos dessa abordagem (FORD; NORRIE, 2016). Nos ensaios pragmáticos, a intervenção deve ser empregada como na prática clínica, por pessoal com experiência típica, com o uso rotineiro e com uma diversidade representativa de experiência para a intervenção em estudo (COUTINHO; HUF; BLOCH, 2003). Os estudos pragmáticos têm como objetivo maximizar a aplicabilidade e a generalização das intervenções. A questão de pesquisa sob investigação é se uma intervenção funciona em condições cotidianas. A intervenção é avaliada em relação a outras da classe igual ou diferente, na prática rotineira. Os ensaios pragmáticos medem um amplo espectro de resultados, centrados no paciente.

Os legisladores têm um interesse ativo em ensaios pragmáticos, pois abordam efetividade comparativa das intervenções na prática rotineira, uma vez que estes foram projetados para responder à pergunta mais relevante à agenda dos responsáveis pelas tomadas de decisões. Juntamente com a implementação de análises de custo-efetividade, ensaios pragmáticos podem informar aos responsáveis pelas tomadas de decisões políticas e prestadores de cuidados de saúde sobre os custos dos tratamentos em situações da vida real (PATSOPOULOS, 2011).

Os cuidados osteopáticos em saúde constituem uma abordagem complexa; uma vez que incorporam um sistema de diagnóstico e terapêutico próprios, a prática osteopática é focada na pessoa, sem a aplicação de protocolos. Vários ensaios clínicos pragmáticos foram desenvolvidos aos longos dos últimos anos, nos quais o TMO foi realizado de acordo com os achados no exame palpatório osteopático em indivíduos com dor cervical crônica inespecífica (Groisman et al., 2019); em prematuros (CERRITELLI et al., 2013, 2015b; PIZZOLORUSSO et al., 2011, 2014) em mulheres com dismenorreia primária (SCHWERLA et al., 2014); em idosos (POVOA et al., 2011); em gestantes com dor lombar (HENSEL et al., 2015); e em mulheres com dor no pós-parto (HASTINGS et al., 2016).

1.4 Justificativas

1.4.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

A demanda atual na área da saúde para a prática baseada em evidências exige a produção científica sobre a apreciação e recuperação das sequelas pós-COVID-19. Desta forma, é necessário aumento da produção científica sobre a abordagem osteopática, sem que esta perca as suas características essenciais da prática diária. Apesar das atuais diretrizes (BARKER-DAVIES et al., 2020), não apresentar recomendações específicas para intervenções osteopáticas para sobreviventes de COVID-19, a osteopatia, de acordo com sua abordagem, parece colaborar com o restabelecimento da homeostase, e assim, acelerar na recuperação do indivíduo.

Visto que as sequelas pós-COVID-19 podem afetar diversos sistemas e promover sequelas de várias ordens, parece ser primordial que se desenvolva estratégias de pronta recuperação para os indivíduos afetados. A qualidade de vida destes indivíduos pode sofrer impacto, extremamente, negativo e o tempo de durabilidade das sequelas ainda não está bem determinado na literatura. A pandemia causada pelo COVID-19, a nível mundial, apresentou uma demanda, sem precedentes, em todas as áreas da saúde. Desta forma, evidências científicas são necessárias afim de apresentar as prioridades destes pacientes, para que programas de atenção básica sejam traçados (ADELOYE et al., 2021).

1.4.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde¹

O SARS-CoV-2 provocou uma pandemia sem precedentes, pois se trata de um vírus com rápida e alta transmissibilidade. Por esta razão, este estudo parece estar de acordo com o eixo 6 – Doenças transmissíveis na Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde.

A infecção causada pelo COVID-19 pode causar a morte ou deixar diversas sequelas. Algumas das sequelas tendem a ser persistentes e causam impacto

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

negativo na qualidade de vida das pessoas que foram acometidas. Estudos apontam para a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para estes indivíduos. Este impacto pode provocar atraso na volta ao trabalho e diminuição da produtividade. Desta forma, parece ser primordial que sejam avaliados e desenvolvidos políticas de atenção básica para a população, a fim de reduzir tempo de recuperação de cada indivíduo e impacto sobre saúde pública.

1.4.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável²

É notório que a infecção causada pela COVID-19 pode impactar o sistema único de saúde (SUS), pois pode causar diversas sequelas e afetar uma família inteira.

Este estudo parece adequar-se ao Objetivo 3 Saúde e Bem-estar, especificamente ao item 3.8.1 - Cobertura da Atenção Primária à Saúde.

1.5 Objetivos

1.5.1 Geral

Comparar os efeitos do tratamento manipulativo osteopático combinada ao fisioterápico com tratamento fisioterápico isolado em adultos com sequelas de fadiga crônica e limitação funcional após dois meses pós randomização, relacionados à infecção pela COVID-19.

1.5.2 Específicos

1. Comparar a percepção da gravidade da fadiga antes e após o TMO combinado com TF com TF isolado em indivíduos adultos com sintomas de fadiga crônica, relacionados à infecção pelo COVID-19;
2. Comparar a percepção da limitação funcional antes e após o TMO combinado com TF com TF isolado em indivíduos com alterações funcionais, relacionados à infecção pelo COVID-19;

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

3. Comparar as mudanças percebidas pelo indivíduo após o TMO combinado com TF com TF isolado na condição geral de vida do indivíduo, relacionados à infecção pelo COVID-19.

1.6 Hipóteses

Interação Grupo x Tempo:

H0 – O TMO acrescido da fisioterapia não melhora mais do que fisioterapia isolada a percepção da gravidade da fadiga em indivíduos com sintomas de fadiga crônica relacionados à infecção pelo COVID-19 após 2 meses de intervenção e 1 mês de acompanhamento.

H1 – O TMO acrescido da fisioterapia melhora mais do que fisioterapia isolada a percepção da gravidade da fadiga em indivíduos com sintomas de fadiga crônica relacionados à infecção pelo COVID-19 após 2 meses de intervenção e 1 mês de acompanhamento.

Efeito principal Tempo:

H0 – Não há diferença (antes e depois de 1 mês de acompanhamento) na percepção da gravidade da fadiga em indivíduos com sintomas de fadiga crônica após infecção pelo COVID-19.

H1 – Há diferença (antes e depois de 1 mês de acompanhamento) na percepção da severidade da fadiga em indivíduos com sintomas de fadiga crônica após infecção pelo COVID-19.

Efeito principal Grupo:

H0 – O TMO acrescido da fisioterapia não é diferente da fisioterapia isolada na percepção da severidade da fadiga em indivíduos com sintomas de fadiga crônica, relacionados à infecção pelo COVID-19 em 12 semanas.

H1 – O TMO acrescido da fisioterapia é diferente da fisioterapia isolada a percepção da severidade da fadiga em indivíduos com sintomas de fadiga crônica, relacionados à infecção pelo COVID-19 em 12 semanas.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Este protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado (CAAE 38342520.7.0000.5235; Anexo 1) pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) via Plataforma Brasil (<https://plataformabrasil.saude.gov.br>) antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012³. Todos os participantes assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice 1) após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado.

2.2 Delineamento do estudo

Este estudo será um ensaio clínico aleatorizado pragmático, com duração de 2 meses de intervenção e mais 1 mês de acompanhamento, redigido conforme as diretrizes CONSORT 2010 (HOFFMANN et al., 2014; MOHER; JONES; LEPAGE, 2001) (Figura 1). Para garantir que a expectativa de tratamento seja igualmente equilibrada entre os grupos, os participantes não conhecerão a hipótese do estudo. Não será possível cegar os clínicos e participantes que estão tratando. Os avaliadores de resultados e o estatístico serão cegados em relação à alocação dos grupos.

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

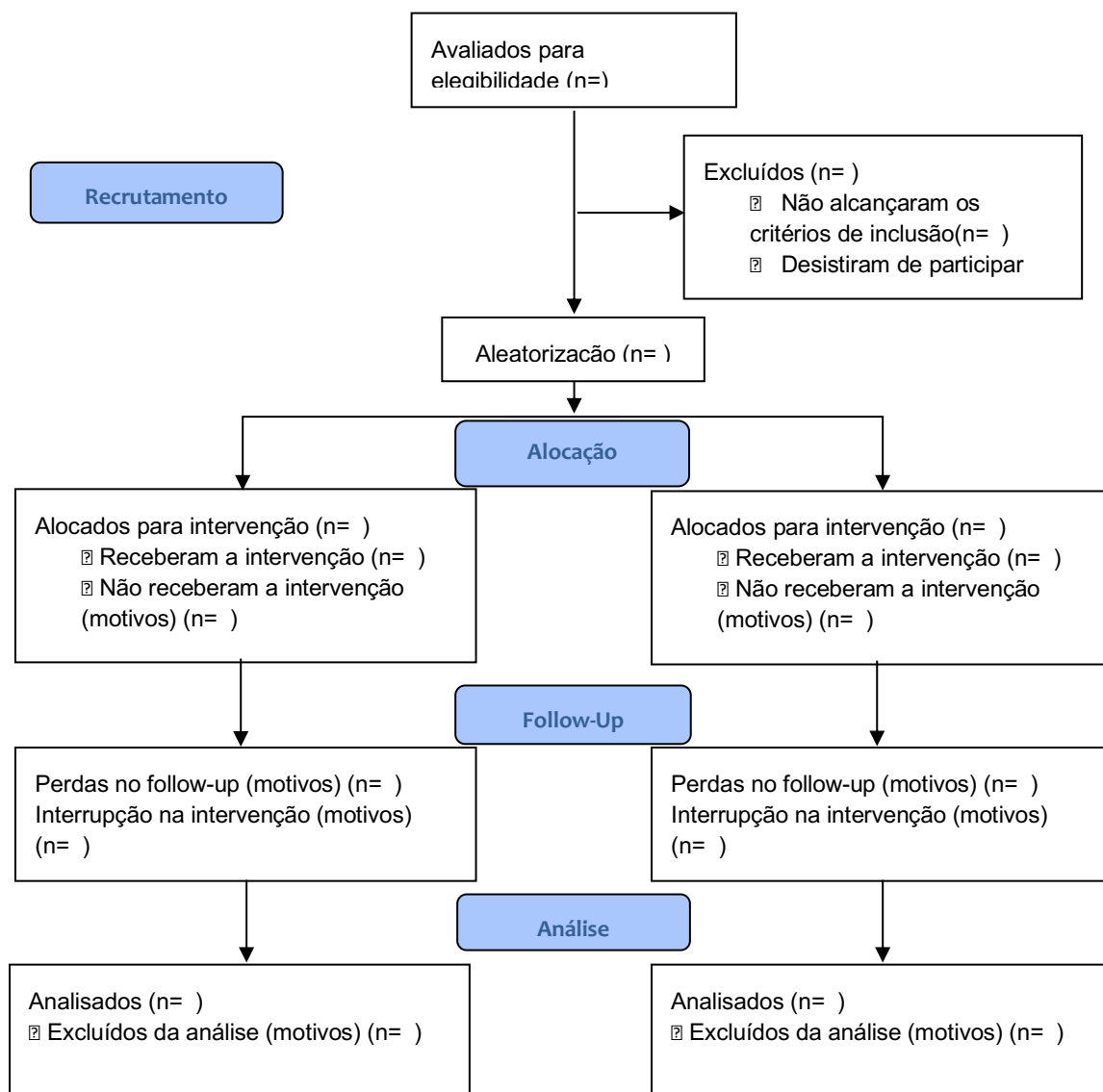


Figura 1: Fluxograma do estudo.

2.2.1 Local de realização do estudo

O estudo será realizado no Ambulatório de Osteopatia do Centro Municipal de Reabilitação do Engenho de Dentro. Os pacientes com sintomas de fadiga crônica relacionados à infecção pelo COVID-19 que necessitarem de reabilitação serão encaminhados ao Centro Municipal de Reabilitação do Engenho de Dentro e podem ser alocados nos seguintes setores da reabilitação de acordo com suas necessidades: Respiratória, Ortopédica, Reumatológica. A declaração da Instituição coparticipante encontra-se nos Anexos 2 a 4.

2.2.2 Pré-registro do protocolo

Este protocolo de estudo teve seu registro realizado no Clinical Trials antes de sua condução, com a identificação ID: 38342520.7.0000.5235 (NCT05012826).

2.3 Amostra

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

O Recrutamento dos participantes será realizado dentro do Centro Municipal de Reabilitação do Engenho de Dentro. A triagem será realizada por um assistente social. Este, devidamente treinado em receber os pacientes com sintomas pós COVID-19 que são encaminhados ao serviço de reabilitação do hospital, pelos médicos que acompanharam os pacientes durante o período ativo do vírus.

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Idade igual ou superior a 18 anos;
2. Ambos os sexos;
3. Acometidos por COVID-19 nos últimos 18 meses, confirmado por exame clínico
4. Presença de sintomas de fadiga crônica após COVID-19, encaminhados para reabilitação;
5. Com condições cognitivas que permita responder aos questionários;
6. Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1), após leitura do mesmo e explicação pelo pesquisador dos objetivos, riscos e potenciais benefícios da participação na pesquisa.

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Suspeita de doenças neurológicas crônicas e progressivas;
2. Doenças crônicas pré-existentes à COVID-19;
3. Solicitação de exclusão do estudo.

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

A Escala de severidade da fadiga (FSS), Escala de Status Funcional pós COVID-19 (PCFS) serão aplicados a todos os participantes antes do início e após o tratamento ao final das 8 semanas. A escala de mudança percebida (EMP-paciente) será aplicada, apenas, no último dia de tratamento após 8 semanas. Todos os questionários serão novamente aplicados 30 dias após o término do tratamento como *follow-up* com a intenção de avaliar possíveis modificações em longo prazo no quadro geral de cada participante.

2.4.1.1 Escala de Severidade da Fadiga (FSS)

A Escala de Gravidade da Fadiga (*Fatigue Severity Scale*, FSS; Anexo 5) tem o objetivo de avaliar o quanto a fadiga impacta nas atividades de vida diária e estilo de vida. Esta ferramenta pode ser usada e recomendada em diversas condições. A escala consiste em 9 itens sobre como a fadiga interfere em certas atividades. A gravidade é classificada de acordo com autorelato. A escala consiste em uma pontuação de 7 pontos onde 1 = discordo totalmente e 7 = concordo totalmente. A pontuação mínima é 9 e a máxima é 63. Quanto maior a pontuação, maior a gravidade da fadiga (KRUPP et al., 1989; TOLEDO et al., 2011).

2.4.1.2 Escala do Estado Funcional Pós-COVID (PCFS)

A PCFS (Anexo 6) é uma ferramenta com o propósito de avaliar as limitações funcionais em pacientes acometidos pelo COVID-19. Este instrumento tenta captar a gama de possibilidades de alterações funcionais que o vírus pode causar. A escala PCFS envolve todos os desfechos funcionais. Ela abrange limitações de tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho/escola, assim como mudanças no estilo de vida, as atividades esportivas e sociais também estão incluídas. A escala possui um escore de 0 a 4 sendo 0 nenhuma limitação funcional e 4, limitação

funcional grave. No presente estudo utilizaremos o fluxograma e o questionário do paciente em relação a sua condição no dia da aplicação (KLOK et al., 2020b).

2.4.1.3 Escala de Mudança Percebida (EMP)

A Escala de Mudança Percebida EMP-Paciente (Anexo 7) possui 19 itens, sendo 18 que avaliam as mudanças percebidas relacionadas a: ocupação e saúde física, dimensão psicológica e sono, relacionamentos e estabilidade emocional, além de um último item que avalia de forma global a mudança percebida. Cada item apresenta como respostas do tipo Likert de 3 pontos, em que o ponto 1 equivale a pior do que antes, 2 a sem mudança e 3 a melhor do que antes (BANDEIRA et al., 2009, 2011).

2.4.2 Intervenções

2.4.2.1 Grupo Fisioterapia

Independentemente do setor, os participantes do grupo Fisioterapia receberão tratamento fisioterapêutico ofertado por cinco Fisioterapeutas, com mais de 5 anos de experiência, devidamente registrados no seu conselho de classe. Os participantes serão submetidos a sessões de fisioterapia com frequência máxima de 2 sessões semanais, de acordo com suas necessidades (plano terapêutico singular) por um período de 8 semanas.

2.4.2.2 Grupo TMO + Fisioterapia

Os participantes deste grupo, além de receber o tratamento da fisioterapia de acordo com as suas necessidades pelo período de 8 semanas, receberão adicionalmente o TMO ofertado por 4 osteopatas, com mais de 5 anos de experiência registrados no Registro Brasileiro dos Osteopatas. A frequência do tratamento será dependente da necessidade de cada caso e decidida a partir da avaliação e julgamento clínico do osteopata que estiver acompanhando cada caso. Cada participante será acompanhado pelo mesmo osteopata. O período de tratamento será

de 8 semanas. O número de consultas/atendimentos para cada participante será registrado, assim como o setor da fisioterapia e possíveis ausências aos atendimentos agendados.

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

Como avaliação do desfecho primário foi utilizado a Escala de Gravidade de Fadiga e a Escala de Estado Funcional Pós-COVID.

2.5.2 Desfecho secundário

Como avaliação dos desfechos secundários foi utilizado A Escala de Mudança Percebida EMP-Paciente.

2.6 Análise dos dados

Os resultados foram analisados no Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem em Reabilitação (LSCMR) do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), campus Bonsucesso, bem como o fechamento do banco de dados das imagens coletadas.

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

A amostra foi calculada usando o software G*Power versão 3.1 (FAUL et al., 2007)). Uma amostra de 88 participantes é necessária para detetar uma diferença média de 1,2 na mudança global (Nordin et al., 2016) e um desvio padrão de 2,0 para fadiga entre os dois braços de intervenção, um erro tipo I de 5%, tipo- Erro II de 20%. Com uma possível perda de 15% no acompanhamento, o tamanho total da amostra necessário é de 104 participantes.

