



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

JOÃO EDUARDO DE AZEVEDO VIEIRA

**FUNCIONALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NO SEGUIMENTO DE
PACIENTES COM SÍNDROME PÓS-COVID-19**

RIO DE JANEIRO

2022

FUNCIONALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NO SEGUIMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME PÓS-COVID-19

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: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

RIO DE JANEIRO

2022

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

616.2 Vieira, João Eduardo de Azevedo.
V658f Funcionalidade e qualidade de vida no seguimento de pacientes com
síndrome pós-COVID-19 / João Eduardo de Azevedo Vieira. – Rio de Janeiro, 2022.
108 p.

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

1. COVID-19. 2. Qualidade de vida. 3. Teste de função respiratória.
4. Reabilitação. 5. Mobilidades de fisioterapia. I. Título.

CDD 22.ed.

FUNCIONALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NO SEGUIMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME PÓS-COVID-19

João Eduardo de Azevedo Vieira

Orientação: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu Em Ciências da Reabilitação da UNISUAM, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação. Linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

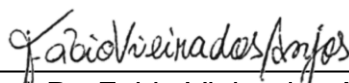
Examinada em: 26/10/2022



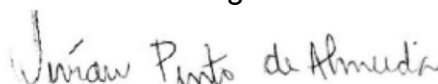
Prof. Dr. Agnaldo José Lopes
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



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



Prof. Dr. Fabio Vieira dos Anjos
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dra. Vivian Pinto de Almeida
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)



Prof. Dr. Cesar Antônio
Luchesa Centro Universitário
FAG

RIO DE JANEIRO
2022

DEDICATÓRIA

Dedico essa Tese à minha amada mãe, Marize Cit de Azevedo Vieira (*in memoriam*),
pessoa que me ensinou a amar a docência e os estudos.

AGRADECIMENTOS

A decisão de retomar o processo de formação acadêmica, iniciando um programa de Doutorado foi diversas vezes postergada, até que enfim a oportunidade apareceu. Foram quatro anos de atividades em dupla ou até tripla jornada para conseguir suprir com todas as demandas oriundas do trabalho, do estudo e da família. Diversas foram as vezes que a incerteza me tomou conta, principalmente em 2020 quando toda a minha vida deu uma guinada, acompanhada lado a lado com uma pandemia.

A elaboração desta Tese tem a participação direta e indireta de diversas pessoas. Assim, agradeço inicialmente a Deus, que colocou no momento mais difícil da minha caminhada dentro do Programa de Doutorado em Ciências da Reabilitação da UNISUAM, colocou à minha frente meu orientador, Prof. Dr. Agnaldo José Lopes. Ele não somente me guiou, mas sempre esteve disponível e pronto a ajudar, fosse o dia que fosse, o horário que fosse. Não há como questionar a sua parcela de contribuição gigantesca nesse trabalho. Muito obrigado, Professor!!!

Agradeço também a minha família, em especial aos meus filhos: Luiza e Eduardo. Por vezes, as atividades acadêmicas nos privaram de alguns momentos a mais juntos. Mas espero que um dia entendam a importância desse passo que dei, pessoal e profissionalmente, que futuramente trará frutos para que possamos usufruir juntos. Agradeço ao meu pai, Eduardo Vieira, que sempre me deu apoio e incentivo para trilhar e desenvolver minha carreira acadêmica e profissional.

Diversas outras pessoas, colegas de trabalho, amigos e outros familiares, em algum momento da minha caminhada nesse doutorado me incentivaram e me apoiaram. Saibam que todas tiveram uma parcela nessa conquista.

Entretanto, não poderia deixar de citar uma pessoa que apareceu na minha vida, na reta final do trabalho, exatamente o momento mais difícil de um programa de Doutorado: a construção da Tese e a publicação da produção científica. Karen, apesar de você sempre dizer que não conseguia me ajudar, saiba que você teve papel importantíssimo também nesse projeto que se finda. Obrigado, meu amor!