2.6.2 Variáveis do estudo

Como avaliação do desfecho primário foi utilizado a Escala de Severidade da Fadiga (Anexo A) e a Escala de Estado Funcional Pós-COVID (Anexo B). Como avaliação dos desfechos secundários foi utilizado A Escala de Mudança Percebida EMP-Paciente (Anexo C).

2.6.3 Plano de análise estatística

Os dados obtidos com as fichas de avaliação serão digitados em planilha eletrônica (Excel, Office for Mac, Microsoft Corporation, EUA) com definição prévia de tipo de dados e validação de dados simultânea à digitação dos mesmos. As variáveis secundárias serão calculadas por meio de fórmulas incluídas na planilha eletrônica. Será realizado a análise de intenção de tratar usando dados codificados sem identificação na versão R 4.0.4 e pacotes 'nlme', 'emmeans', 'mice', 'miceadds', 'mitml' e 'multicomp' após importação da planilha eletrônica. O valor de significância estatística adotado será $p < 0,05$.

Valores no texto, tabelas e gráficos serão exibidos como média \pm DP (desvio-padrão) ou frequência absoluta e relativa (%) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Modelos lineares mistos independentes serão usados para testar a interação e os efeitos principais do grupo de fatores (2 níveis: OMT + PT, PT) e tempo (3 níveis: linha de base, 2 meses, 3 meses) para os desfechos do estudo (FSS, PCFS, PCS), considerando a idade como covariável. Variáveis de linha de base serão avaliadas como preditores e moderadores de tratamento, incluindo termos e modelos de interação. Evidências de significância estatística de 5% serão utilizadas na análise (WEST; GALECKI, 2011).

2.6.4 Disponibilidade e acesso aos dados

Os dados serão disponibilizados mediante solicitação aos pesquisadores.

2.7 Resultados esperados

Espera-se ser possível determinar se o TMO acrescido da fisioterapia incrementa a melhora mais que a fisioterapia isolada, na percepção de Severidade da fadiga em indivíduos com sequelas relacionados à infecção pelo COVID-19 após 2 meses de intervenção e 1 mês de acompanhamento. Caso o resultado esperado seja obtido, almeja-se que a abordagem osteopática seja seguramente incorporada nos cuidados de saúde de indivíduos com sequelas relacionadas à infecção pelo 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.

Quadro 1: Apoio financeiro.

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
00889834/0001-08	CAPES	Bolsa	prosup@capes.gov.br	(061) 2022-6250

Quadro 2: Detalhamento do orçamento.

Identificação do orçamento	Tipo	Valor (R\$)
	Custeio	0,00
	Material permanente	0,00
	Total em R\$	0,00

2.9 Cronograma

Quadro 3: Cronograma de execução.

	ETAPA	INÍCIO	FIM
Projeto de Pesquisa	Elaboração do projeto de pesquisa	07/2020	08/2021
	Exame de Qualificação	07/2020	07/2021
	Apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa	09/2021	09/2021
	Registro do protocolo de pesquisa	09/2021	09/2021
	Elaboração de manuscrito (protocolo e/ou revisão)	05/2021	01/2022
	Submissão de manuscrito	08/2021	03/2022
Coleta de Dados	Treinamento dos procedimentos e/ou estudo piloto	05/2021	06/2021
	Modelagem do banco de dados	09/2021	11/2021
	Coleta e tabulação de dados	11/2021	05/2023
	Análise dos dados	05/2022	05/2023
	Elaboração de manuscrito	05/2022	05/2023
	Depósito do banco de dados em repositório	01/2022	05/2023
Produção	Submissão de relatório para o Comitê de Ética	05/2023	07/2023
	Elaboração do trabalho de conclusão	05/2023	07/2023
	Exame de Defesa	07/2022	07/2022
	Submissão de manuscrito (resultados)	05/2023	07/2023
	Elaboração de mídias para disseminação	03/2023	07/2023
	Entrega da versão final do trabalho de conclusão	03/2023	06/2023

Referências

- ADAMS, J. et al. A workforce survey of Australian osteopathy: analysis of a nationally-representative sample of osteopaths from the Osteopathy Research and Innovation Network (ORION) project. **BMC Health Services Research**, v. 18, n. 1, p. 352, 10 dez. 2018.
- ADELOYE, D. et al. The long-term sequelae of COVID-19: an international consensus on research priorities for patients with pre-existing and new-onset airways disease. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2600, n. 21, p. 1–12, 2021.
- ALTMAN, D. G. The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. **Annals of Internal Medicine**, v. 134, n. 8, p. 663, 17 abr. 2001.
- ALVAREZ, G. et al. The Spanish Osteopathic Practitioners Estimates and RAtes (OPERA) study: A cross-sectional survey. **PLOS ONE**, v. 15, n. 6, p. e0234713, 15 jun. 2020.
- BANDEIRA, M. et al. Avaliação de serviços de saúde mental: Adaptação transcultural de uma medida da percepção dos usuários sobre os resultados do tratamento. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 58, n. 2, p. 107–114, 2009.
- BANDEIRA, M. DE B. et al. Percepção dos pacientes sobre o tratamento em serviços de saúde mental: Validação da escala de mudança percebida. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 24, n. 2, p. 236–244, 2011.
- BARKER-DAVIES, R. M. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. **British Journal of Sports Medicine**, p. bjsports-2020-102596, 2020.
- BASILE, F.; SCIONTI, R.; PETRACCA, M. Diagnostic reliability of osteopathic tests: A systematic review. **International Journal of Osteopathic Medicine**, v. 25, p. 21–29, 2017.
- BORDONI, B.; ZANIER, E. Understanding Fibroblasts in Order to Comprehend the Osteopathic Treatment of the Fascia. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1–7, 2015.
- CERRITELLI, F. et al. Osteopathic manipulation as a complementary treatment for the prevention of cardiac complications: 12-Months follow-up of intima media and blood pressure on a cohort affected by hypertension. **Journal of Bodywork and**

Movement Therapies, v. 15, n. 1, p. 68–74, jan. 2011.

CERRITELLI, F. et al. **Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial.** [s.l.: s.n.].

CERRITELLI, F. et al. Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 23, n. 2, p. 149–156, 2015a.

CERRITELLI, F. et al. A multicenter, randomized, controlled trial of osteopathic manipulative treatment on preterms. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, maio 2015b.

CERRITELLI, F. et al. Effect of manual approaches with osteopathic modality on brain correlates of interoception: an fMRI study. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 3214, 2020.

CHAN, A. W. et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 346, p. 1–42, 2013.

CICCHITTI, L.; MARTELLI, M.; CERRITELLI, F. Chronic inflammatory disease and osteopathy: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1–18, 2015.

COUTINHO, E. DA S. F.; HUF, G.; BLOCH, K. V. Ensaio clínico pragmático: uma opção na construção de evidências em saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 1189–1193, 2003.

DAL FARRA, F. et al. Effectiveness of osteopathic interventions in chronic non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 56, p. 102616, jan. 2021.

DAVIDSON; I.; WILSON; C. Physiotherapy and Guillain–Barré syndrome: results of a national survey. **Physiotherapy**, v. 95, n. 3, p. 157–163, 2009.

DE ZOETE, A. et al. Moderators of the Effect of Spinal Manipulative Therapy on Pain Relief and Function in Patients with Chronic Low Back Pain. **Spine**, v. 46, n. 8, p. E505–E517, 15 abr. 2021.

DENNIS, A. et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: A prospective, community-based study. **BMJ Open**, v. 11, n. 3, p. 2–7, 2021.

ENNS, M. W. et al. The association of fatigue, pain, depression and anxiety with work and activity impairment in immune mediated inflammatory diseases. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1–18, 2018.

FAUL, F. et al. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior Research Methods**, v. 39, n. 2, p.

175–191, maio 2007.

FORD, I.; NORRIE, J. Pragmatic trials. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 5, p. 454–463, 2016.

GALEOTO, G. et al. The effect of physiotherapy on fatigue and physical functioning in chronic fatigue syndrome patients: A systematic review. **Clinica Terapeutica**, v. 169, n. 4, p. e184–e188, 2018.

GE, H. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 39, n. 6, p. 1011–1019, 2020.

GIUSTI, R. **glossary OF OSTEOPATHIC TERMINOLOGY Third Edition**. [s.l.: s.n.].

GIUSTI, R. **Glossary of osteopathic terminology**. 3rd editio ed. [s.l.] American Association of Colleges of Osteopathic Medicine, 2017b.

GOODWIN, V. A. et al. Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. **Physiotherapy**, v. 111, p. 4–22, jun. 2021.

GROISMAN, S. et al. Osteopathic manipulative treatment combined with exercise improves pain and disability in individuals with non-specific chronic neck pain: A pragmatic randomized controlled trial. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, 2019.

HASTINGS, V. et al. Efficacy of osteopathic manipulative treatment for management of postpartum pain. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 116, n. 8, p. 502–509, ago. 2016.

HENSEL, K. L. et al. Pregnancy research on osteopathic manipulation optimizing treatment effects: The PROMOTE study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 212, n. 1, p. 108.e1-108.e9, jan. 2015.

HILL, N. F. et al. Natural history of severe chronic fatigue syndrome. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 80, n. 9, p. 1090–1094, 1999.

HJOLLUND, N. H.; ANDERSEN, J. H.; BECH, P. Assessment of fatigue in chronic disease: A bibliographic study of fatigue measurement scales. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 5, p. 1–5, 2007.

HOFFMANN, T. C. et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. **BMJ**, v. 348, n. mar07 3, p. g1687–g1687, 7 mar. 2014.

HRUBY, R. J.; HOFFMAN, K. N. Avian influenza: an osteopathic component to treatment. **Osteopathic Medicine and Primary Care**, v. 1, n. 1, p. 10, 2007.

- KAMPER, S. J. Reliability and validity: Linking evidence to practice. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, v. 49, n. 4, p. 286–287, 2019.
- KARSHIKOFF, B.; SUNDELIN, T.; LASSELIN, J. Role of inflammation in human fatigue: Relevance of multidimensional assessments and potential neuronal mechanisms. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. JAN, p. 1–12, 2017.
- KIEKENS, C. 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. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 56, n. 3, p. 323–326, 2020.
- KIM, L. et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). **Clinical Infectious Diseases**, v. 30329, n. 9, 2020.
- KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, n. April, p. 145–147, 2020a.
- KLOK, F. A. et al. The post-COVID-19 functional status scale: A tool to measure functional status over time after COVID-19. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 1, 2020b.
- KLOK, F. A. et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 1, p. 2001494, jul. 2020c.
- KLUGER, B. M.; KRUPP, L. B.; ENOKA, R. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses. **Neurology**, v. 80, p. 409–416, 2013.
- KRUPP, L. B. et al. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Archives of Neurology**, v. 46, n. 10, p. 1121–1123, 1989.
- KRUPP, L. B. The Fatigue Severity Scale. **Archives of Neurology**, v. 46, n. 10, p. 1121, 1 out. 1989.
- LANARO, D. et al. Osteopathic manipulative treatment showed reduction of length of stay and costs in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 12, p. 1–8, 2017.
- LESHO, E.; MCKEOWN, A.; LAGUIO-VILA, M. The rationale for including osteopathic manipulative treatment in the management of infections: a hermeneutic review. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, p. 1–9, 7 jun. 2021.

LICCIARDONE, J. C.; SCHULTZ, M. J.; AMEN, B. **Osteopathic manipulation in the management of chronic pain: Current perspectives** *Journal of Pain Research* Dove Medical Press Ltd., , 2020.

LIEM, T. A.T. Still's osteopathic lesion theory and evidence-based models supporting the emerged concept of somatic dysfunction. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 116, n. 10, p. 654–661, 2016.

LIU, Y. et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. **Nature**, v. 582, n. 7813, p. 557–560, 2020.

LÓPEZ-LEÓN, S. et al. More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **SSRN Electronic Journal**, p. 1–22, 2021.

MANDAL, S. et al. Long-COVID': A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. **Thorax**, v. 76, n. 4, p. 396–398, 2021.

MARIN, T. et al. Evidence-based assessment of potential therapeutic effects of adjunct osteopathic medicine for multidisciplinary care of acute and convalescent COVID-19 patients. **EXPLORE**, v. 17, n. 2, p. 141–147, mar. 2021.

MEINECKE, A. K. et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 8. Data collection and management. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 91, p. 13–22, 2017.

MELTZER, K. R.; STANDLEY, P. R. Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. **The Journal of the American Osteopathic Association**, v. 107, n. 12, p. 527–36, dez. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Práticas Integrativas e Complementares em Saúde Práticas Integrativas e Complementares em Saúde**. [s.l.: s.n.].

MOHER, D.; JONES, A.; LEPAGE, L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials. **Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 15, p. 1992–1995, 2001.

MÜLLER, A. et al. Effectiveness of osteopathic manipulative therapy for managing symptoms of irritable bowel syndrome: A systematic review. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 114, n. 6, p. 470–479, 2014a.

MÜLLER, A. et al. Effectiveness of Osteopathic Manipulative Therapy for Managing Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 114, n. 6, p. 470–479, 1 jun. 2014b.

- NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 601–615, 2021.
- NICE COVID-19 rapid guidelines. **PharmacoEconomics & Outcomes News**, v. 877, n. 1, p. 33–33, 2021.
- NOLL, D. R.; DEGENHARDT, B. F.; JOHNSON, J. C. Multicenter osteopathic pneumonia study in the elderly: Subgroup analysis on hospital length of stay, ventilator-dependent respiratory failure rate, and in-hospital mortality rate. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 116, n. 9, p. 574–587, 1 set. 2016.
- NORDIN, Å. et al. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures—a systematic review. **BMC Medical Research Methodology**, v. 16, n. 1, p. 62, 26 dez. 2016.
- OSIKOMAIYA, B. et al. ‘Long COVID’: persistent COVID-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1–7, 2021.
- OUDE RENGERINK, K. et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 3. Patient selection challenges and consequences. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 89, p. 173–180, 2017.
- PATSOPOULOS, N. A. A pragmatic view on pragmatic trials. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 13, n. 2, p. 217–224, 2011.
- PERREAULT, M. et al. Relationship between perceived improvement and treatment satisfaction among clients of a methadone maintenance program. **Evaluation and Program Planning**, v. 33, n. 4, p. 410–417, nov. 2010.
- PIZZOLORUSSO, G. et al. Effect of osteopathic manipulative treatment on gastrointestinal function and length of stay of preterm infants: an exploratory study. **Chiropractic & Manual Therapies**, v. 19, n. 1, p. 15, 28 dez. 2011.
- PIZZOLORUSSO, G. et al. The effect of optimally timed osteopathic manipulative treatment on length of hospital stay in moderate and late preterm infants: Results from a RCT. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, 2014.
- POVOA, L. C. et al. Intervenção osteopática em idosos e o impacto na qualidade de vida. **Fisioterapia em Movimento**, v. 24, n. 3, p. 429–436, set. 2011.
- RUBINSTEIN, S. M. et al. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 364, p. l689, 13 mar. 2019.

- SCHWERLA, F. et al. Osteopathic treatment in patients with primary dysmenorrhoea: A randomised controlled trial. **International Journal of Osteopathic Medicine**, v. 17, n. 4, p. 222–231, 2014.
- SEFFINGER, M. A. **Foundations of Osteopathic Medicine: Philosophy, Science, Clinical Applications, and Research**. 4th Editio ed. [s.l.] Lippincott Williams and Wilkins, 2018.
- SEFFINGER M.A. **Foundations of Osteopathic Medicine**. 4th. ed. [s.l.] Wolters Kluwer, 2018.
- SILVA, R. M. V. DA; SOUSA, A. V. C. DE. Fase crônica da COVID-19: desafios do fisioterapeuta diante das disfunções musculoesqueléticas. **Fisioterapia em Movimento**, v. 33, p. 2–4, 2020a.
- SILVA, R. M. V. DA; SOUSA, A. V. C. DE. Chronic phase of COVID-19: challenges for physical therapists in the face of musculoskeletal disorders. **Fisioterapia em Movimento**, v. 33, p. 2–4, 2020b.
- SIMPSON, R.; ROBINSON, L. Rehabilitation after critical illness in people with COVID-19 infection. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 99, n. 6, p. 470–474, 2020.
- STAM, H. J.; STUCKI, G.; BICKENBACH, J. Covid-19 and post intensive care syndrome: A call for action. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 52, n. 4, p. 19–22, 2020.
- STEEL, A. et al. Introducing national osteopathy practice-based research networks in Australia and New Zealand: an overview to inform future osteopathic research. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 846, 21 dez. 2020.
- STERNE, J. A. C. et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: Potential and pitfalls. **BMJ (Online)**, v. 339, n. 7713, p. 157–160, 2009.
- THOMAS, P. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: Recommendations to guide clinical practice. **Pneumon**, v. 33, n. 1, p. 32–35, 2020a.
- THOMAS, P. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. **Journal of Physiotherapy**, v. 66, n. 2, p. 73–82, abr. 2020b.
- TOLEDO, F. O. et al. PND66 Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Version of the Fatigue Severity Scale (FSS). **Value in Health**, v. 14, n. 7, p.

A329–A330, nov. 2011.

TOZZI, P.; BONGIORNO, D.; VITTURINI, C. Low back pain and kidney mobility: local osteopathic fascial manipulation decreases pain perception and improves renal mobility. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 16, n. 3, p. 381–391, jul. 2012.

VALKO, P. O. et al. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. **Sleep**, v. 31, n. 11, p. 1601–1607, 2008.

VAN DUN, P. L. S.; KOUWENBERG, T. **The Scope of Osteopathic Practice in Europe**. Brussels: [s.n.]. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUK Ewj1sZWO2b_yAhWPrpUCHSRPA1YQFnoECAMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.forewards.eu%2Fapp%2Fdownload%2F8234748%2FSOPE.pdf&usg=AOvVaw3l0S abQZ_cYAr2RNpabCfL>.

VAN DUN P.L.S., K. T. (RED. . The Scope of Osteopathic Practice in Europe, Brussels, European Federation of Osteopaths (EFO) & Forum for Osteopathic Regulation in Europe (FORE). n. February, 2012.

VINK, M.; VINK-NIESE, A. Could cognitive behavioural therapy be an effective treatment for long covid and post covid-19 fatigue syndrome? Lessons from the cure study for q-fever fatigue syndrome. **Healthcare (Switzerland)**, v. 8, n. 4, p. 1–17, 2020.

WANG, C. et al. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, 2021.

WELSING, P. M. et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 6. Outcome measures in the real world. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 90, p. 99–107, 2017.

WEST, B. T.; GALECKI, A. T. An Overview of Current Software Procedures for Fitting Linear Mixed Models. **The American Statistician**, v. 65, n. 4, p. 274–282, nov. 2011.

WHO. **Benchmarks for Training in Osteopathy** WHO, 2010. Switzerland.: World Health Organization, 2010.

WHO. Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19. **World Health Organization**, n. January, p. 16–44, 2021.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782, 25 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly Operational Update on COVID-19.

World Health Organization (WHO), n. 53, p. 1–10, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Benchmarks for training in traditional/complementary and alternative medicine: Benchmarks for Training in Osteopathy**. Geneva: World Health Organization, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. **World Health Organization (WHO)**, p. 1–76, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Transmission of SARS-CoV-2 : implications for infection prevention precautions**. Geneva: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>>.

WORLD PHYSIOTHERAPY. World physiotherapy Response to COVID-19 Briefing Paper 9. Safe rehabilitation approaches for people living with long covid: physical activity and exercise. n. June, p. 1–30, 2021.

WOSTYN, P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? **Medical Hypotheses**, v. 146, n. January, 2021.

WU, S. S. et al. Rhinitis: The Osteopathic Modular Approach. **The Journal of the American Osteopathic Association**, v. 120, n. 5, p. 351, 2020a.

WU, Y. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, n. March, p. 18–22, 2020b.

ZECCHILLO, D. et al. Osteopathic Manipulative Treatment of Primary Dysmenorrhea and Related Factors: A Randomized Controlled Trial. **International Journal of Medical Research & Health Sciences**, v. 6, n. 11, p. 165–174, 2017.

ZUIDGEEST, M. G. P. et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 88, p. 7–13, 2017.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Abordagem Osteopática em Indivíduos Pós-COVID-19: Ensaio Clínico Aleatorizado Pragmático

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

Apresentação: Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, cujo objetivo é verificar efetividade do Tratamento Manipulativo Osteopático (TMO) em indivíduos que foram acometidos por COVID-19.

Procedimentos: os participantes serão divididos, por sorteio, em dois grupos. O(A) participante poderá ser selecionado para o grupo que será feito Tratamento de Fisioterapia (GF); ou para o grupo que irá receber de Tratamento de fisioterapia acrescido do Tratamento Manipulativo Osteopático (GF +TMO). Todos os participantes, ao término da pesquisa, poderão ser encaminhados para o Tratamento Manipulativo Osteopático gratuitamente no Ambulatório de Osteopatia, abaixo seguem informações relacionadas às avaliações que serão realizadas neste projeto: 1. Serão coletados dados como nome, idade, peso e histórico prévio 2. Através de uma escala numérica, você será solicitado a graduar sua dor de 0 a 10, e você será solicitado responder a dois questionários 3. Será realizada avaliação pelo fisioterapeuta e, após a avaliação você receberá o tratamento fisioterapêutico que consiste em exercícios passivos, ativos e respiratórios, aplicação de gelo ou calor. O fisioterapeuta decidirá o tipo de intervenção e a frequência necessária ao seu caso. Para os participantes que forem alocados no grupo intervenção, além do tratamento já mencionado, receberão o TMO. O TMO é uma abordagem de cuidados de saúde, centrado na pessoa. Consiste de uma variedade de técnicas manuais manipulativas aplicadas após um exame osteopático específico para a definição dos padrões de disfunção. O Osteopata decidirá com base no exame a intervenção necessária. Todos os participantes dos dois grupos receberão tratamento por oito semanas. Após 8 semanas de tratamento as avaliações serão novamente realizadas com o objetivo de verificar os resultados obtidos e 30 dias após o término do tratamento as avaliações serão novamente realizadas para verificar a durabilidade dos resultados. O nosso estudo auxiliará na compreensão dos efeitos da TMO, com o intuito de futuramente indicá-lo para pessoas que tenham sido acometidas pela COVID -19. O acompanhamento e a assistência serão realizados por osteopatas e fisioterapeutas.

Benefícios: Os potenciais benefícios para a sua participação incluem a melhora na qualidade de vida, sensação de melhora percebida e dor musculoesquelética.

Riscos: Todos os procedimentos a serem realizados não são invasivos, diminuindo assim o risco de eventos adversos. Os efeitos adversos incluem :dor leve e transitória, desconforto, rigidez de movimento ocorrendo imediatamente após a

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

Comitê de Ética em Pesquisa: Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ,
(21) 3882-9797 ramal 2015, e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br

aplicação do tratamento tanto TMO quanto o Tratamento Fisioterapêutico. Caso necessite, o participante poderá ser dirigido para atendimento com o médico do Sistema Único de Saúde que fez o encaminhamento para esta pesquisa. Esta pesquisa foi aprovada no comitê de ética desta instituição. Em qualquer etapa do estudo, você poderá acessar o profissional responsável, Ana Paula Antunes Ferreira no telefone (21) 2259-2487 ou Maria Letizia M. Maddaluno (21)3111-7350. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9797 (ramal 1015), e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br

Se desejar desistir do estudo em qualquer momento, você tem toda liberdade de fazê-lo, garantindo que a recusa de participação, sem prejuízos à continuidade do tratamento realizado no CMR. As informações a serem recebidas durante o estudo serão analisadas em conjunto com as informações obtidas de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Tais informações serão de responsabilidade dos pesquisadores envolvidos no projeto e serão utilizadas para fins científicos e não será permitido o acesso a terceiros, garantindo assim proteção contra qualquer tipo de discriminação. Se desejar, você pode ser informado sobre os resultados parciais da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízos à continuidade do tratamento realizado no Centro Municipal de Reabilitação.

Os resultados serão submetidos à publicação em revistas científicas. Não haverá despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, nem haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, você será encaminhado para atendimento médico em hospitais da rede pública de saúde, e terá direito as indenizações legalmente estabelecidas, caso se justifiquem.

Declaração: Acredito ter sido suficientemente informado sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar se necessário em decorrência desse estudo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

Comitê de Ética em Pesquisa: Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ,
(21) 3882-9797 ramal 2015, e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ABORDAGEM OSTEOPÁTICA EM INDIVÍDUOS PÓS-COVID-19: ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO PRAGMÁTICO.

Pesquisador: Ana Paula Antunes Ferreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38342520.7.0000.5235

Instituição Proponente: IBO - Instituto Brasileiro de Osteopatia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.692.866

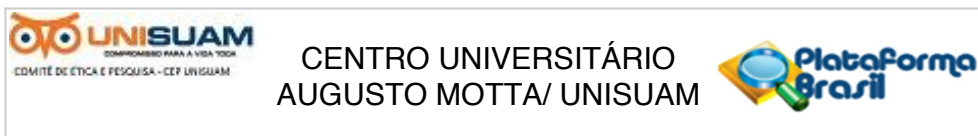
Apresentação do Projeto:

A COVID-19 apresenta um quadro clínico que pode variar de infecções assintomáticas, quadros leves a quadros respiratórios graves e pode deixar sequelas multissistêmica incluindo os sistemas respiratório, vascular e musculoesquelético. o objetivo do nosso estudo é avaliar os efeitos adicionais do tratamento manipulativo osteopático (TMO) quando associado ao tratamento fisioterapêutico em indivíduos com sequelas

musculoesqueléticas e respiratórias pós-COVID-19. Delineamento do estudo: ensaio clínico aleatorizado pragmático, com duração de 2 meses de intervenção e mais 1 mês de acompanhamento. Métodos: 128 adultos com sequelas no aparelho locomotor relacionadas à infecção pelo COVID-19 encaminhados para reabilitação serão alocados em dois grupos: grupo fisioterapia (GF) e grupo fisioterapia combinado com Tratamento

Manipulativo Osteopático TMO GF+TMO). No GF os participantes serão submetidos a sessões de fisioterapia com frequência máxima de 2 sessões semanais, de acordo com suas necessidades (plano terapêutico singular) por um período de 8 semanas. além de receber o tratamento da fisioterapia de acordo com as suas necessidades pelo período de 8 semanas, receberão adicionalmente o TMO ofertado por cinco osteopatas. O período de tratamento será de 8 semanas. A Escala de Autoeficácia Percebida, Inventário Breve de dor, a escala de estado funcional pós-COVID serão aplicados a todos os participantes antes do início e após o tratamento ao final das 8 semanas. No último dia de tratamento após as 8 semanas, será aplicada também a escala EMP-

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.032-060
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 4.692.866

Paciente. Todos os questionários serão novamente aplicados 30 dias após o término do tratamento como follow-up com a intenção de avaliar possíveis modificações em longo prazo no quadro geral de cada participante. Resultados esperados: Espera-se ser possível determinar se O TMO acrescido da fisioterapia melhora mais do que fisioterapia isolada a percepção de autoeficácia em indivíduos com sequelas no aparelho locomotor relacionados à infecção pelo COVID-19 após 2 meses de intervenção e 1 mês de acompanhamento. Caso o resultado esperado seja obtido, almeja-se que a abordagem osteopática seja seguramente incorporada nos cuidados de saúde de indivíduos com sintomas relacionados à infecção pelo COVID-19.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar os efeitos do tratamento manipulativo osteopático combinada ao fisioterápico com tratamento fisioterápico isolado em adultos com sequelas, no aparelho locomotor relacionados à infecção pelo COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em princípio os riscos adicionais são mínimos, todos os procedimentos a serem realizados não são invasivos, diminuindo assim o risco de eventos adversos. Os efeitos adversos incluem: dor leve e transitória, desconforto, rigidez de movimento ocorrendo imediatamente após a aplicação do tratamento tanto TMO quanto o Tratamento Fisioterapêutico pois o participante já será submetido ao exame por solicitação médica prévia.

Contribuição para a melhora no estado funcional, sensação de melhora percebida e dor musculoesquelética dos participantes. Os novos conhecimentos contribuirão para o processo de inclusão de condutas no manejo de indivíduos com sequelas respiratórias decorrentes da infecção pelo COVID-19.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de dissertação para obtenção do grau de mestre em ciências da reabilitação

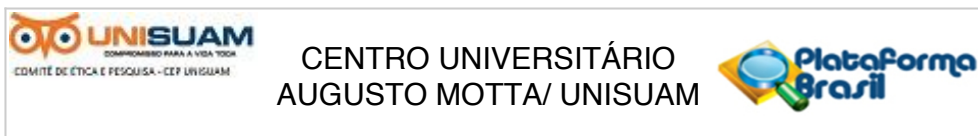
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados

Recomendações:

A pesquisadora atendeu à recomendação feita no parecer anterior para que os procedimentos de fisioterapia e de terapia manipulativa sejam descritos de maneira clara no projeto e no TCLE. Além disso, realizou uma atualização nos procedimentos e na metodologia de pesquisa em vista de novas evidências levantadas na literatura sobre sequelas pós-COVID-19.

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.032-060
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 4.692.866

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado. Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<https://www.unisuam.edu.br/pesquisa-extensao-e-inova/pesquisa-e-inovacao/>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

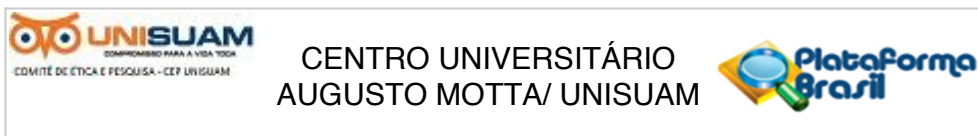
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1740530_E1.pdf	21/04/2021 18:09:08		Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_COVID_CEP_21abrilDEF.pdf	21/04/2021 18:05:16	Ana Paula Antunes Ferreira	Aceito
Outros	Emenda_projeto_COVIDDEF.pdf	21/04/2021 17:59:48	Ana Paula Antunes Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_CEP.pdf	10/09/2020 14:17:00	Ana Paula Antunes Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	10/09/2020 09:25:41	Ana Paula Antunes Ferreira	Aceito
Declaração de concordância	CartaCoparticipante.pdf	09/09/2020 18:56:47	Ana Paula Antunes Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA2.pdf	06/09/2020 20:01:44	Ana Paula Antunes Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA1.pdf	06/09/2020 20:01:20	Ana Paula Antunes Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/09/2020 19:55:45	Ana Paula Antunes Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.032-060
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@souunisuam.com.br



Continuação do Parecer: 4.692.866

Não

RIO DE JANEIRO, 05 de Maio de 2021

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

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.032-060
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@souunisuum.com.br

Anexo 2 – Carta de Anuência de Instituição Coparticipante (Centro Municipal de Reabilitação)



CARTA DE ANUÊNCIA UNIDADE DE SAÚDE

O/A CENTRO MUNICIPAL DE REABILITAÇÃO DO FUNDADO DE ACADEMIA
[NOME DA UNIDADE DE SAÚDE EM QUE SE REALIZARÁ A PESQUISA]

da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ) declara apoio à realização do projeto de pesquisa intitulado:

ABORDAGEM ORTOPÉDICA EM FRACTURAS DE CÔNDILO HÚMERO
CLÍNICA ALFATORIZADA PRÁCTICA

sob responsabilidade do(a) pesquisador(a)

ANA PAULA ANTUNES FERREIRA VALENTIM

[NOME DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL E INSTITUIÇÃO A QUAL É FILIADO]

Ciente dos objetivos, dos procedimentos metodológicos e de sua responsabilidade como pesquisador da referida Instituição Proponente/Co-participante, concedemos a anuência para o seu desenvolvimento.

Esta carta de anuência está condicionada ao cumprimento das determinações éticas da Resolução CNS/MS nº: 466/2012 e o projeto somente poderá iniciar nesta Unidade de Saúde mediante sua aprovação documental pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMS-RJ. Solicitamos que, ao concluir o estudo, o pesquisador responsável apresente relatório final da pesquisa para o(s) gestor(es) e equipe de saúde da(s) unidade(s) onde se desenvolveu o estudo.

No caso do não cumprimento, há liberdade de retirar esta anuência a qualquer momento sem incorrer em penalização alguma.

Rio de Janeiro, 27/07/2020

Assinatura e Carimbo do Diretor da Unidade

Maria Letícia Moraes Medeiros
Matr. 11/228.598-8
Diretor Geral
Centro Municipal de Reabilitação
do Engenho de Dentro

Anexo 3 – Carta de Anuência de Instituição Coparticipante (Instituto Brasileiro de Osteopatia)



CARTA DE ANUÊNCIA UNIDADE DE SAÚDE

O/A CENTRO MUNICIPAL DE REGULIZAÇÃO DO EXERCÍCIO DE BEATRIZ

[NOME DA UNIDADE DE SAÚDE EM QUE SE REALIZARÁ A PESQUISA]

da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ) declara apoio à realização do projeto de pesquisa intitulado:

ABORDAGEM OSTEOPÁTICA EM ENXERTIÇOS PÉ - CÔNDRAS - IS -
ENSAIO CLÍNICO ALFANDRIZADO PRAGMÁTICO

sobresponsabilidade do(a) pesquisador(a)

ANA PAULA ANDRÉS FERREIRA - IGO INSTITUTO BRASILEIRO
DE OSTEOPATIA E UNISVAM

[NOME DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL E INSTITUIÇÃO A QUAL É FILIADO]

Ciente dos objetivos, dos procedimentos metodológicos e de sua responsabilidade como pesquisador da referida Instituição Proponente/Co-participante, concedemos a anuência para o seu desenvolvimento.

Esta carta de anuência está condicionada ao cumprimento das determinações éticas da Resolução CNS/MS nº: 466/2012 e o projeto somente poderá iniciar nesta Unidade de Saúde mediante sua aprovação documental pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMS-RJ. Solicitamos que, ao concluir o estudo, o pesquisador responsável apresente relatório final da pesquisa para o(s) gestor(es) e equipe de saúde da(s) unidade(s) onde se desenvolveu o estudo.

No caso do não cumprimento, há liberdade de retirar esta anuência a qualquer momento sem incorrer em penalização alguma.

Rio de Janeiro, 27/07/2020



Assinatura e Carimbo do Diretor da Unidade

Maria Letícia Moraes Albuquerque
Matr. 11/220.588-5
Diretora Geral
Centro Municipal de Regulização
do Exercício de Saúde

Anexo 4 – Carta de Anuência de Instituição Coparticipante (Centro Universitário Augusto Motta)



Declaração de Instituição Coparticipante

Rio de Janeiro, 08 de setembro de 2020.

Declaro estar ciente da coparticipação na pesquisa com o título ABORDAGEM OSTEOPÁTICA EM INDIVÍDUOS PÓS-COVID-19: ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO PRAGMÁTICO. O projeto será realizado em parceria com o(a) INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE.

Pesquisador Principal: Ana Paula Antunes Ferreira

CPF: 959.217.967-00

Telefone: (21) 2259-2487

E-mail: osteoferreira@gmail.com

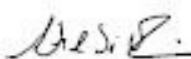
Assinatura: 

Instituição Proponente: Instituto Brasileiro de Osteopatia

Grande Área de Conhecimento (CNPq): Área 4: Ciências da Saúde

Área predominante: Ciências da Saúde 4.00.00.00-1

Propósito Principal do Estudo: Clinico

Assinatura: 

Arthur de Sá Ferreira

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação

Av. Paris, 84 - Bom Jardim
Av. Cesário de Melo, 2571 - Campo Grande
Rua Fonseca, 290 - Bangs Shopping - Bangs
Rua Apicás, 320 - Jaramapaguá

Central de Informações:

3882-9797 • 3976-9797

www.unisuam.edu.br

Anexo 5 – Escala de gravidade da fadiga (FSS)

ESCALA DE SEVERIDADE DE FADIGA		
Nome:	Sexo:	Prontuário:
	Idade:	Data da Lesão:
Lado Dominante ou parético: (D) (E)		Data da Avaliação:
Diagnóstico:		Avaliador:

Orientar o paciente a escolher um escore de 1 a 7. O escore 1 indica uma forte discordância com o item e o 7 uma forte concordância. As afirmações/itens referem-se as duas últimas semanas.