RESUMO

INTRODUÇÃO: No final de 2019, uma evolução distinta de casos de pneumonia na China causada pela *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* desencadeou uma pandemia declarada pela Organização Mundial de Saúde com alta taxa de transmissibilidade e ampla disseminação, a *Coronavirus 2019 disease* (COVID-19). Os principais sintomas identificados na fase aguda da doença estão relacionados ao aparelho respiratório. Tosse e dispneia podem estar presentes em um quadro moderado da doença, que pode ser classificada como grave se o paciente apresentar febre e estiver associada a dispneia grave, desconforto respiratório, taquipneia e hipóxia. Entretanto, com a da evolução da doença e das respectivas sequelas, observou-se tratar-se de uma condição multissistêmica. Embora a quantidade de casos novos da doença tenha sido reduzida drasticamente em todo o mundo, é preciso agora mais atenção dos sistemas de saúde para os pacientes que evoluíram com permanência dos sintomas, visto que esses podem impactar negativamente a qualidade de vida (QV) por alterações da capacidade física, função musculoesquelética e função respiratória. **OBJETIVO:** Construir modelos de previsão para a função física em sobreviventes do COVID-19, utilizando dados demográficos e antropométricos, achados clínicos, função pulmonar e força muscular e, ainda, avaliar a QV dos pacientes com síndrome pós-COVID-19 (SPC) aos 3, 6, 9 e 12 meses após a fase aguda da doença, além de verificar a possível associação da QV com a função física, função muscular e função pulmonar. **MÉTODOS:** No primeiro estudo, foi realizada uma análise transversal onde 201 pacientes com SPC foram submetidos à avaliação da função física usando a escala *Post-COVID-19 Functional Status* (PCFS), avaliação da fadiga geral usando a escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F), força de preensão manual (FPM) e espirometria. No segundo estudo, foi realizada uma análise observacional e longitudinal avaliando 350 pacientes com SPC, onde os participantes foram submetidos ao acompanhamento trimestral, aos 3, 6, 9 e 12 meses após a alta hospitalar, avaliando-os por meio do Short Form-36 (SF-36) para identificar o nível de QV, correlacionando-a à força de preensão manual (FPM), fadiga geral (FACIT-F), capacidade pulmonar (espirometria) e capacidade física (PCFS). **RESULTADOS:** No primeiro estudo, o número de participantes classificados como 0 (nenhum), 1 (insignificante), 2 (leve), 3 (moderado) e 4 (grave) na escala PCFS foi de 12%, 20%, 19%, 24% e 24%, respectivamente. A PCFS foi significativamente correlacionada com as seguintes variáveis: FACIT-F ($r = -0,424$, $P < 0,001$), FPM ($r = -0,339$, $P < 0,001$), internação prévia ($r = 0,226$, $P = 0,001$), índice de massa corporal-IMC ($r = 0,163$, $P = 0,021$) e sexo ($r = -0,153$, $P = 0,030$). O modelo de regressão com o maior coeficiente de regressão ($R = 0,559$) incluiu as seguintes variáveis: idade, sexo, IMC, FACIT-F, FPM e internação prévia. No segundo estudo, ao se acompanhar a evolução dos 350 participantes que foram avaliados no 3º mês (T1), 74,6% referiram fadiga geral, 61,4% alegaram dispneia 45,4% apresentaram tosse. No 6º mês (T2), 31,7% dos participantes permaneciam com sintomas pós-COVID. Nas comparações entre T1 e T2, houve melhora significativa dos resultados de FACIT-F, função pulmonar e vários domínios do SF-36. No 9º mês (T3), 13,1% dos participantes permaneciam com SPC. Nas comparações entre T2 e T3, houve melhora significativa apenas no domínio de aspectos sociais do SF-36. No 12º mês (T4), 9,1% dos participantes permaneciam com sintomas pós-COVID. Quando os deltas absolutos entre T1, T2, T3 e T4 foram avaliados, foram observadas correlações significantes dos domínios do SF-36 com