Descrição dos itens	Escore						
	1	2	3	4	5	6	7
1 Minha motivação é menor quando eu estou fadigado	1	2	3	4	5	6	7
2 Exercícios me deixam fadigado	1	2	3	4	5	6	7
3 Eu estou facilmente fadigado	1	2	3	4	5	6	7
4 A fadiga interfere com meu desempenho	1	2	3	4	5	6	7
5 A fadiga causa problemas freqüentes para mim	1	2	3	4	5	6	7
6 Minha fadiga impede um desempenho físico constante	1	2	3	4	5	6	7
7 A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades	1	2	3	4	5	6	7
8 A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho	1	2	3	4	5	6	7
9 A fadiga interfere com meu trabalho, minha família ou com minha vida social	1	2	3	4	5	6	7
Total							

** Valores acima de 28 podem ser considerados como indicador de presença de fadiga

FONTE: - Toledo FO, Sobreira CFR, Speciali JG, Junior WM. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian version of the Fatigue Severity Scale (FSS). In: ISPOR 14th Annual European Congress, 2011, Madrid (Espanha). Value in Health. Baltimore, USA : Elsevier, 2011. v. 14. p. A329-A330.

Anexo 6 – Escala do Estado Funcional Pós-COVID (PCFS)

Figura 1: Fluxograma da Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19 para autoaplicação do paciente

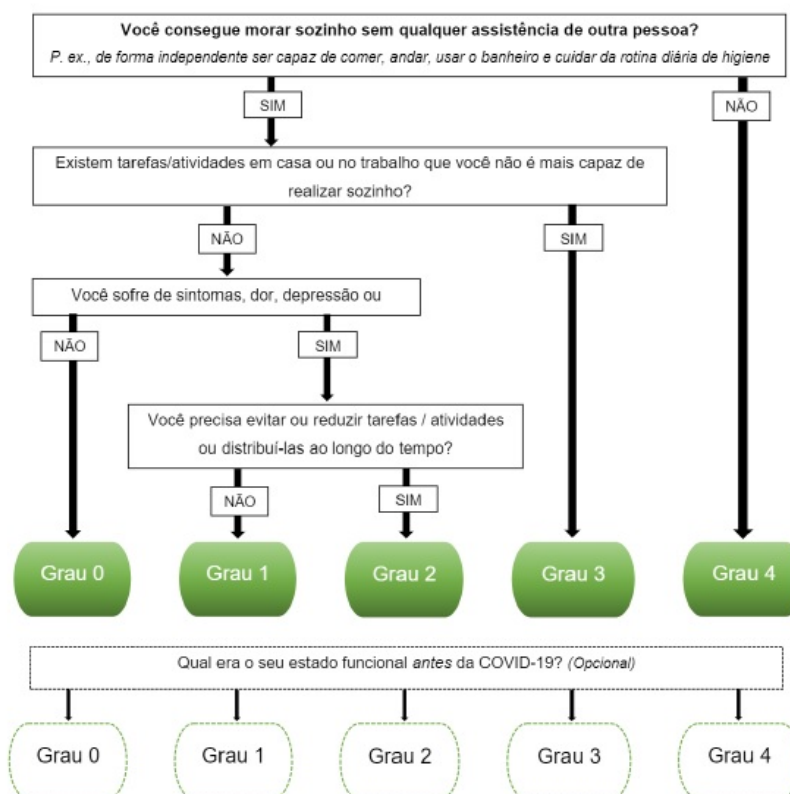


Tabela 2: Questionário de autoaplicação da escala do Estado Funcional Pós-COVID-19 para o paciente

Quanto você é afetado atualmente em sua vida diária pela COVID-19? <i>Por favor, indique qual das afirmações seguintes mais se aplica a você. Assinale apenas uma opção.</i>	Graduação correspondente na Escala PCFS
Eu não tenho limitações em minha vida diária e nem sintomas, dor, depressão ou ansiedade.	0
Eu tenho limitações muito leves em minha vida diária, assim, eu posso fazer todas as tarefas/atividades, embora eu ainda tenha sintomas persistentes, dor, depressão ou ansiedade.	1
Eu sofro com limitações leves em minha vida diária, assim, eu ocasionalmente preciso evitar ou reduzir tarefas/atividades ou necessito distribuí-las ao longo do tempo devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade. Eu sou, entretanto, capaz de executar todas as atividades sem qualquer assistência.	2
Eu sofro com limitações moderadas em minha vida diária, assim, eu não sou capaz de executar todas as tarefas/atividades devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade. Eu sou, entretanto, capaz de cuidar de mim mesmo sem qualquer assistência.	3
Eu sofro com limitações graves em minha vida diária: Eu não sou capaz de cuidar de mim mesmo e, portanto, eu sou dependente de cuidados de enfermagem e/ou assistência de uma outra pessoa devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.	4

Anexo 7 – Escala de Mudança Percebida (EMP)

Anexo

ESCALA DE MUDANÇA PERCEBIDA (EMP)			
(VERSÃO DO PACIENTE)			
1. Você acha que o tratamento que você está recebendo aqui o ajudou a se sentir melhor?			
<input type="checkbox"/> Se Sim: Como? _____			
<input type="checkbox"/> Se Não: Por quê? _____			
2. Agora, eu vou lhe perguntar, para cada aspecto da sua vida, se você acha que você teve mudanças desde que começou a se tratar aqui no _____ (nome do local) e se estas mudanças foram para pior ou para melhor.			
Nota ao entrevistador: Para cada item abaixo, dizer : " <i>Desde que você começou a se tratar aqui, está(ão).....</i> ".			
	Pior do que antes	Sem mudança	Melhor do que antes
1. Seus problemas pessoais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Seu humor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. A estabilidade das suas emoções	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Sua confiança em você mesmo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Seu interesse pela vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Sua capacidade de suportar situações difíceis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Seu apetite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sua energia (disposição para fazer as coisas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Seu sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sua saúde física (Dores, tremores, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Sua sexualidade (satisfação sexual)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sua convivência com sua família	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Sua convivência com seus amigos ou amigas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Sua convivência com as outras pessoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Seu interesse em trabalhar ou se ocupar com alguma coisa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Suas atividades de lazer (as coisas que você gostava de fazer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Suas tarefas de casa (ex: cozinhar, fazer compras para a casa, lavar roupa, arrumar o quarto ou a casa, consertar coisas, etc).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Sua capacidade de cumprir as obrigações e tomar decisões	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impressão geral: Finalizando, eu gostaria de saber se			
19. Desde que você começou a se tratar aqui, em geral, você está	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL

Contextualização da Produção

Quadro 4: Declaração de desvios de projeto original.

Declaração dos Autores	Sim	Não
A produção intelectual contém desvios substantivos do <u>tema proposto</u> no projeto de pesquisa?		X
<i>Justificativas e Modificações</i>		
A produção intelectual contém desvios substantivos do <u>delineamento do projeto</u> de pesquisa?		X
<i>Justificativas e Modificações</i>		
A produção intelectual contém desvios substantivos dos <u>procedimentos de coleta</u> e análise de dados do projeto de pesquisa?	X	
<i>Justificativas e Modificações</i>		
<p>Foi necessário um ajuste com relação ao cálculo amostral, o qual foi realizado a fórmula para um ensaio de superioridade. A amostra foi calculada utilizando a fórmula para um ensaio de superioridade [45]. O tamanho da amostra foi calculado com base em uma diferença clínica mínima importante entre os grupos em 1 ponto (desvio padrão de 2,0 pontos) nos escores do FSS em 2 meses [46]; nenhum cálculo foi realizado com base no PSFS, pois, até onde sabemos, diferenças minimamente importantes ainda não foram determinadas [41]. É necessária uma amostra total de 64 participantes (32 por braço) considerando um erro tipo I de 5% e erro tipo II de 20%. Com uma possível perda no “<i>follow up</i>” de 15%, o tamanho total da amostra necessária ficou de 76 participantes.</p>		

Disseminação da Produção

A disseminação desta produção se deu, em primeiro momento, com o registro no Clinical Trials (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05012826). Em seguida, foi publicado o manuscrito deste estudo no International Journal of Osteopathy Medicine, em 4 de Abril de 2022 (<https://doi.org/10.1016j.ijosm.2022.04.004>). Além disto, foi realizado uma entrevista, em formato podcast, para Osteoform (www.osteofom.pt), empresa de formação de desenvolvimento contínuo do profissional osteopata, disponível no YouTube (<https://youtu.be/khl3Jgfsag8>). Ao final da produção será submetido para publicação em periódico científico internacional um novo manuscrito com os resultados obtidos no estudo e sua conclusão.

Capítulo 3 Manuscrito(s) Aceito(s) para Publicação

NOTA SOBRE MANUSCRITOS ACEITOS

Este arquivo contém manuscrito(s) aceito(s) para publicação após revisão por pares externa. 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 pelas Editoras; podem conter erros; 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 Osteopathy and physiotherapy compared to physiotherapy alone on fatigue in long covid: Study protocol for a pragmatic randomized controlled trial

3.1.1 Metadados do manuscrito aceito

Journal:	International Journal of Osteopathy Medicine
Two-year Impact Factor (YEAR)⁴:	1.98 (2021)
Classificação Qualis (ANO)⁵:	B3 (2018)
Submetido/Revisado/Aceito em:	Aceito: 01/04/2022
Link:	https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2022.04.004

3.1.2 Contribuição dos autores do manuscrito aceito⁶

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

Contributor Roles Taxonomy (CRediT)⁷

⁴ Disponível para consulta em: www.scimagojr.com

⁵ Disponível para consulta em: www.sucupira.capes.gov.br

⁶ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

⁷ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

**OSTEOPATHY AND PHYSIOTHERAPY COMPARED TO PHYSIOTHERAPY
ALONE ON FATIGUE IN LONG COVID: STUDY PROTOCOL FOR A
PRAGMATIC RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

Authors: Ana Christina Certain Curi, PhD candidate,¹ Ana Paula Antunes Ferreira, PhD,²
Leandro Alberto Calazans Nogueira, PhD,¹ Ney Armando de Mello Meziat Filho, PhD,¹
Arthur de Sá Ferreira, PhD¹

Affiliations: ¹Postgraduate Program of Rehabilitation Sciences, Centro Universitário Augusto Motta/UNISUAM, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. ²Instituto Brasileiro de Osteopatia/ IBO, Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding author: Arthur de Sá Ferreira, D.Sc., Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ZIP 21032-060, phone +5521 38829797 (extension 2012), e-mail: arthurde@souunisuam.com.br

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. The funding source had no involvements in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

**OSTEOPATHY AND PHYSIOTHERAPY COMPARED TO PHYSIOTHERAPY
ALONE ON FATIGUE IN LONG COVID: STUDY PROTOCOL FOR A
PRAGMATIC RANDOMIZED CONTROLLED SUPERIORITY TRIAL**

ABSTRACT

Background: Fatigue is among the most common symptoms of the long-term effects of coronavirus (long COVID). This study aims to compare the effectiveness of osteopathic manipulative treatment (OMT) combined with physiotherapy treatment (PT) compared to PT alone on fatigue and functional limitations after two months post randomization in adults with long COVID.

Methods: This is a study protocol for a two-arm, assessor-blinded, pragmatic randomized controlled superiority trial. Seventy-six participants will be randomly allocated to OMT+PT or PT. The PT includes usual care interventions including motor and respiratory exercises targeting cardiorespiratory and skeletal muscle functions. The OMT entails direct, indirect musculoskeletal, visceral, and cranial techniques. Patients will be evaluated before and after a 2-month intervention program, and at 3-month follow-up session. Primary objectives comprise fatigue and functional limitations at 2-month post randomization as assessed by the fatigue severity scale and the Post-COVID Functional State scale. Secondary objectives comprise fatigue and functional limitations at 3 months, and the perceived change post-treatment as assessed by the Perceived Change Scale (PCS-patient).

Registration: This protocol was registered (NCT05012826) and received ethical approval (38342520.7.0000.5235). Participant recruitment began in August 2021 and is expected to conclude in July 2023. Publication of the results is anticipated in 2023.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Physical Therapy Modalities; Osteopathic Manipulation; Rehabilitation.

BACKGROUND

The coronavirus disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)—COVID-19—is causing a substantial increase in hospitalizations leading to overloads in global health systems [1,2]. Long-term effects of coronavirus—long COVID—comprise of the effects of COVID-19 that lasts for weeks or even months beyond the acute infection. Long COVID includes a wide spectrum of respiratory, neurologic, cardiovascular, gastrointestinal, and musculoskeletal symptoms, and an increased risk of death [1,3–5]. There are more than 50 known possible sequelae in long COVID, such as chronic fatigue, and the clinical manifestations may persist for weeks after the acute infection [6], leading to a decrease in quality of life [7]. This condition reinforces the demand for healthcare and the need for a comprehensive approach for patients with long COVID.

Physiotherapy interventions may be required for patients with long COVID aiming to manage symptoms, prevent and restore the patients' functional status and enabling them to perform activities of daily living [3]. The physiotherapy approach for patients with long COVID includes motor and respiratory rehabilitation aiming at maintaining and/or improving joint mobility, muscle strength, and functional capacity [8]. A systematic review highlighted that to improve the rehabilitation in patients, especially in older adults with a severe respiratory illness on admission and after post ICU, some exercise regimens and habits can bring hope, confidence, and functional independence. The authors suggest this may be generalized to those treated for COVID-19, but maybe with personalized care. However, there is a lack of consensus on outcomes measures [9].

Osteopathy is a healthcare system that aims to promote the balance of physiological function, support homeostasis and encourage wellbeing [10–15]. In 1918, during the Spanish flu in the United States, osteopathy presented itself as one of the health resources made available to help fight the epidemic. In 2007, OMT once again presented itself as a possibility

to help restore health to individuals affected by the H5N1 avian flu [16,17]. It is worth noticing though these studies are of the lowest evidence, often collections of research that is not directly relevant to the condition and with no indication of clinical relevance; also, most of them comprise hypothetical opinions on this matter. Studies on the OMT combined with standard medical care show that OMT can collaborate in the recovery of health in various clinical conditions [18–22], including shortening the length of stay and in-hospital mortality rates in the elderly with more severe pneumonia [23]. Altogether, the interest in the field but absence of reliable data justified an effort to assess the effects of OMT on fatigue in people with long COVID [16,24]. If found effective, OMT may be recommended as an adjunct to other interventions for this population.

Fatigue is one of the most common and persistent sequelae in long COVID [6]. Fatigue is often a disabling symptom related to several clinical conditions related to systemic inflammatory processes. Pain and fatigue, for example, may overlap, suggesting that biological mechanisms, which include peripheral and central components, and identifiable neuronal networks, are present in both conditions [25]. In a systematic review of the effects of OMT on chronic inflammatory diseases, the data proved inconsistent but safe, suggesting more robust trials are warranted [26]. Hence, the primary aim of this trial is to test whether OMT combined with PT (OMT+PT) is superior to PT alone on fatigue and functional limitations two months post randomization in adults with long COVID. Secondly, this trial will investigate the effectiveness of OMT+PT and PT alone on fatigue, functional status, and perceived change post-treatment 3 months post-randomization in this population.

METHODS

Study design

This study is a two-arm, assessor-blinded, pragmatic randomized controlled superiority trial (Figure 1). A pragmatic trial design was proposed based on the following [27]: both physiotherapy [28] and OMT [29] independently have promising evidence to be effective in the management of chronic fatigue; both physiotherapy and OMT are complex but feasible interventions as they are already included in the public health system as usual care, although only the former is delivered to all patients at our setting; and the urgent need to assess the efficacy of these interventions in real-world settings given the current morbidity of COVID-19 in Brazil to inform health policy-makers. The revised version of the PRagmatic Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS-2) [30] scores for this trial are: Elig. = 5; Recr.: 5; Setting = 5; Org. Int. = 5; Flex. Del. = 5; Flex. Adherence = 3; Follow-Up = 3; Prim. Out. = 5; Prim. An. = 5 (Figure 2).

The trial will be conducted according to the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) [31]. The trial results will be reported according to the CONSolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) [32] (Supplementary File 1), the CONSORT extension for non-pharmacological trials [33], and the template for intervention description and replication (TIDieR) checklist [34]. This protocol was prospectively registered (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05012826).

PLEASE INSERT FIGURE 1 HERE

PLEASE INSERT FIGURE 2 HERE

Setting

This study will be conducted in a public health primary-to-tertiary setting, at [REDACTED]

[REDACTED] outpatient at [REDACTED]

Recruitment

Recruitment will be conducted in a public health primary-to-tertiary setting at the [REDACTED]

[REDACTED] outpatient at [REDACTED]

[REDACTED]. The referred patients will be carried out by physicians who had accompanied them during the infectious process of COVID-19, and because of long COVID, they recommend physiotherapy treatment. They can be allocated to the following rehabilitation sectors according to their necessities: Respiratory, Orthopedic, or Rheumatological. After contact being made with a potential participant, a researcher will evaluate whether the potential participant is eligible for the study. Potential participants will undergo a face-to-face assessment to provide additional information to confirm their eligibility before the baseline evaluation. The study researcher will discuss with the eligible participants the time demands of taking part in the study, and confirm that each participant can dedicate this time, to ease adherence to the interventions. During the baseline evaluation, one researcher will review the study protocol with the participants and collect written informed consent. Baseline outcome data will also be obtained during this session.

Participants

Participants will be screened for eligibility criteria. Inclusion criteria comprise age equal to or above 18 years; essential and clinical criteria for long COVID at baseline assessment (confirmed preceding infection with SARS-CoV-2, individuals referred for rehabilitation reporting fatigue as major symptom [35]; and ability to understand Portuguese well enough to

be able to fill in the questionnaires. Exclusion criteria comprise conditions in which fatigue is also a major complain such as suspected or diagnosed chronic and/or neurological diseases (e.g., Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease); pre-existing, chronic diseases affecting the musculoskeletal system (e.g., fibromyalgia).