função física, função muscular e função pulmonar. **CONCLUSÃO:** A piora na capacidade de força muscular e de fadiga estão associadas à capacidade física reduzida, podendo a PCFS ser útil para monitorar pacientes pós-COVID e determinar o melhor tratamento a ser dado de acordo com as características de cada paciente. Ao se observar a evolução ao longo de 12 meses destes pacientes, observou-se uma melhora mais significativa nos primeiros 6 meses após a alta hospitalar, identificando-se uma correção entre a melhora dos índices de fadiga geral com a melhora da QV dos pacientes nos primeiros 6 meses, assim como observou-se uma melhora da capacidade física relacionada a melhora da QV nos 12 meses após a alta hospitalar.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Reabilitação; Fisioterapia; Síndrome pós-COVID-19.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In late 2019, a distinct evolution of pneumonia cases in China caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 triggered a pandemic declared by the World Health Organization with a high rate of transmissibility and wide spread, the Coronavirus 2019 disease (COVID-19). The main symptoms identified in the acute phase of the disease are related to the respiratory system. Cough and dyspnea may be present in a moderate picture of the disease, which can be classified as severe if the patient has fever and is associated with severe dyspnea, respiratory distress, tachypnea, and hypoxia. However, with the evolution of the disease and its sequelae, it was observed that it was a multisystemic condition. Although the number of new cases of the disease has drastically reduced worldwide, more attention from health systems is now needed for patients who have progressed with persistent symptoms, as these can negatively impact quality of life (QoL) by changes physical capacity, musculoskeletal function and respiratory function.

OBJECTIVE: To build predictive models for physical function in COVID-19 survivors, using demographic and anthropometric data, clinical findings, lung function and muscle strength, and also to assess the QoL of patients with post-COVID-19 syndrome (PCS) at 3, 6, 9 and 12 months after the acute phase of the disease, in addition to verifying the possible association of QoL with physical function, muscle function and pulmonary function.

METHODOLOGY: In the first study, a cross-sectional analysis was performed where 201 patients with CPS underwent physical function assessment using the Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS), general fatigue assessment using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy scale -Fatigue (FACIT-F), handgrip strength (HGS) and spirometry. In the second study, an observational and longitudinal analysis was performed evaluating 350 patients with PCS, where the participants underwent quarterly follow-up, at 3, 6, 9 and 12 months after hospital discharge, evaluating them using the Short Form-36 (SF-36) to identify the level of QOL, correlating it with muscle strength (HGS), general fatigue (FACIT-F), lung capacity (spirometry) and physical capacity (PCFS).

RESULTS: In the first study, the number of participants classified as 0 (none), 1 (negligible), 2 (mild), 3 (moderate) and 4 (severe) on the PCFS scale was 12%, 20%, 19%, 24% and 24%, respectively. PCFS was significantly correlated with the following variables: FACIT-F ($r = -0.424$, $P < 0.001$), HGS ($r = -0.339$, $P < 0.001$), previous hospitalization ($r = 0.226$, $P = 0.001$), body mass-BMI ($r = 0.163$, $P = 0.021$) and sex ($r = -0.153$, $P = 0.030$). The regression model with the highest regression coefficient ($R = 0.559$) included the following variables: age, sex, BMI, FACIT-F, HGS and previous hospitalization. In the second study, when monitoring the evolution of the 350 participants who were evaluated in the 3rd month (T1), 74.6% reported general fatigue, 61.4% reported dyspnea, 45.4% had cough. In the 6th month (T2), 31.7% of the participants remained with post-COVID symptoms. In comparisons between T1 and T2, there was a significant improvement in the results of FACIT-F, pulmonary function and several domains of the SF-36. In the 9th month (T3), 13.1% of the participants remained with SPC. In the comparisons between T2 and T3, there was a significant improvement only in the domain of social aspects of the SF-36. At month 12 (T4), 9.1% of participants remained with post-COVID symptoms. When the absolute deltas between T1, T2, T3 and T4 were evaluated, significant correlations of the SF-36 domains with physical function, muscle function and pulmonary function were observed.

CONCLUSION: The worsening in muscle strength and fatigue capacity are associated with reduced physical capacity, and PCFS may be useful to

monitor post-COVID patients and determine the best treatment to be given according to the characteristics of each patient. When observing the evolution over 12 months of these patients, a more significant improvement was observed in the first 6 months after hospital discharge, identifying a correlation between the improvement of the general fatigue indexes with the improvement of the QoL of the patients in the first 6 months, as well as an improvement in physical capacity related to improved QoL in the 12 months after hospital discharge.

KEYWORDS: COVID-19; Rehabilitation; Physiotherapy; Post-COVID-19 Syndrome.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AlphaCoV	<i>Alphacoronavirus</i>
BetaCoV	<i>Betacoronavirus</i>
CAPES	<i>Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CoV	<i>Coronavirus</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CVF	Capacidade vital forçada
DeltaCoV	<i>Deltacoronavirus</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Subscale</i>
FAPERJ	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FPM	Força de preensão manual
FiO ₂	Fração de oxigênio inspirado
GammaCoV	<i>Gammacoronavirus</i>
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IMC	<i>Índice de Massa Corporal</i>
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome coronavirus</i>
MOD	<i>Multiple organ dysfunction</i> / Disfunção de múltiplos órgãos
MOF	<i>Multiple organ failure</i> / Falência de múltiplos órgãos
NSP	<i>Non-structural proteins</i> / Proteínas não estruturais
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PCFS	Pos-COVID-19 Funcional Status / Estado Funcional pós COVID-19
PEEP	Pressão expiratória final positiva

PPC	Serviço de Pneumologia da Policlínica Piquet Carneiro
QV	Qualidade de vida
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus</i>
SEPSE-3	Consenso Internacional para Seps e Choque Séptico
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i> / Avaliação de Falência de Órgãos Sequenciais
SPC	Síndrome pós-COVID
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio no sangue
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEF ₁	Volume expiratório forçado em 1 segundo
VNI	Ventilação não invasiva

SUMÁRIO

RESUMO	VII
ABSTRACT	IX
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XI
CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA	15
1.1 A DESCOBERTA DO SARS-CoV-2 E O AVANÇO DA COVID-19	15
1.1.1 ETIOLOGIA DO SARS-CoV-2	16
1.1.2 FISIOPATOLOGIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA DA COVID-19	17
1.2 A EVOLUÇÃO DA SÍNDROME PÓS-COVID	20
1.3 SÍNDROME PÓS-COVID E A CORRELAÇÃO COM A REDUÇÃO DA FUNCIONALIDADE DOS PACIENTES	21
1.4 SÍNDROME PÓS-COVID E A CORRELAÇÃO COM A FUNÇÃO PULMONAR	23
1.5 SÍNDROME PÓS-COVID E A CORRELAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA	25
1.6 JUSTIFICATIVAS	25
1.6.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	26
1.6.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	27
1.6.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	27
1.7 OBJETIVOS	28
1.7.1 PRIMÁRIO/GERAL	28
1.7.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS	28
1.8 HIPÓTESES	29
CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS	30
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	30
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	31
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	31
2.2.2 PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	31
2.3 AMOSTRA	31
2.3.1 TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	32
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	32
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	32
2.4.2 ESPIROMETRIA	33
2.4.3 TESTE DE FORÇA DE PREENSÃO MANUAL	34
2.4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA	34
2.4.5 AVALIAÇÃO DA FADIGA	35
2.4.6 AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE	35