Randomization and allocation

A computer-generated sequence will be generated using a website (<http://www.jerrydallal.com/random/randomize.htm>) to allocate participants to receive either PT or OMT+PT. The allocation sequence will present 16 blocks of 8 participants each, concealed in sequentially numbered sealed opaque envelopes. Allocation will be performed by social assistant not enrolled in the assessments and blinded to the interventions and blocks. Envelopes will be opened to reveal group allocation immediately before the first session for intervention.

Blinding

To ensure the expectation of treatment is equally balanced between the groups the participants will not be aware of the study hypothesis regarding the between-group comparisons. It is not possible to blind the clinicians regarding the groups and the participants regarding their treatment. The outcome assessor and statistician will be blind to the allocations of groups.

Interventions

All patients with long COVID referred to the rehabilitation service will be received by a social assistant to allocate the participants in two groups PT or OMT+PT, present the informed consent form and apply the questionnaires that will be used to assess the groups. The interventions will be conducted according to each patient's clinical presentation,

following their usual care and without creating any changes that could denature the routine clinical practice (Table 1). Participants in both groups are not restricted to access other interventions (e.g., medications or self-guided physical activity). In the follow-up questionnaire they may report other interventions in the last three months if any.

The criteria for discontinuing the treatment in both groups include participants request to withdraw from the research, any condition that prevents the participant from reaching the treatment setting, hospitalization, or death. The number of consultations/appointments for each participant will be recorded, as well as possible absences from scheduled appointments. To reduce attrition rate, on every absence the social worker will contact the participant via phone call to inquire about the reason for the absence and encourages the participant to continue the treatment. In the follow-up questionnaire they may report reasons for dropping out of the trial to be categorized as cost, health improvement, aggravation of symptoms, death, or others (e.g., relatives sickness, no allowance work leave).

PLEASE INSERT TABLE 1 HERE

PT Group

Participants in this group will receive physiotherapy sessions with a maximum frequency of 2 weekly sessions, as defined by the physiotherapist, according to personalized therapeutic plans for a period of 2 months. The physiotherapy approach includes motor and respiratory interventions aiming at maintaining and/or improving joint mobility, muscle strength, and functional exercise capacity [8]. At each visit, the participants respond by self-report about their general condition. Depending on the case, the physiotherapist will perform a reevaluation with specific tests. The PT group will receive physiotherapy treatment offered by five physiotherapists, with more than 5 years of experience each, duly registered with their

class council. The treatment provided will be registered on each participant's clinical notes and a summary of main interventions will be reported.

OMT+PT Group

Participants in this group will receive OMT in addition to the same interventions of PT group for the same 2-month period. The frequency of treatment will be decided based on the clinical judgment of the osteopath who is accompanying each case, not exceeding 7 consultations in total. At each visit, the participants will receive a full-body osteopathic examination which includes clinical exams, observation, screening tests, palpation, and motion testing. The OMT entails direct (high-velocity low-amplitude; muscle energy; and myofascial release), indirect (functional techniques and balanced ligamentous tension), visceral, and cranial techniques [36]. Selection of specific OMT will follow the 'TART' criteria—Tissue texture changes, Asymmetry, Restriction of motion, Tenderness [12,18,36–38]. OMT will be provided by 4 osteopaths with more than 5 years of experience each and duly registered with the Brazilian Register of osteopaths; each participant will be accompanied by the same osteopath.

Outcome measures and assessment points

The primary outcomes are fatigue and functional status associated with long COVID measured two months after randomization. The secondary outcomes are fatigue, functional status, and global perceived effect three months after randomization. All patients with long COVID referred to the rehabilitation service will be received by a social worker who will present the informed consent form and apply the questionnaires that will be used to assess the groups. The allocation of the participants in two groups PT or OMT+PT will be performed by a research assistant. The physiotherapy and osteopathic providers and assessor roles are

separated by using a blinded research assistant. The participants are aware that the social worker will not communicate their symptom report to the provider.

The Fatigue Severity Scale (FSS) aims to assess how impactful is fatigue on activities of daily living and on an individual's lifestyle. This tool can be used and recommended in various conditions. The scale consists of 9 items on how fatigue interferes with certain activities. Severity is classified according to a self-report scale. The scale consists of a 7-point score where 1 = strongly disagree and 7 = strongly agree. The minimum score is 9 and the maximum is 63. The higher the score is the greater the severity of fatigue [39]. The Portuguese-Brazil version of FSS has high reliability (Cronbach's alpha = 0.93) and good construct validity with pain and fatigue instruments (Pearson correlation of 0.60 and 0.56, respectively) [40].

The Post-COVID Functional State scale (PCFS) is a questionnaire for the purpose of assessing functional limitations in patients affected by COVID-19. This instrument tries to capture the range of possibilities for functional changes that the virus can cause. PCFS covers limitations of daily tasks/activities at home or at work/school, as well as changes in lifestyle, sports and social activities are also included. The scale has a score from 0 to 4 with 0 being no functional limitation and 4 severe functional limitation (<https://osf.io/qgpdv/>) regarding his condition on the day of application [41]. The Portuguese-Brazil version of PCFS has weak-to-strong construct validity (Pearson correlation in range 0.233 to 0.661) with health-related quality of life [42].

The Perceived Change Scale (Patient Version) (EMP-patient) scale aims to assess the results of the treatment received from the perspective of the patients themselves. It has 19 items, 18 of which assess the perceived changes related to: occupation and physical health, psychological dimension and sleep, relationships, and emotional stability, in addition to a last item that globally assesses the perceived change. Each item has 3-point Likert responses,

where point 1 equates to worse than before, 2 to no change and 3 to better than before [43]. The Portuguese-Brazil version of EMP-patient has good internal consistency (Cronbach alpha = 0.85), test-retest temporal stability (Pearson correlation = 0.93) and convergent construct validity with a service satisfaction instrument (Pearson correlation = 0.37) [44].

Handling and recording of adverse events

Either physiotherapists or osteopaths providing the interventions will inquire about possible adverse events and this information will be recorded in the patient file. In case of any adverse events the researchers will ensure that the condition is managed and will decide the further course of action based.

Statistical analysis including sample size calculations

The sample was calculated using the formula for a superiority trial [45]. Sample size was calculated based on a minimal clinically important difference between groups on 1 point (standard deviation of 2.0 points) on the FSS scores at 2 months [46]; no calculation was performed based on PSFS as to the best of our knowledge minimally important differences are yet to be determined [41]. A total sample of 64 participants (32 per arm) is required considering a type-I error of 5% and type-II error of 20%. With a possible 15% loss to follow-up, the required total sample size is 76 participants.

A statistician will conduct the analysis using encoded and deidentified data in R version 4.1.2. The principle of intention-to-treat will be used for analysis [47]. All enrolled participants will be followed through the study and included in the analysis and compared in the outcome measures on the basis of the treatment group to which they were randomly allocated at baseline, regardless of deviations from randomized allocation (e.g., deviated from the treatment protocol, received a different treatment, non-compliance); false inclusions; or

missing outcomes (e.g., they started the treatment allocated, subsequently withdrew from the trial, or were lost to follow-up). Sensitivity analysis will be conducted under a per-protocol analysis to test for possible effects of incomplete adherence and loss to follow-up [48]; prerandomization data (age, sex, baseline functional status, time since acute COVID-19 infection, history of ICU admission) will be included as adjustments.

Data will be assessed for evidence of departure from normality and will either be transformed or analyzed using a nonparametric equivalent, if required. Comparative summary statistics (difference in means with 95% confidence intervals) will be reported. Independent mixed linear models will be used to test the interaction and main effects of group (OMT+PT, PT) and time (baseline, 2 months, 3 months) for the study outcomes (FSS, PCFS, PCS), considering age sex, time since acute COVID-19 infection, and history of ICU admission as covariates. Baseline variables will be evaluated as predictors and moderators of treatment including terms and interaction models [49].

Missing data will be assumed to be missing at random. Multiple imputation will be used to account for these missing data [50]. Missing values in outcome variables will be estimated using multiple imputation by chained equations after 50 replicated imputed data sets. Variables included in the multiple imputation process included factors group, time, and the respective outcome variable.

Data management

Data will be audited regularly by the statistician for omissions and errors. Data will be double-entered manually and potential divergencies will be resolved. Electronic data will be stored on password-protected servers and paper-form data will be stored in locked filing cabinets, both at the Engenho de Dentro Municipal Rehabilitation Center. Data will only be accessible to the research team. All documented data will be coded using a unique

identification number given for each participant after randomization. A secure list of participant identification numbers will be preserved separate from the deidentified data.

DISCUSSION

This paper presents a research protocol and rationale for a pragmatic randomized controlled superiority trial to compare the effectiveness of OMT combined with PT as compared to PT alone on fatigue and functional status in adults with long COVID. The reporting of effects of physiotherapy interventions are emerging for patients with long COVID [3], but for OMT remains unknown. Fatigue and functional status are both complex symptoms, being both among the most common and persistent sequelae in long COVID [6]. Likewise, both PT and OMT interventions target multiple dimensions under the biopsychosocial model [3,10–15]. Hence, this study will provide further evidence on the combined effects of OMT and PT on clinically relevant outcomes. These aims highlight the need for a pragmatic trial as both physiotherapy and OMT are currently delivered in the public health setting on a national scale.

Strengths of this protocol include the trial's randomized, pragmatic design; the use of two main physical rehabilitation interventions available in the national public health setting; the implementation of procedures to reduce potential threats to internal validity, such as the blinding (social assistant, professionals delivering the intervention. statistician); computer-based, block randomization of groups; and using valid and reliable instruments for assessing the outcomes. Limitations of this protocol include threats to external validity and generalizability: exclusion of participants with chronic neurologic and musculoskeletal conditions; possible drop-outs and/or non-compliance rates higher than the anticipated; and no measures to assess for the influence of expectation effects (i.e., sensitivity analysis) on the outcomes given the lack of blinding of participants. When completed, we expect this study to

contribute to evidence regarding the effectiveness of PT and OMT interventions delivered under pragmatic conditions in the public setting.

CONFLICTS OF INTEREST

None.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are deeply grateful for comments and suggestions from the anonymous reviewers and Editor.

ETHICAL ISSUES

This study was approved by the institutional research ethics committee (38342520.7.0000.5235) following national and regulations and the Declaration of Helsinki. All participants will sign an informed consent form after being informed of the nature of the study and the protocol to be carried out.

PUBLICATION PLAN

Commencement: August 2021. Primary completion: June 2023. Study completion: July 2023. Submission for publication and reportings: December 2023.

REFERENCES

- [1] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA 2020;324:782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.

- [2] Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis* 2020;30329. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>.
- [3] Silva RMV da, Sousa AVC de. Chronic phase of COVID-19: challenges for physical therapists in the face of musculoskeletal disorders. *Fisioter Em Mov* 2020;33:2–4. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.033.ed02>.
- [4] World Health Organization (WHO). Transmission of SARS-CoV-2 : implications for infection prevention precautions. Geneva: 2020.
- [5] Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020;87:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
- [6] López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J* 2021:1–22. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3769978>.
- [7] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601–15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
- [8] Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother* 2020;66:73–82. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.03.011>.

- [9] Goodwin VA, Allan L, Bethel A, Cowley A, Cross JL, Day J, et al. Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. *Physiotherapy* 2021;111:4–22. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.01.007>.
- [10] Adams J, Sibbritt D, Steel A, Peng W. A workforce survey of Australian osteopathy: analysis of a nationally-representative sample of osteopaths from the Osteopathy Research and Innovation Network (ORION) project. *BMC Health Serv Res* 2018;18:352. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3158-y>.
- [11] Alvarez G, Roura S, Cerritelli F, Esteves JE, Verbeeck J, van Dun PLS. The Spanish Osteopathic Practitioners Estimates and RATES (OPERA) study: A cross-sectional survey. *PLoS One* 2020;15:e0234713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234713>.
- [12] Seffinger MA. *Foundations of Osteopathic Medicine: Philosophy, Science, Clinical Applications, and Research*. 4th Editio. Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
- [13] Steel A, Peng W, Sibbritt D, Adams J. Introducing national osteopathy practice-based research networks in Australia and New Zealand: an overview to inform future osteopathic research. *Sci Rep* 2020;10:846. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57918-7>.
- [14] van Dun PLS, Kouwenberg T. *The Scope of Osteopathic Practice in Europe*. Brussels: 2012.
- [15] World Health Organization (WHO). *Benchmarks for training in traditional/complementary and alternative medicine: Benchmarks for Training in Osteopathy*. Geneva: World Health Organization; 2010.
- [16] Marin T, Maxel X, Robin A, Stubbe L. Evidence-based assessment of potential therapeutic effects of adjunct osteopathic medicine for multidisciplinary care of acute

- and convalescent COVID-19 patients. *EXPLORE* 2021;17:141–7.
<https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.09.006>.
- [17] Hruby RJ, Hoffman KN. Avian influenza: an osteopathic component to treatment. *Osteopath Med Prim Care* 2007;1:10. <https://doi.org/10.1186/1750-4732-1-10>.
- [18] Cerritelli F, Carinci F, Pizzolorusso G, Turi P, Renzetti C, Pizzolorusso F, et al. Osteopathic manipulation as a complementary treatment for the prevention of cardiac complications: 12-Months follow-up of intima media and blood pressure on a cohort affected by hypertension. *J Bodyw Mov Ther* 2011;15:68–74.
<https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2010.03.005>.
- [19] Müller A, Franke H, Resch K-L, Fryer G. Effectiveness of Osteopathic Manipulative Therapy for Managing Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *J Osteopath Med* 2014;114:470–9. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2014.098>.
- [20] Dal Farra F, Risio RG, Vismara L, Bergna A. Effectiveness of osteopathic interventions in chronic non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2021;56:102616.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102616>.
- [21] de Zoete A, de Boer MR, Rubinstein SM, van Tulder MW, Underwood M, Hayden JA, et al. Moderators of the Effect of Spinal Manipulative Therapy on Pain Relief and Function in Patients with Chronic Low Back Pain: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2021;46:E505–17.
<https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003814>.
- [22] Rubinstein SM, de Zoete A, van Middelkoop M, Assendelft WJJ, de Boer MR, van Tulder MW. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of

- chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2019;364:l689. <https://doi.org/10.1136/bmj.l689>.
- [23] Noll DR, Degenhardt BF, Johnson JC. Multicenter osteopathic pneumonia study in the elderly: Subgroup analysis on hospital length of stay, ventilator-dependent respiratory failure rate, and in-hospital mortality rate. *J Am Osteopath Assoc* 2016;116:574–87. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2016.117>.
- [24] Lesho E, McKeown A, Laguio-Vila M. The rationale for including osteopathic manipulative treatment in the management of infections: a hermeneutic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021:1–9. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1935236>.
- [25] Karshikoff B, Sundelin T, Lasselin J. Role of inflammation in human fatigue: Relevance of multidimensional assessments and potential neuronal mechanisms. *Front Immunol* 2017;8:1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00021>.
- [26] Cicchitti L, Martelli M, Cerritelli F. Chronic inflammatory disease and osteopathy: A systematic review. *PLoS One* 2015;10:1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121327>.
- [27] Keefe FJ, Jensen MP, Williams AC d. C, George SZ. The yin and yang of pragmatic clinical trials of behavioral interventions for chronic pain. *Pain* 2021;Publish Ah. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002546>.
- [28] Galeoto G, Sansoni J, Valenti D, Mollica R, Valente D, Parente M, et al. The effect of physiotherapy on fatigue and physical functioning in chronic fatigue syndrome patients: A systematic review. *Clin Ter* 2018;169:e184–8. <https://doi.org/10.7417/T.2018.2076>.
- [29] Wiegand S, Bianchi W, Quinn TA, Best M, Fotopoulos T. Osteopathic manipulative

- treatment for self-reported fatigue, stress, and depression in first-year osteopathic medical students. *J Am Osteopath Assoc* 2015;115:84–93.
<https://doi.org/10.7556/jaoa.2015.019>.
- [30] Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* 2015;350:h2147–h2147.
<https://doi.org/10.1136/bmj.h2147>.
- [31] Chan A-W, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586–e7586. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7586>.
- [32] Altman DG. The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00012>.
- [33] Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med* 2017;167:40. <https://doi.org/10.7326/M17-0046>.
- [34] Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 2014;348:g1687–g1687.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g1687>.
- [35] Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021;15:145–6.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.025>.

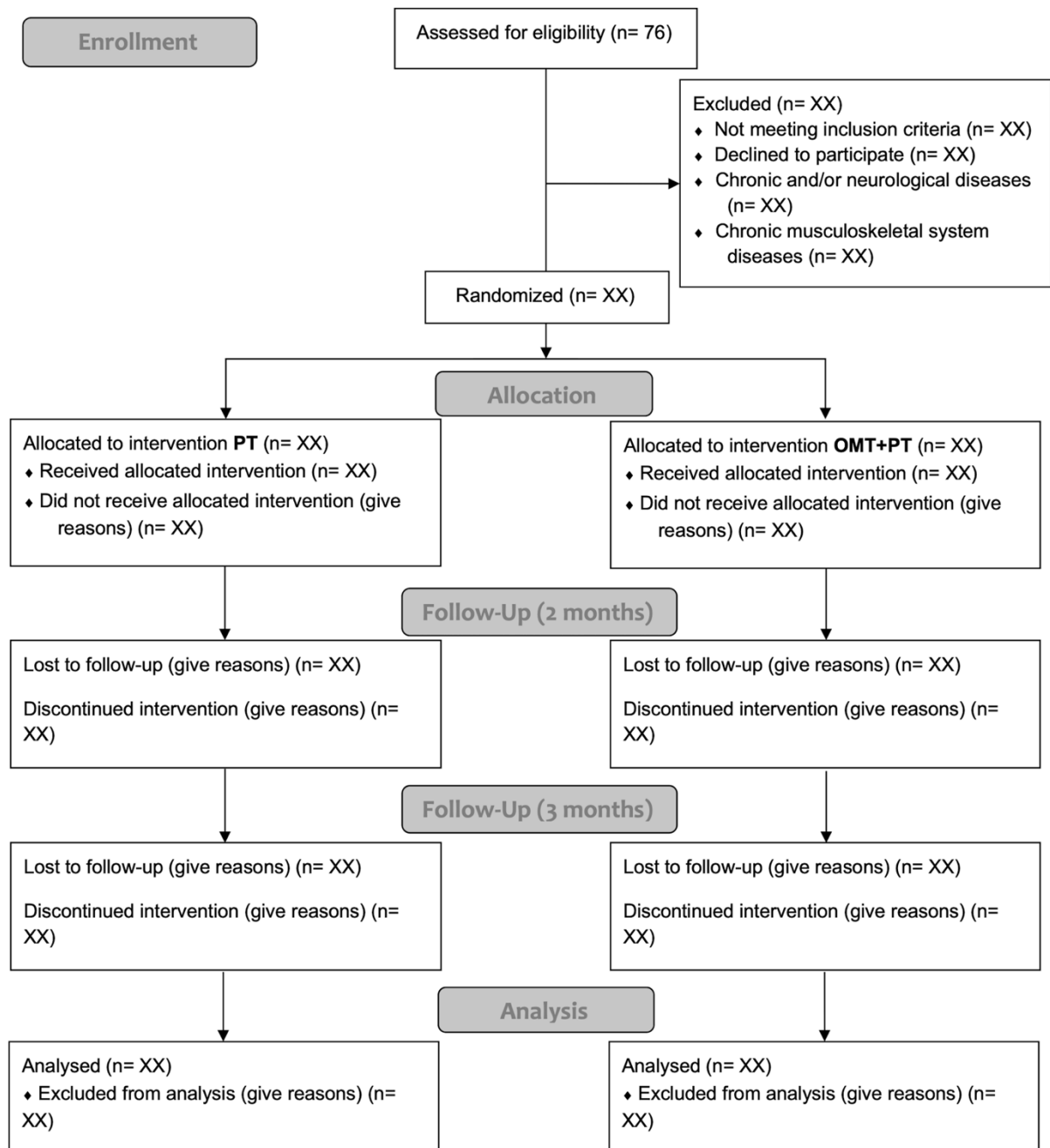
- [36] Giusti R. Glossary of osteopathic terminology. 3rd editio. American Association of Colleges of Osteopathic Medicine; 2017.
- [37] Pizzolorusso G, Turi P, Barlafante G, Cerritelli F, Renzetti C, Cozzolino V, et al. Effect of osteopathic manipulative treatment on gastrointestinal function and length of stay of preterm infants: an exploratory study. *Chiropr Man Therap* 2011;19:15. <https://doi.org/10.1186/2045-709X-19-15>.
- [38] Basile F, Scionti R, Petracca M. Diagnostic reliability of osteopathic tests: A systematic review. *Int J Osteopath Med* 2017;25:21–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2017.03.004>.
- [39] Krupp LB. The Fatigue Severity Scale. *Arch Neurol* 1989;46:1121. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>.
- [40] Toledo FO, Junior WM, Speciali JG, Sobreira CFDR. PND66 Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Version of the Fatigue Severity Scale (FSS). *Value Heal* 2011;14:A329–30. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.08.532>.
- [41] Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Miranda Geelhoed JJ, Knauss S, et al. The post-COVID-19 functional status scale: A tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J* 2020;56. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>.
- [42] Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, Vaes AW, Goërtz YMJ, van Herck M, et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes* 2021;19:40. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01691-2>.
- [43] Perreault M, White ND, Fabrès É, Landry M, Anestin AS, Rabouin D. Relationship between perceived improvement and treatment satisfaction among clients of a

- methadone maintenance program. *Eval Program Plann* 2010;33:410–7.
<https://doi.org/10.1016/j.evalprogplan.2009.12.003>.
- [44] Bandeira M de B, Andrade MCR, Costa CS, Silva MA da. Percepção dos pacientes sobre o tratamento em serviços de saúde mental: validação da Escala de Mudança Percebida. *Psicol Reflexão e Crítica* 2011;24:236–44. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722011000200004>.
- [45] Christensen E. Methodology of superiority vs . equivalence trials and non-inferiority trials 2007;46:947–54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.015>.
- [46] Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures—a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2016;16:62. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0167-6>.
- [47] Armijo-Olivo S, Warren S, Magee D. Intention to treat analysis, compliance, drop-outs and how to deal with missing data in clinical research: a review. *Phys Ther Rev* 2009;14:36–49. <https://doi.org/10.1179/174328809X405928>.
- [48] Hernán MA, Robins JM. Per-Protocol Analyses of Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2017;377:1391–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMsm1605385>.
- [49] West BT, Galecki AT. An Overview of Current Software Procedures for Fitting Linear Mixed Models. *Am Stat* 2011;65:274–82. <https://doi.org/10.1198/tas.2011.11077>.
- [50] Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: Potential and pitfalls. *BMJ* 2009;339:157–60. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2393>.

Figure 1: Study flowchart.

Figure 2: PRagmatic Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS-2) scores for this trial.

ACETTO



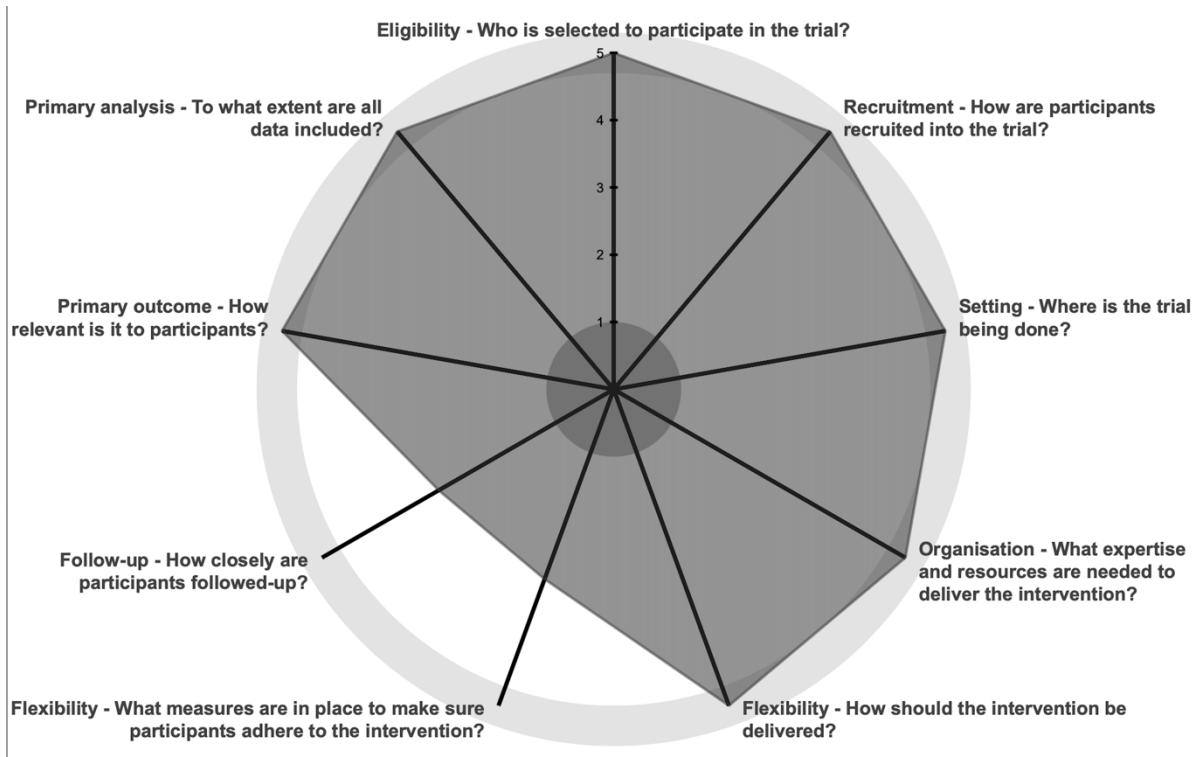


Table 1: Characteristics of the interventions for the osteopathic manipulative treatment combined with physiotherapy (OMT+PT) and physiotherapy treatment alone (PT) arms.

Group	PT	PT+OMT
Participants	38	38
Frequency	Maximum of 2 weekly sessions	Maximum of 2 weekly sessions of PT plus maximum of 7 OMT sessions
Duration	8 weeks	8 weeks
Brief description	The physiotherapy approach for patients with long COVID includes motor and respiratory rehabilitation aiming at maintaining and/or improving joint mobility, muscle strength, and functional exercise capacity	Participants will receive OMT in addition to the same interventions of PT group. The OMT entail direct (high-velocity low-amplitude; muscle energy; and myofascial release), indirect (functional techniques and balanced ligamentous tension), visceral, and cranial techniques
Within-session assessment	At each visit, the participants respond by self-report about their general condition. Depending on	Participants will undergo the same assessments of PT group. Participants will also receive a full-body osteopathic examination which include clinical

	the case, the physiotherapist will perform a reevaluation with specific tests.	exams, observation, screening tests, palpation, and motion testing.
Health care team	Five physiotherapists, with more than 5 years of experience each, duly registered with their class council.	In addition to the five physiotherapist, other four osteopaths with more than 5 years of experience each and duly registered with their class council; each participant will be accompanied by the same osteopath.

Capítulo 4 Manuscrito(s) para Submissão

NOTA SOBRE MANUSCRITOS PARA SUBMISSÃO

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

3.2 Osteopathy and physiotherapy compared to physiotherapy alone on fatigue and functional status in long covid: A pragmatic randomized controlled trial

3.2.1 Contribuição dos autores do manuscrito para submissão #1

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

Contributor Roles Taxonomy (CRediT)⁸

⁸ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

**OSTEOPATHY AND PHYSIOTHERAPY COMPARED TO PHYSIOTHERAPY
ALONE ON FATIGUE IN LONG COVID: A PRAGMATIC RANDOMIZED
CONTROLLED SUPERIORITY TRIAL**

Authors: Ana Christina Certain Curi, PhD candidate,¹ Ana Paula Antunes Ferreira, PhD,²
Leandro Alberto Calazans Nogueira, PhD,¹ Ney Armando de Mello Meziat Filho, PhD,¹
Arthur de Sá Ferreira, PhD¹

Affiliations: ¹Postgraduate Program of Rehabilitation Sciences, Centro Universitário Augusto Motta/UNISUAM, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. ²Instituto Brasileiro de Osteopatia/ IBO, Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding author: Arthur de Sá Ferreira, D.Sc., Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ZIP 21032-060, phone +5521 38829797 (extension 2012), e-mail: arthurde@souunisuam.com.br

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. The funding source had no involvements in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

**OSTEOPATHY AND PHYSIOTHERAPY COMPARED TO PHYSIOTHERAPY
ALONE ON FATIGUE IN LONG COVID: A PRAGMATIC RANDOMIZED
CONTROLLED SUPERIORITY TRIAL**

ABSTRACT

Background: Fatigue is one of the most common symptoms of the long-term effects of new coronavirus disease (long COVID). This study compared the effectiveness of osteopathic manipulative treatment (OMT) in conjunction with physiotherapy treatment (PT) compared to PT alone on fatigue and functional limitations after two months post randomization in adults with long COVID.

Methods: Two-arm, assessor-blinded, pragmatic randomized controlled superiority trial. Seventy-six participants will be randomly allocated to OMT+PT or PT. The PT included usual care interventions including motor and respiratory exercises targeting cardiorespiratory and skeletal muscle functions. The OMT included direct, indirect, visceral, and cranial techniques. Participants were evaluated before and after a 2-month intervention program, and at 3-month follow-up session. Primary objectives comprised of fatigue and functional limitations at 2-month post randomization as assessed by the fatigue severity scale and the Post-COVID Functional State scale. Secondary objectives comprised of fatigue and functional limitations at 3 months, and the perceived change post-treatment as assessed by the Perceived Change Scale (PCS-patient).

Results: Preliminary data including 24 (32%) patients at baseline, 13 (17%) and 2 (3%) patients with assessments T2 (60 [60-63] days) and T3 (91 [91-91] days) completed were analyzed. There is statistical evidence of a difference between groups for both fatigue (FSS, $P < 0.01$) and functional capacity (PCFS, $P < 0.01$) outcomes at T2. No statistical evidence of a difference between groups was noticed for the global perceived effect (PCS, $P = 0.74$).

Conclusions: Preliminary findings suggest an improvement in fatigue and functional limitations two-month post randomization in patients with long COVID. The trial continues patient recruitment up to July 2023 for a full analysis according to the published protocol.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Physical Therapy Modalities; Osteopathic Manipulation; Rehabilitation.

RASCUNHO

BACKGROUND

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is causing a substantial overload in global health systems (Kim et al., 2020; Wiersinga et al., 2020). Long-term effects of new coronavirus disease (COVID-19)—long COVID—comprise of the effects of COVID-19 that lasts for weeks or even months beyond the acute infection. Long COVID includes a wide spectrum of respiratory, neurologic, cardiovascular, gastrointestinal, and musculoskeletal symptoms, and an increased risk of death (Mehandru & Merad, 2022; Silva & Sousa, 2020a; Wiersinga et al., 2020; World Health Organization (WHO), 2020; Wu et al., 2020). A recent systematic review identified more than 100 symptoms related to long COVID, such as chronic fatigue, and other clinical manifestations may persist for weeks or be exacerbated by physical exertion after the acute infection (Hayes et al., 2021; López-León et al., 2021; Tabacof et al., 2022). It was observed that patients with more than five symptoms – fatigue, headache, shortness of breath, hoarseness, and myalgia – in the acute phase of the disease were 4 times more likely to develop long COVID [1]. Vaccination reduces the risk of death and post-acute sequelae, suggesting that it does not ideally reduce the risk of long-term health consequences after SARS-CoV-2 infection [2–4]. Due to the diversity of symptoms caused by the disease, rehabilitation management with a personalized and comprehensive approach for patients with long COVID is warranted [1].

Physiotherapy interventions may be required for patients with long COVID aiming to manage symptoms, prevent and restore the patients' functional status and enabling them to perform activities of daily living (Silva & Sousa, 2020b). The potential for worsening symptoms after physical exertion is critical to prescribing a rehabilitation program for people with long COVID (Tabacof et al., 2022). The physiotherapy approach for patients with long COVID includes motor and respiratory rehabilitation aiming at maintaining and/or improving joint mobility, muscle strength, and functional capacity (Thomas et al., 2020). A systematic

review highlighted that to improve the rehabilitation in patients, especially in older adults with a severe respiratory illness on admission and after post ICU, some exercise regimens and habits can bring hope, confidence, and functional independence. The authors suggest this may be generalized to those treated for COVID, but maybe with personalized care (Goodwin et al., 2021).

Osteopathy aims to promote the balance of physiological function, support homeostasis and encourage wellbeing (Adams et al., 2018; Alvarez et al., 2020; Seffinger, 2018a; Steel et al., 2020; van Dun & Kouwenberg, 2012; World Health Organization (WHO), 2010). In 1918, during the Spanish flu in the United States, osteopathy presented itself as one of the health resources made available to help fight the epidemic. In 2007, OMT once again presented itself as a possibility to help restore health to individuals affected by the H5N1 avian flu (Hruby & Hoffman, 2007; Marin et al., 2021a). Nonetheless, these studies are of the lowest evidence, often collections of research that is not directly relevant to the condition and with no indication of clinical relevance. Adding OMT with standard medical care suggest that OMT can add value in the recovery of health in various clinical conditions (Cerritelli et al., 2011a; Dal Farra et al., 2021; de Zoete et al., 2021; Müller et al., 2014; Rubinstein et al., 2019), including shortening the length of stay and in-hospital mortality rates in the elderly with more severe pneumonia (Noll et al., 2016). There is a growing interest in these fields, but the lack of reliable data justified an effort to assess the effects of OMT on fatigue in people with long COVID (Lesho et al., 2021; Marin et al., 2021b).

Fatigue is one of the most common and persistent sequelae in long COVID, even in people who have experienced mild symptoms after infection [4–7]. In a Post-Covid study focused in non-hospitalized patients that enrolled 958 participants, authors identified fatigues as one of the most symptoms along anosmia, ageusia and shortness of breath after seven months after infection [5]. Fatigue is often an incapacitating symptom related to several

clinical conditions related to systemic inflammatory processes. A scoping review on long COVID including 120 published papers identified only one randomized clinical trial [1], reflecting the need for more studies on the rehabilitation care of patients with long COVID. Hence, the primary aim of this trial is to test whether OMT combined with PT (OMT+PT) is superior to PT alone on fatigue and functional limitations 2 months post randomization in adults with long COVID. Secondly, this trial investigated the effectiveness of OMT+PT and PT alone on fatigue, functional status, and perceived change post-treatment 3 months post-randomization in this population.

METHODS

Study design

This study is a two-arm, assessor-blinded, pragmatic randomized controlled superiority trial (Figure 1). A pragmatic trial design was proposed based on the following (Keefe et al., 2021): both physiotherapy (Galeoto et al., 2018) and OMT (Wiegand et al., 2015) independently have promising evidence to be effective in the management of chronic fatigue; both physiotherapy and OMT are complex but accessible interventions as they are already included in the public health system as usual care, although only the former is delivered to all patients at our setting; and the crucial need to assess the efficacy of these interventions in real-world settings given the current morbidity of COVID-19 in Brazil to inform health policy-makers. The revised version of the Pragmatic Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS-2) (Loudon et al., 2015) scores for this trial are: Elig. = 5; Recr.: 5; Setting = 5; Org. Int. = 5; Flex. Del. = 5; Flex. Adherence = 3; Follow-Up = 3; Prim. Out. = 5; Prim. An. = 5.