2.5	DESFECHOS	36
2.5.1	VARIÁVEIS DE DESFECHO PRIMÁRIO	36
2.5.2	VARIÁVEIS DE DESFECHO SECUNDÁRIO	36
2.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
2.7	APOIO FINANCEIRO	37
<u>CAPÍTULO 3 PRODUÇÃO INTELECTUAL</u>		38
3.1.	ARTIGO #1	38
3.1.1.	METADADOS DO ARTIGO #1	38
3.1.2.	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO ARTIGO #1 DE ACORDO COM A PROPOSTA <i>CONTRIBUTOR ROLES TAXONOMY (CREDIT)¹</i>	38
3.2.	ARTIGO #2	61
3.2.1.	METADADOS DO ARTIGO #2	61
3.2.2.	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO ARTIGO #2 DE ACORDO COM A PROPOSTA <i>CONTRIBUTOR ROLES TAXONOMY (CREDIT)²</i>	61
<u>CAPÍTULO 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>		89
<u>REFERÊNCIAS</u>		91
<u>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u>		98
<u>APÊNDICE 2 - FICHA DE COLETA DE DADOS</u>		100
<u>ANEXO 1 - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</u>		101
<u>ANEXO 2 - FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY - FATIGUE (FACIT-F)</u>		102
<u>ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36</u>		103
<u>ANEXO 4 - POST-COVID-19 FUNCTIONAL STATUS (PCFS)</u>		107
<u>ANEXO 5 - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS</u>		108

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 A descoberta do SARS-CoV-2 e o avanço da COVID-19

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças virais continuam a surgir e representam um problema grave para a Saúde Pública. Nos últimos 20 anos, foram registradas várias epidemias virais, como a *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) entre 2002 e 2003, a gripe H1N1 em 2009 e a varíola dos macacos em 2022. Na década passada, o *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV) foi identificado pela primeira vez na Arábia Saudita em 2012 (CASCELLA et al., 2020).

Em dezembro de 2019, na China, diante de uma evolução particular de casos de pneumonia, identificou-se uma variação do coronavírus, inicialmente chamado de 2019-nCoV. Posteriormente, especialistas do *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV), devido a sua similaridade com o patógeno que causou o surto de SARS-CoV em 2002, denominou-o como SARS-CoV-2, causador da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Essa doença foi declarada pandemia pela OMS em 11 de março de 2020 devido a sua alta transmissibilidade e ampla disseminação em todo o mundo (GUAN et al., 2020).

Os *coronavirus* (CoV) se tornaram os principais patógenos dos surtos emergentes de doenças respiratórias. Eles são uma grande família de vírus de RNA (ácido ribonucleicos) que podem ser isolados em diferentes espécies animais (PERLMAN et al., 2009). Por razões ainda a serem explicadas, esses vírus podem atravessar barreiras entre espécies e causar, em humanos, doenças que variam do resfriado comum às doenças mais graves, como as síndromes respiratórias agudas graves (SRAG). Curiosamente, esses últimos vírus causadores da SARS-CoV em 2002 e 2003 e da MERS-CoV em 2012, provavelmente se originaram de morcegos e depois se mudaram para outros hospedeiros mamíferos – a civeta das palmeiras do Himalaia para SARS-CoV e o camelo dromedário para MERS-CoV – antes de infectar os seres humanos. A dinâmica do SARS-Cov-2 é atualmente desconhecida,

mas há especulações de que ele também tenha origem animal (CASCELLA et al., 2020).

Diversas foram as estratégias dos governos mundiais em estabelecer contramedidas para conter efeitos devastadores. As estratégias terapêuticas para lidar com a infecção demonstraram que a prevenção é a medida mais adequada, com o objetivo de reduzir a transmissão comunitária. Medidas agressivas de isolamento na China levaram a uma redução progressiva dos casos. Desta feita, uma série de pesquisas em todo o mundo trabalham para desvendar os mecanismos de transmissão, o espectro clínico da doença, novos métodos diagnósticos, as estratégias de prevenção e a terapêutica (CASCELLA et al., 2020).

1.1.1 Etiologia do SARS-CoV-2

Os CoV são vírus de RNA de fita positiva com aparência de coroa sob um microscópio eletrônico devido à presença de glicoproteínas de espiga no envelope. São classificados em quatro gêneros: Alphacoronavirus (alphaCoV), Betacoronavirus (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV) e Gammacoronavirus (gammaCoV). Além disso, o gênero betaCoV se divide em cinco subgêneros ou linhagens. A caracterização genômica mostrou que provavelmente morcegos e roedores são as fontes gênicas de alphaCoV e betaCoV. Em contraposição, as espécies aviárias parecem representar as fontes gênicas dos deltaCoV e gammaCoV (CHAN et al., 2013).