The trial was conducted according to the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) (Chan et al., 2013). The trial results were reported according to the CONSolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) (Altman, 2001),

the CONSORT extension for non-pharmacological trials (Boutron et al., 2017), and the template for intervention description and replication (TIDieR) checklist (Hoffmann et al., 2014). This protocol was prospectively registered (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05012826) and the complete description of the study protocol is available [8].

PLEASE INSERT FIGURE 1 HERE

Setting

This study was conducted in a public health primary-to-tertiary setting, at Osteopathic Clinic outpatient at Engenho de Dentro Municipal Rehabilitation Center, Rio de Janeiro (Brazil).

Recruitment

Recruitment was conducted in a public health primary-to-tertiary setting at the Osteopathic Clinic outpatient at Engenho de Dentro Municipal Rehabilitation Center, Rio de Janeiro (Brazil). The referred patients were carried out by physicians who had accompanied them during the infectious process of COVID-19, and due to long COVID, they recommend physiotherapy treatment. They were allocated to the following rehabilitation sectors in accordance with to their needs: Respiratory, Orthopedic, or Rheumatological. After contact being made with a potential participant, a researcher evaluated whether the potential participant was suitable for the study. Potential participants underwent a face-to-face assessment to provided additional information to confirm their eligibility before the baseline evaluation. The study researcher discussed with the eligible participants the time demands of taking part in the study, and confirm that each participant could dedicate that time, to ease adherence to the interventions. During the baseline evaluation, one researcher reviewed the

study protocol with the participants and collected written informed consent. Baseline outcome data was also be obtained during that session.

Participants

Participants were screened for eligibility criteria. Inclusion criteria comprised of age equal to or above 18 years; essential and clinical criteria for long COVID at baseline assessment (confirmed preceding infection with SARS-CoV-2, individuals referred for rehabilitation reporting fatigue as major symptom (Mehandru & Merad, 2022; Raveendran, 2021); and ability to understand Portuguese well enough to be able to fill in the questionnaires. Exclusion criteria comprised conditions in which fatigue was also a major complain such as suspected or diagnosed chronic and/or neurological diseases (e.g., Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease); pre-existing, chronic diseases affecting the musculoskeletal system (e.g., fibromyalgia).

Randomization and allocation

A computer-generated sequence was generated using a website (<http://www.jerrydallal.com/random/randomize.htm>) to allocate participants to receive either PT or OMT+PT. The allocation sequence was presented in 16 blocks of 8 participants each, concealed in sequentially numbered sealed opaque envelopes. A research assistant not enrolled in the assessments performed the allocation of the participants in two groups PT or OMT+PT. The envelopes were opened to disclose group allocation before the first session for intervention.

Blinding

The participants were not aware of the study hypothesis regarding the between-group comparisons to guarantee the expectation of treatment was equally balanced between the groups. It was not possible to blind the clinicians regarding the groups and the participants regarding their treatment. The outcome assessor and statistician were blind to the allocations of groups.

Interventions

A social worker received all patients with long COVID referred to the rehabilitation, allocate the participants in two groups PT or OMT+PT, presented the informed consent form and applied the questionnaires used to assess the groups. The interventions were conducted according to each patient's clinical presentation, following their usual care and without creating any changes that could denature the routine clinical practice. Participants in both groups were not restricted to access other interventions (e.g., medications or self-guided physical activity). In the follow-up questionnaire they may report other interventions in the last three months if any.

The discontinuation of the treatment criteria in both groups comprised participants' request to withdraw from the research, any condition that prevents the participant from reaching the treatment setting, hospitalization, or death. The possible absences from the scheduled consultations/appointments and the number of clinical encounters for each participant in both groups were recorded. Additionally, on every absence, the social worker contacted the participant via phone call to inquire about the reason for the absence and encourages the participant to continue the treatment to reduce the attrition rate. In the follow-up questionnaire, the participants reported any reasons for dropping out of the trial. The reasons

were categorized as cost, health improvement, aggravation of symptoms, death, or others (e.g., relatives sickness, no allowance work leave).

PLEASE INSERT TABLE 1 HERE

PT Group

Participants in this group received physiotherapy sessions with a maximum frequency of 2 weekly sessions, as defined by the physiotherapist, according to personalized therapeutic plans for a period of 2 months. The physiotherapy approach included motor and respiratory interventions aiming at maintaining and/or improving joint mobility, muscle strength, and functional exercise capacity (Thomas et al., 2020). At each visit, the participants responded by self-report about their general condition. Depending on the case, the physiotherapist performed a reevaluation with specific tests. The PT group received physiotherapy treatment offered by five physiotherapists, with more than 5 years of experience each, duly registered with their class council. The treatment provided was registered on each participant's clinical notes and a summary of main interventions were reported.

OMT+PT Group

Participants in this group received OMT in addition to the same interventions of PT group for the same 2-month period. The frequency of treatment was decided based on the clinical judgment of the osteopath who is accompanying each case, not exceeding 7 consultations in total. At each visit, the participants received a full-body osteopathic examination which include clinical exams, observation, screening tests, palpation, and motion testing. The OMT entails direct (high-velocity low-amplitude; muscle energy; and myofascial release), indirect (functional techniques and balanced ligamentous tension), visceral, and cranial techniques (Giusti, 2017). Selection of specific OMT followed the 'TART' criteria—Tissue texture

changes, Asymmetry, Restriction of motion, Tenderness (Basile et al., 2017; Cerritelli et al., 2011b; Giusti, 2017; Pizzolorusso et al., 2011; Seffinger, 2018b). OMT was provided by 4 osteopaths with more than 5 years of experience each and duly registered with their class council; each participant was accompanied by the same osteopath.

Outcome measures and assessment points

The primary outcomes were fatigue and functional status measured 2 months post randomization. The secondary outcomes were fatigue, functional status, and global perceived effect 3 months post randomization. All patients with long COVID referred to the rehabilitation service were received by a social worker who presented the informed consent form and applied the questionnaires that were used to assess the groups. The allocation of the participants in two groups PT or OMT+PT was performed by a research assistant. The physiotherapy and osteopathic providers and assessor roles were separated by using a blinded research assistant. The participants were aware that the social worker was not communicated their symptom report to the provider.

The Fatigue Severity Scale (FSS) aims to assess how the fatigue impacts on activities of daily living and on an individual's lifestyle. This tool can be used and recommended in various conditions. the scale entails 9 items on how fatigue interferes with certain activities. Severity is classified according to a self-report scale. The scale consists of a 7-point score where 1 = strongly disagree and 7 = strongly agree. The minimum score is 9 and the maximum is 63. The higher the score is the greater the severity of fatigue (Krupp, 1989). The Portuguese-Brazil version of FSS has high reliability (Cronbach's alpha = 0.93) and good construct validity with pain and fatigue instruments (Pearson correlation of 0.60 and 0.56, respectively) (Toledo et al., 2011).

The Post-COVID Functional State scale (PCFS) is a questionnaire for assessing functional limitations in patients affected by COVID-19. This instrument tries to capture the range of possibilities for functional changes that the virus can cause. PCFS covers limitations of daily tasks/activities at home or at work/school, as well as changes in lifestyle, sports and social activities are also included. The scale scores from 0 to 4 with 0 being no functional limitation and 4 severe functional limitation (<https://osf.io/qgpdv/>) regarding his condition on the day of application (Klok et al., 2020). The Portuguese-Brazil version of PCFS has weak-to-strong construct validity (Pearson correlation in range 0.233 to 0.661) with health-related quality of life (Machado et al., 2021).

The Perceived Change Scale (Patient Version) (EMP-patient) scale objectives is to assess the results of the delivered treatment from the perspective of the patients themselves. It has 19 items, 18 of which assess the perceived changes related to: occupation and physical health, psychological dimension and sleep, relationships, and emotional stability, in addition to a last item that globally assesses the perceived change. Each item has 3-point Likert responses, where point 1 equates to worse than before, 2 to no change and 3 to better than before (Perreault et al., 2010). The Portuguese-Brazil version of EMP-patient has good internal consistency (Cronbach alpha = 0.85), test-retest temporal stability (Pearson correlation = 0.93) and convergent construct validity with a service satisfaction instrument (Pearson correlation = 0.37) (Bandeira et al., 2011).

Handling and recording of adverse events

Either physiotherapists or osteopaths providing the interventions were asked to record in the patient file possible adverse events. In case of any adverse events the researchers ensured that the condition was managed and decided the further course of action based.

Statistical analysis including sample size calculations

The sample was calculated using the formula for a superiority trial (Christensen, 2007).

Sample size was calculated based on a minimal clinically important difference between groups on 1 point (standard deviation of 2.0 points) on the FSS scores at 2 months (Nordin et al., 2016); no calculation was performed based on PSFS as to the best of our knowledge minimally important differences are yet to be determined (Klok et al., 2020). A total sample of 64 participants (32 per arm) was required considering a type-I error of 5% and type-II error of 20%. With a possible 15% loss to follow-up, the required total sample size was 76 participants.

The statistical analysis was conducted by a statistician using encoded and deidentified data in R version 4.1.2. The principle of intention-to-treat was used for analysis (Armijo-Olivo et al., 2009). All enrolled participants were followed through the study and included in the analysis and compared in the outcome measures in regards of the treatment group to which they were randomly allocated at baseline, regardless of deviations from randomized allocation (e.g., deviated from the treatment protocol, received a different treatment, non-compliance); false inclusions; or missing outcomes (e.g., they started the treatment allocated, subsequently withdrew from the trial, or were lost to follow-up). Sensitivity analysis was conducted under a per-protocol analysis to test for possible effects of incomplete adherence and loss to follow-up (Hernán & Robins, 2017); prerandomization data (age, sex, baseline functional status, time since acute COVID-19 infection, history of ICU admission) was included as adjustments.

Data was assessed for evidence of departure from normality and was either transformed or analyzed using a nonparametric equivalent, if required. Comparative summary statistics (difference in means with 95% confidence intervals) was reported. Independent mixed linear models were used to test the interaction and main effects of group (OMT+PT,

PT) and time (baseline, 2 months, 3 months) for the study outcomes (FSS, PCFS, PCS), considering age sex, time since acute COVID-19 infection, and history of ICU admission as covariates. Baseline variables was evaluated as predictors and moderators of treatment including terms and interaction models (West & Galecki, 2011).

Missing data was assumed to be missing at random. Multiple imputation was used to account for these missing data (Sterne et al., 2009). Missing values in outcome variables was estimated using multiple imputation by chained equations after 50 replicated imputed data sets. Variables included in the multiple imputation process included factors group, time, and the respective outcome variable.

Data management

Data were audited regularly by the statistician for omissions and errors. Data were double-entered manually and potential divergencies were resolved. Electronic data were stored on password-protected servers and paper-form data were stored in locked filing cabinets, both at the Engenho de Dentro Municipal Rehabilitation Center. Data were only accessible to the research team. All documented data were coded using a unique identification number given for each participant after randomization. A secure list of participant identification numbers was preserved separate from the deidentified data.

RESULTS

These are preliminary data from a study that is in progress. Groups are presented as coded to not disclose the blinded random allocation.

Table 1 shows the characteristics of the enrolled sample. Current data include 32% (24 of 76 planned) patients at baseline, of these 13 (17%) and 2 (3%) patients with assessments T2 (60 [60-63] days) and T3 (91 [91-91] days) completed. At baseline, both groups include

mostly women (17/24, 71%), middle-aged (range 31 to 76 years), eutrophic (9/22). Almost all participants (20/22, 91%) were fully vaccinated (three or four doses), being the last dose taken up to 11 months prior to enrollment. Participants reported they have been experiencing symptoms of long COVID for the last 12.5 months (range 1 to 26). Most participants (13/22, 59%) were not hospitalized for COVID-19; among those requiring hospitalization, length of hospital stay was on average 16.3 (range 1 to 55) days and only 1 (4.5%) received intubation for mechanical ventilation.

PLEASE INSERT TABLE 1 HERE

Table 2 shows the summary of the primary outcomes. At T2, there is statistical evidence of a difference between Groups 1 and 2 for both fatigue (FSS, $P < 0.01$) and functional capacity (PCFS, $P < 0.01$) outcomes.

PLEASE INSERT TABLE 2 HERE

Table 3 shows the summary of the secondary outcomes. Current data on this preliminary analysis did not allow testing for between-group differences at T3 for either fatigue or functional outcomes. At T2, there is no statistical evidence of a difference between Groups 1 and 2 for the global perceived effect (PCS, $P = 0.74$).

PLEASE INSERT TABLE 3 HERE

DISCUSSION

This paper presents a research protocol and rationale for a pragmatic randomized controlled superiority trial to compare the effectiveness of OMT combined with PT as compared to PT alone on fatigue and functional status in adults with long COVID. The major findings of this study comprise that there is statistical evidence in the difference between Groups 1 and 2 for fatigue results (FSS, $P < 0.01$) and functional capacity (PCFS, $P < 0.01$). Showing that there is improvement in fatigue and functional capacity of individuals with post-covid-19 syndrome. However, it is important to emphasize that the data are preliminary as this study is in progress, and no conclusion can be established yet due to blinded allocation of participants.

The reporting of effects of physiotherapy interventions are emerging for patients with long COVID (Silva & Sousa, 2020b), but for OMT remains unknown. Fatigue and functional status are both complex symptoms, being both among the most common and persistent sequelae in long COVID (López-León et al., 2021). Likewise, both PT and OMT interventions target multiple dimensions under the biopsychosocial model (Adams et al., 2018; Alvarez et al., 2020; Seffinger, 2018a; Silva & Sousa, 2020b; Steel et al., 2020; van Dun & Kouwenberg, 2012; World Health Organization (WHO), 2010). Hence, this study provided further evidence on the combined effects of OMT and PT on clinically relevant outcomes. These aims highlight the need for a pragmatic trial as both physiotherapy and OMT were delivered in the public health setting on a national scale.

Strengths of this protocol include the trial's randomized, pragmatic design; the use of two main physical rehabilitation interventions available in the national public health setting; the implementation of procedures to reduce potential threats to internal validity, such as the blinding (social assistant, professionals delivering the intervention. statistician); computer-based, block randomization of groups; and using valid and reliable instruments for assessing the outcomes. Limitations of this protocol include threats to external validity and

generalizability: exclusion of participants with chronic neurologic and musculoskeletal conditions; possible drop-outs and/or non-compliance rates higher than the anticipated; and no measures to assess for the influence of expectation effects (i.e., sensitivity analysis) on the outcomes given the lack of blinding of participants. When completed, we expect this study to contribute to evidence regarding the effectiveness of PT and OMT interventions delivered under pragmatic conditions in the public setting.

CONCLUSIONS

Preliminary findings suggest an improvement in fatigue and functional limitations two-month post randomization in patients with long COVID. The trial continues patient recruitment up to July 2023 for a full analysis according to the published protocol.

CONFLICTS OF INTEREST

None.

ETHICAL ISSUES

This study was approved by the institutional research ethics committee (38342520.7.0000.5235) following national and regulations and the Declaration of Helsinki. All participants signed an informed consent form after being informed of the nature of the study and the protocol to be carried out.

FUNDING SOURCES

This study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. The funding source had no involvements in

study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

REFERENCES

- Adams, J., Sibbritt, D., Steel, A., & Peng, W. (2018). A workforce survey of Australian osteopathy: analysis of a nationally-representative sample of osteopaths from the Osteopathy Research and Innovation Network (ORION) project. *BMC Health Services Research*, *18*(1), 352. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3158-y>
- Altman, D. G. (2001). The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine*, *134*(8), 663. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00012>
- Alvarez, G., Roura, S., Cerritelli, F., Esteves, J. E., Verbeeck, J., & van Dun, P. L. S. (2020). The Spanish Osteopathic Practitioners Estimates and RAtes (OPERA) study: A cross-sectional survey. *PLOS ONE*, *15*(6), e0234713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234713>
- Armijo-Olivo, S., Warren, S., & Magee, D. (2009). Intention to treat analysis, compliance, drop-outs and how to deal with missing data in clinical research: a review. *Physical Therapy Reviews*, *14*(1), 36–49. <https://doi.org/10.1179/174328809X405928>
- Bandeira, M. de B., Andrade, M. C. R., Costa, C. S., & Silva, M. A. da. (2011). Percepção dos pacientes sobre o tratamento em serviços de saúde mental: validação da Escala de Mudança Percebida. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, *24*(2), 236–244. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722011000200004>
- Basile, F., Scionti, R., & Petracca, M. (2017). Diagnostic reliability of osteopathic tests: A systematic review. *International Journal of Osteopathic Medicine*, *25*, 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2017.03.004>
- Boutron, I., Altman, D. G., Moher, D., Schulz, K. F., & Ravaud, P. (2017). CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Annals of Internal Medicine*, *167*(1), 40. <https://doi.org/10.7326/M17-0046>
- Cerritelli, F., Carinci, F., Pizzolorusso, G., Turi, P., Renzetti, C., Pizzolorusso, F., Orlando, F., Cozzolino, V., & Barlafante, G. (2011a). Osteopathic manipulation as a complementary treatment for the prevention of cardiac complications: 12-Months follow-up of intima media and blood pressure on a cohort affected by hypertension. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, *15*(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2010.03.005>
- Cerritelli, F., Carinci, F., Pizzolorusso, G., Turi, P., Renzetti, C., Pizzolorusso, F., Orlando, F., Cozzolino, V., & Barlafante, G. (2011b). Osteopathic manipulation as a complementary treatment for the prevention of cardiac complications: 12-Months follow-up of intima media and blood pressure on a cohort affected by hypertension. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, *15*(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2010.03.005>
- Chan, A.-W., Tetzlaff, J. M., Gotzsche, P. C., Altman, D. G., Mann, H., Berlin, J. A., Dickersin, K., Hrobjartsson, A., Schulz, K. F., Parulekar, W. R., Krleza-Jeric, K., Laupacis, A., &