O SARSCov-2 pertence às espécies dos betaCoV e são transmitidos principalmente por gotículas respiratórias e contato próximo, podendo ser encontrados nas células epiteliais respiratórias humanas. Posteriormente atacam primeiro os pulmões e induzem líquido seroso, exsudatos de fibrina e formação de membrana hialina nos alvéolos (WU et al., 2020). Assim como os outros CoV, é sensível aos raios ultravioleta e ao calor. Além disso, esses vírus podem ser efetivamente inativados por solventes lipídicos, incluindo éter à 75%, etanol, desinfetante contendo cloro, ácido peroxiacético e clorofórmio, exceto a clorexidina (CHAN et al., 2020).

Tal como acontece com outros vírus respiratórios, incluindo o da gripe e o rinovírus, acredita-se que a transmissão ocorra através de gotículas respiratórias da tosse e do espirro. A transmissão de aerossol também é possível em casos de

exposição prolongada, com concentrações elevadas e ocorridas em espaços fechados. A análise de dados relacionados à disseminação do SARS-CoV-2 na China parece indicar que é necessário um contato próximo entre os indivíduos. De fato, a disseminação se limita principalmente a membros da família, profissionais de saúde e outros contatos próximos (CASCELLA et al., 2020).

Com base nos dados dos primeiros casos ocorridos na China e nas investigações conduzidas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o tempo de incubação pode ser geralmente de 3 a 7 dias até 2 semanas, já que o tempo mais longo da infecção aos sintomas foi de 12,5 dias (95% CI, 9,2 a 18) (LI et al., 2020). Estes dados também mostraram que os CoV, em média, apresentavam um índice de transmissão de cada paciente para mais 2,2 indivíduos (BAUCH et al., 2005).

1.1.2 Fisiopatologia e evolução clínica da COVID-19

Mecanismos de fisiopatologia da COVID-19 e virulência de CoV e, portanto, também de SARS-CoV-2 têm ligações com proteínas não estruturais maduras (*non-structural proteins* - NSP) que são capazes de bloquear a resposta imune inata do hospedeiro e proteínas estruturais que tem um papel crucial na patogenicidade do vírus, pois promove a montagem e liberação do vírus. No entanto, muitos desses recursos ainda não foram descritos (LEI et al., 2018). Serão necessárias pesquisas para determinar as características estruturais do SARS-CoV-2 subjacentes aos mecanismos patogênicos. Comparado ao SARS, por exemplo, os dados clínicos iniciais mostram menos envolvimento respiratório, embora, devido à falta de dados, não seja possível extrair informações clínicas definitivas (ANGELETTI et al., 2020).

Tian et al. (2020) relataram dados histopatológicos obtidos nos pulmões de dois pacientes submetidos às lobectomias pulmonares por adenocarcinoma e encontrados retrospectivamente como infectados por SARS-CoV-2 no momento da cirurgia. Além dos tumores, os pulmões de ambos os casos apresentaram edema e exsudatos importantes como grandes glóbulos proteicos. Os autores também relataram congestão vascular combinada com aglomerados inflamatórios de material fibrinóide e células gigantes multinucleadas e hiperplasia de pneumócitos.

O espectro clínico da COVID-19 varia de formas assintomáticas à condições clínicas caracterizadas por insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica e suporte em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Há também, manifestações multiorgânicas e sistêmicas em termos de sepse, choque séptico e múltiplas síndromes de disfunção orgânica. Em um dos primeiros relatos sobre a doença, Huang et al. (2020) ilustraram que os pacientes (n = 41) apresentavam febre, mal-estar, tosse seca e dispneia. A tomografia computadorizada (TC) do tórax mostrou pneumonia com achados anormais em todos os casos. Cerca de um terço destes (32%) necessitaram de cuidados na UTI e houve 6 casos fatais (15%).

Segundo Wu et al. (2020), os autores do relatório chinês do CDC dividiram as manifestações clínicas da doença por sua gravidade, conforme segue:

- a) Doença leve: não-pneumonia e pneumonia leve; isso ocorreu em 81% dos casos.
- b) Doença grave: dispneia, frequência respiratória $\geq 30/\text{min}$, saturação periférica de oxigênio no sangue (SpO_2) $\leq 93\%$, razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ou P/F [a razão entre a pressão sanguínea do oxigênio (pressão parcial de oxigênio, PaO_2) e a porcentagem de oxigênio fornecido (fração de oxigênio inspirado, FiO_2)] <300 e/ou infiltração pulmonar $>50\%$ em 24 a 48 horas; isso ocorreu em 14% dos casos.
- c) Doença crítica: insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos (*Multiple Organ Dysfunction* - MOD) ou falência de múltiplos órgãos (*Multiple Organ Failure* - MOF); isso ocorreu em 5% dos casos.

A COVID-19 pode, portanto, apresentar-se como uma doença leve, moderada ou grave. Entre as manifestações clínicas graves, há pneumonia grave, SRAG, sepse e choque séptico. O curso clínico da doença parece prever uma tendência favorável na maioria dos pacientes. Em uma porcentagem ainda a ser definida dos casos, após cerca de uma semana, ocorre um agravamento repentino das condições clínicas, com piora rápida da insuficiência respiratória e MOD/MOF (KOGAN et al., 2019).

Os sintomas leves da COVID-19 apresentam infecção viral do trato respiratório superior, incluindo febre baixa, tosse seca, odinofagia, congestão nasal, cefaleia, mialgia ou mal-estar. Sinais e sintomas de uma doença mais grave, como a dispneia estão presentes. Comparado às infecções anteriores pelo SARSCoV, é difícil encontrar sintomas que não sejam respiratórios, como a diarreia. Já sintomas

respiratórios como tosse e dispneia (ou taquipneia em crianças) estão presentes sem sinais de pneumonia grave e são classificados como uma forma moderada da COVID-19, que pode ser classificada como grave se a febre estiver associada a dispneia grave, desconforto respiratório, taquipneia (> 30 respirações/min) e hipóxia ($\text{SpO}_2 < 90\%$ no ar ambiente). No entanto, a febre deve ser interpretada com cuidado, pois mesmo em formas graves da doença, pode ser moderada ou até ausente. Cianose pode ocorrer em crianças. Nesta definição, o diagnóstico é clínico e a imagem radiológica é usada para excluir complicações (CASCELLA et al., 2020).

A SRAG é sugestiva de uma grave insuficiência respiratória de início recente ou de agravamento de um quadro respiratório já identificado. Diferentes formas de SRAG são distinguidas com base no grau de hipóxia. O parâmetro de referência é $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, conforme segue:

- a) SRAG leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$. Em pacientes não ventilados ou naqueles tratados com ventilação não invasiva (VNI), usando pressão expiratória final positiva (PEEP) ou pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$.
- b) SRAG moderada: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$.
- c) SRAG grave: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$.

Quando a PaO_2 não está disponível, uma razão $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315 \text{ mmHg}$ é sugestiva de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

As imagens de tórax utilizadas incluem radiografia de tórax, TC ou ultrassonografia de pulmão, demonstrando opacidades bilaterais. Embora em alguns casos o cenário clínico e os dados do ventilador mecânico possam ser sugestivos de edema pulmonar, a origem respiratória primária do edema é comprovada após a exclusão de insuficiência cardíaca ou outras causas, como sobrecarga de líquidos. A ecocardiografia pode ser útil para esse fim.