- Moher, D. (2013). SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*, *346*(jan08 15), e7586–e7586. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7586>
- Christensen, E. (2007). *Methodology of superiority vs . equivalence trials and non-inferiority trials*. *46*, 947–954. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.015>
- Cicchitti, L., Martelli, M., & Cerritelli, F. (2015). Chronic inflammatory disease and osteopathy: A systematic review. *PLoS ONE*, *10*(3), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121327>
- Dal Farra, F., Risio, R. G., Vismara, L., & Bergna, A. (2021). Effectiveness of osteopathic interventions in chronic non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, *56*, 102616. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102616>
- de Zoete, A., de Boer, M. R., Rubinstein, S. M., van Tulder, M. W., Underwood, M., Hayden, J. A., Buffart, L. M., & Ostelo, R. (2021). Moderators of the Effect of Spinal Manipulative Therapy on Pain Relief and Function in Patients with Chronic Low Back Pain: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Spine*, *46*(8), E505–E517. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003814>
- Galeoto, G., Sansoni, J., Valenti, D., Mollica, R., Valente, D., Parente, M., & Servadio, A. (2018). The effect of physiotherapy on fatigue and physical functioning in chronic fatigue syndrome patients: A systematic review. *Clinica Terapeutica*, *169*(4), e184–e188. <https://doi.org/10.7417/T.2018.2076>
- Giusti, R. (2017). *Glossary of osteopathic terminology* (3rd editio). American Association of Colleges of Osteopathic Medicine.
- Goodwin, V. A., Allan, L., Bethel, A., Cowley, A., Cross, J. L., Day, J., Drummond, A., Hall, A. J., Howard, M., Morley, N., Thompson Coon, J., & Lamb, S. E. (2021). Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. *Physiotherapy*, *111*, 4–22. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.01.007>
- Hayes, L. D., Ingram, J., & Sculthorpe, N. F. (2021). More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.750378>
- Hernán, M. A., & Robins, J. M. (2017). Per-Protocol Analyses of Pragmatic Trials. *New England Journal of Medicine*, *377*(14), 1391–1398. <https://doi.org/10.1056/NEJMsm1605385>
- Hoffmann, T. C., Glasziou, P. P., Boutron, I., Milne, R., Perera, R., Moher, D., Altman, D. G., Barbour, V., Macdonald, H., Johnston, M., Lamb, S. E., Dixon-Woods, M., McCulloch, P., Wyatt, J. C., Chan, A.-W., & Michie, S. (2014). Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*, *348*(mar07 3), g1687–g1687. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1687>
- Hruby, R. J., & Hoffman, K. N. (2007). Avian influenza: an osteopathic component to treatment. *Osteopathic Medicine and Primary Care*, *1*(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1750-4732-1-10>
- Karshikoff, B., Sundelin, T., & Lasselin, J. (2017). Role of inflammation in human fatigue: Relevance of multidimensional assessments and potential neuronal mechanisms. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 8, Issue JAN, pp. 1–12). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00021>
- Keefe, F. J., Jensen, M. P., Williams, A. C. de C., & George, S. Z. (2021). The yin and yang of pragmatic clinical trials of behavioral interventions for chronic pain. *Pain, Publish Ah*(00). <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002546>

- Kim, L., Garg, S., O'Halloran, A., Whitaker, M., Pham, H., Anderson, E. J., Armistead, I., Bennett, N. M., Billing, L., Como-Sabetti, K., Hill, M., Kim, S., Monroe, M. L., Muse, A., Reingold, A. L., Schaffner, W., Sutton, M., Talbot, H. K., Torres, S. M., ... Langlely, G. E. (2020). Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clinical Infectious Diseases*, 30329(9). <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>
- Klok, F. A., Boon, G. J. A. M., Barco, S., Endres, M., Miranda Geelhoed, J. J., Knauss, S., Rezek, S. A., Spruit, M. A., Vehreschild, J., & Siegerink, B. (2020). The post-COVID-19 functional status scale: A tool to measure functional status over time after COVID-19. *European Respiratory Journal*, 56(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>
- Krupp, L. B. (1989). The Fatigue Severity Scale. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Lesho, E., McKeown, A., & Laguio-Vila, M. (2021). The rationale for including osteopathic manipulative treatment in the management of infections: a hermeneutic review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1935236>
- López-León, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal*, 1–22. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3769978>
- Loudon, K., Treweek, S., Sullivan, F., Donnan, P., Thorpe, K. E., & Zwarenstein, M. (2015). The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*, 350(may08 1), h2147–h2147. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2147>
- Machado, F. V. C., Meys, R., Delbressine, J. M., Vaes, A. W., Goërtz, Y. M. J., van Herck, M., Houben-Wilke, S., Boon, G. J. A. M., Barco, S., Burtin, C., van 't Hul, A., Posthuma, R., Franssen, F. M. E., Spies, Y., Vijlbrief, H., Pitta, F., Rezek, S. A., Janssen, D. J. A., Siegerink, B., ... Spruit, M. A. (2021). Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health and Quality of Life Outcomes*, 19(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01691-2>
- Marin, T., Maxel, X., Robin, A., & Stubbe, L. (2021a). Evidence-based assessment of potential therapeutic effects of adjunct osteopathic medicine for multidisciplinary care of acute and convalescent COVID-19 patients. *EXPLORE*, 17(2), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.09.006>
- Marin, T., Maxel, X., Robin, A., & Stubbe, L. (2021b). Evidence-based assessment of potential therapeutic effects of adjunct osteopathic medicine for multidisciplinary care of acute and convalescent COVID-19 patients. *EXPLORE*, 17(2), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.09.006>
- Mehandru, S., & Merad, M. (2022). Pathological sequelae of long-haul COVID. In *Nature Immunology* (Vol. 23, Issue 2, pp. 194–202). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>
- Müller, A., Franke, H., Resch, K.-L., & Fryer, G. (2014). Effectiveness of Osteopathic Manipulative Therapy for Managing Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Osteopathic Medicine*, 114(6), 470–479. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2014.098>

- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Noll, D. R., Degenhardt, B. F., & Johnson, J. C. (2016). Multicenter osteopathic pneumonia study in the elderly: Subgroup analysis on hospital length of stay, ventilator-dependent respiratory failure rate, and in-hospital mortality rate. *Journal of the American Osteopathic Association*, 116(9), 574–587. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2016.117>
- Nordin, Å., Taft, C., Lundgren-Nilsson, Å., & Dencker, A. (2016). Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures—a systematic review. *BMC Medical Research Methodology*, 16(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0167-6>
- Perreault, M., White, N. D., Fabrés, É., Landry, M., Anestin, A. S., & Rabouin, D. (2010). Relationship between perceived improvement and treatment satisfaction among clients of a methadone maintenance program. *Evaluation and Program Planning*, 33(4), 410–417. <https://doi.org/10.1016/j.evalprogplan.2009.12.003>
- Pizzolorusso, G., Turi, P., Barlafante, G., Cerritelli, F., Renzetti, C., Cozzolino, V., D’Orazio, M., Fusilli, P., Carinci, F., & D’Incecco, C. (2011). Effect of osteopathic manipulative treatment on gastrointestinal function and length of stay of preterm infants: an exploratory study. *Chiropractic & Manual Therapies*, 19(1), 15. <https://doi.org/10.1186/2045-709X-19-15>
- Raveendran, A. V. (2021). Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(1), 145–146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.025>
- Rubinstein, S. M., de Zoete, A., van Middelkoop, M., Assendelft, W. J. J., de Boer, M. R., & van Tulder, M. W. (2019). Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 364, 1689. <https://doi.org/10.1136/bmj.1689>
- Seffinger, M. A. (2018a). *Foundations of Osteopathic Medicine: Philosophy, Science, Clinical Applications, and Research* (4th Editio). Lippincott Williams and Wilkins.
- Seffinger, M. A. (2018b). *Foundations of Osteopathic Medicine: Philosophy, Science, Clinical Applications, and Research* (4th Editio). Lippincott Williams and Wilkins.
- Silva, R. M. V. da, & Sousa, A. V. C. de. (2020a). Chronic phase of COVID-19: challenges for physical therapists in the face of musculoskeletal disorders. *Fisioterapia Em Movimento*, 33, 2–4. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.033.ed02>
- Silva, R. M. V. da, & Sousa, A. V. C. de. (2020b). Chronic phase of COVID-19: challenges for physical therapists in the face of musculoskeletal disorders. *Fisioterapia Em Movimento*, 33, 2–4. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.033.ed02>
- Steel, A., Peng, W., Sibbritt, D., & Adams, J. (2020). Introducing national osteopathy practice-based research networks in Australia and New Zealand: an overview to inform future osteopathic research. *Scientific Reports*, 10(1), 846. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57918-7>
- Sterne, J. A. C., White, I. R., Carlin, J. B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M. G., Wood, A. M., & Carpenter, J. R. (2009). Multiple imputation for missing data in epidemiological and

- clinical research: Potential and pitfalls. *BMJ (Online)*, 339(7713), 157–160.
<https://doi.org/10.1136/bmj.b2393>
- Tabacof, L., Tosto-Mancuso, J., Wood, J., Cortes, M., Kontorovich, A., McCarthy, D., Rizk, D., Rozanski, G., Breyman, E., Nasr, L., Kellner, C., Herrera, J. E., & Putrino, D. (2022). Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 101(1), 48–52. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001910>
- Thomas, P., Baldwin, C., Bissett, B., Boden, I., Gosselink, R., Granger, C. L., Hodgson, C., Jones, A. Y., Kho, M. E., Moses, R., Ntoumenopoulos, G., Parry, S. M., Patman, S., & van der Lee, L. (2020). Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *Journal of Physiotherapy*, 66(2), 73–82.
<https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.03.011>
- Toledo, F. O., Junior, W. M., Speciali, J. G., & Sobreira, C. F. D. R. (2011). PND66 Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Version of the Fatigue Severity Scale (FSS). *Value in Health*, 14(7), A329–A330. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.08.532>
- van Dun, P. L. S., & Kouwenberg, T. (2012). *The Scope of Osteopathic Practice in Europe* (Issue February).
- West, B. T., & Galecki, A. T. (2011). An Overview of Current Software Procedures for Fitting Linear Mixed Models. *The American Statistician*, 65(4), 274–282.
<https://doi.org/10.1198/tas.2011.11077>
- Wiegand, S., Bianchi, W., Quinn, T. A., Best, M., & Fotopoulos, T. (2015). Osteopathic manipulative treatment for self-reported fatigue, stress, and depression in first-year osteopathic medical students. *Journal of the American Osteopathic Association*, 115(2), 84–93. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2015.019>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, 324(8), 782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- World Health Organization (WHO). (2010). *Benchmarks for training in traditional/complementary and alternative medicine: Benchmarks for Training in Osteopathy*. World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). (2020). *Transmission of SARS-CoV-2 : implications for infection prevention precautions* (Issue July).
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C., & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87(March), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>

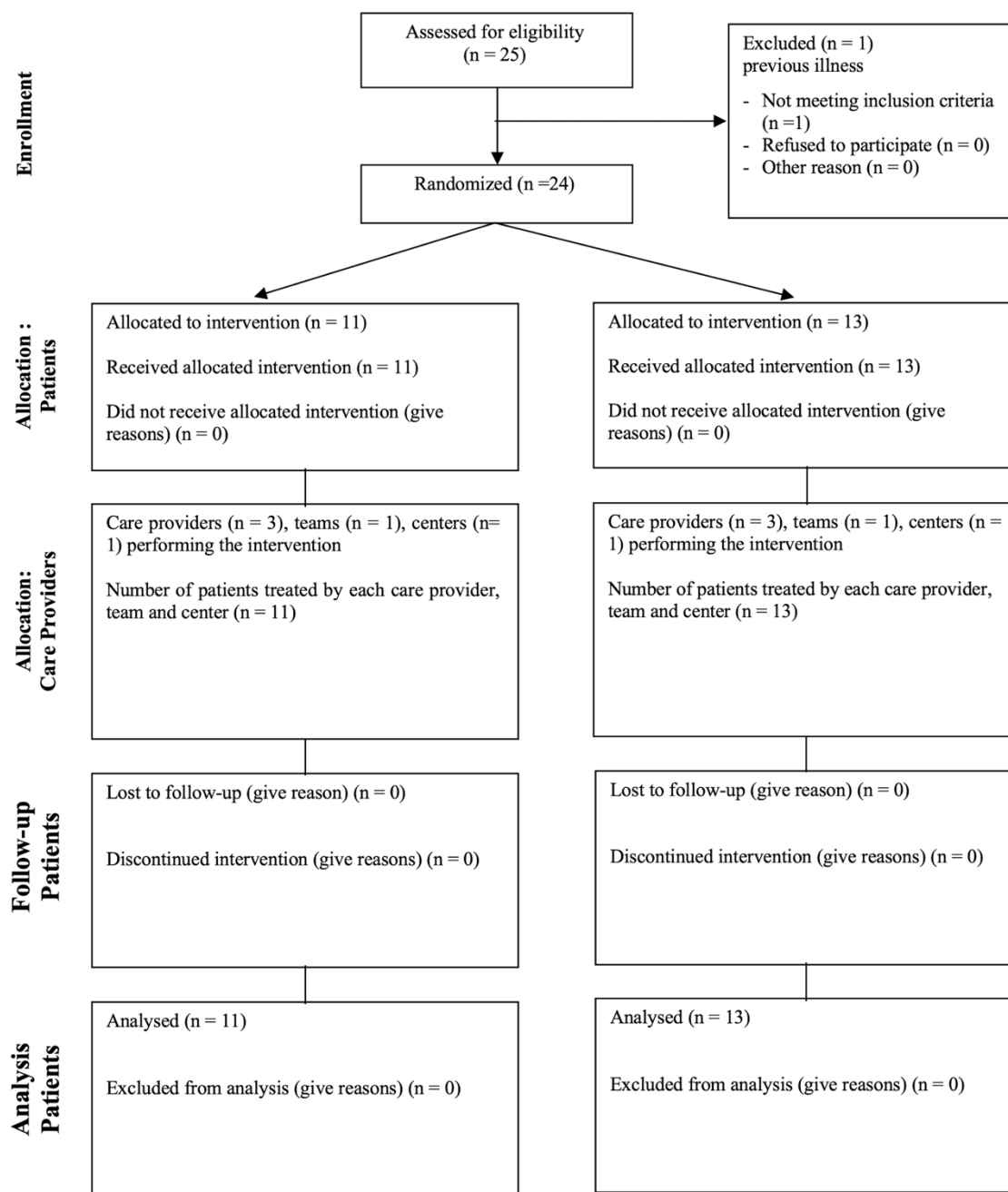


Figure 1: Study flowchart. Number of participants at each stage comprise the total number of allocated patients to ensure blinded allocation.

Table 1: Characteristics of the studied sample.

	N	GROUP 1	GROUP 2
Sex: Men	24	0.2 2/11	0.4 5/13
Age, years	24	43.2 47.0 55.8	45.0 55.0 64.0
Body mass, kg	22	57.7 65.0 85.9	67.2 80.0 98.7
Body height, m	22	1.5 1.6 1.6	1.5 1.6 1.8
Body mass index, kg/m ²	22	22.5 24.6 34.6	24.4 29.1 34.3
Classification, %	22		
Eutrophic		0.5 6/11	0.3 3/11
Overweight		0.1 1/11	0.4 4/11
Obesity I		0.1 1/11	0.2 2/11
Obesity II		0.3 3/11	0.0 0/11
Obesity III		0.0 0/11	0.2 2/11
Fully vaccinated: Yes, %	22	1.0 11/11	0.8 9/11
Dose, n	22	3.0 3.0 3.0	1.0 3.0 3.0
Last dose, months	20	1.2 2.0 3.0	4.7 5.0 9.3
Long COVID, months	23	11.3 15.0 19.8	7.0 9.0 12.8
Hospitalization: Yes, %	22	0.4 4/11	0.5 5/11
Length of stay, days	22	0.0 0.0 12.0	0.0 0.0 13.3
Intubation: Yes, %	22	0.1 1/11	0.0 0/11
Post-treatment T2, days	13	60.0 60.0 63.0	56.0 63.0 63.4

	N	GROUP 1	GROUP 2
Post-treatment T3, days	2	-	91.0 91.0 91.0

Data shown as min – median – max or rate for numeric and categorical data respectively

N is the number of non-missing value

¹Kruskal-Wallis. ²Pearson. ³Wilcoxon.

RASCUNHO

Table 2: Summary of primary outcomes at each endpoint.

Outcome	Endpoint	N	GROUP 1	GROUP 2	Test Statistic
FSS, points	T1	22	49.0 51.0 58.8	25.2 46.0 55.7	-
	T2	13	34.0 48.0 50.0	9.0 18.5 23.3	$F_{1,11}=17.75, P<0.01^3$
PCFS, points	T1	22	2.0 3.0 3.0	1.2 2.0 3.0	-
	T2	13	2.2 3.0 3.0	1.0 1.0 1.0	$F_{1,11}=66.73, P<0.01^3$

Data shown as min – median – max for numeric data

N is the number of non-missing value

³Wilcoxon.

RASCUNHO

Table 3: Summary of secondary outcomes at each endpoint.

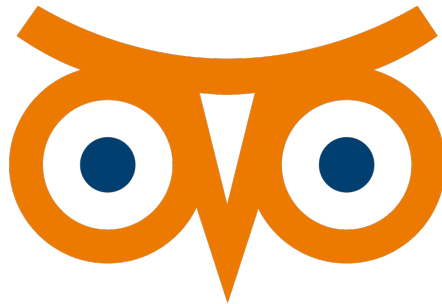
Outcome	Endpoint	N	GROUP 1			GROUP 2			Test Statistic
FSS, points	T3	2	-			9.0	9.0	9.0	-
PCFS, points	T3	2	-			1.0	1.0	1.0	-
EMP, points	T2	13	42.5	51.0	53.8	44.1	50.0	52.4	$F_{1,11}=0.12, P=0.74^3$
	T3	2	50.0	50.0	50.0	54.0	54.0	54.0	-

Data shown as min – median – max for numeric data

N is the number of non-missing value

³Wilcoxon.

RASCUNHO



UNISUAM

COMPROMISSO PARA A VIDA TODA