De acordo com as definições do Consenso Internacional para Seps e Choque Séptico (SEPSE-3), a seps representa uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção suspeita ou comprovada, com disfunção orgânica (SINGER et al., 2016). Os quadros clínicos de pacientes com COVID-19 e com seps são particularmente graves, caracterizados por uma ampla gama de sinais e sintomas de envolvimento de múltiplos órgãos. Esses sinais e sintomas incluem manifestações respiratórias como dispneia e hipoxemia graves, insuficiência renal com débito urinário reduzido,

taquicardia, estado mental alterado e alterações funcionais de órgãos expressas como dados laboratoriais de hiperbilirrubinemia, acidose, lactato alto, coagulopatia e trombocitopenia. A referência para a avaliação do dano de vários órgãos e o significado prognóstico relacionado é o escore de Avaliação de Falência de Órgãos Sequenciais (*Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA), que prevê a mortalidade na UTI com base em resultados laboratoriais e dados clínicos (SEYMOUR et al., 2019).

1.2 A evolução da síndrome pós-COVID

Desde o início da pandemia de COVID-19, um número crescente de estudos se concentrou no rápido diagnóstico, desenvolvimento e redirecionamento de novas terapias (ANDRADE et al., 2021). Entretanto, apesar do número crescente de casos recuperados, há uma preocupação crescente em relação às sequelas após um diagnóstico de COVID-19 (NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE, 2020). Evidências emergentes indicam que a COVID-19 tem consequências muito maiores do que gerar uma síndrome respiratória, podendo atingir também, a longo prazo, outras estruturas do corpo, como os sistemas imunológico, cardiovascular e neurológico, bem como insuficiência hepática e renal e déficit da capacidade física (LEUNG, et al., 2020; ANDRADE, et al., 2021).

Altos níveis de substâncias químicas endógenas produzidas em resposta à inflamação causada por esse vírus são capazes de gerar alterações e distúrbios nos tecidos-alvo. Eles ainda ultrapassam as barreiras de proteção da imunidade inata tecidual, alcançando o nível sistêmico através da transmissão hematogênica (JIN et al., 2020). Como consequência, essa sinalização estimula células da imunidade envolvidas em processos inflamatórios crônicos que podem levar à degeneração pulmonar, fibrose pulmonar, perda de função (com comprometimento da oxigenação, culminando em estado de hipóxia retardada), hipoxemia e anóxia (em condições mais graves). Em última análise, essas alterações podem causar a morte, especialmente dos indivíduos que apresentam comorbidades cardiopulmonares ou metabólicas (por exemplo, *diabetes mellitus*), doenças autoimunes ou que estejam em tratamento que possa comprometer sua imunidade (por exemplo, quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia) (GROSSE, et al., 2020).

Há uma semelhança com todas as alterações sintomáticas e fisiopatológicas sistêmicas apresentadas até agora para a COVID-19: elas sempre envolvem sistemas orgânicos integrados à dinâmica hematológica e vascular. Os principais sistemas do corpo humano afetados pela síndrome pós-COVID-19 são o sistema respiratório, o sistema nervoso, o sistema cardiovascular e o sistema imunológico, além de alterações do trato gastrointestinal e das funções renal e muscular dos indivíduos (ANDRADE et al., 2021).

Um problema significativo que se observa é que atualmente não se sabe por que certos indivíduos experimentam uma recuperação completa ou continuam a sofrer sintomas específicos de longo prazo. As principais sequelas observadas em outros coronavírus (SARS, MERS) são de natureza respiratória, musculoesquelética e neuropsiquiátrica (MOLDOFSKY e PATCAI, 2011). Em pacientes com COVID-19, a admissão na UTI devido à síndrome do desconforto respiratório agudo está associada à incapacidade funcional de longo prazo com condições pulmonares e extrapulmonares (HERRIDGE, et al., 2003). Os dados sobre a prevalência da síndrome pós-COVID variam muito: alguns estudos estimam que 20% dos pacientes apresentam sintomas em 4 semanas e 10% em 12 semanas (OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS, 2021), enquanto outros detectam até 70% 4 meses após o início da COVID-19 (DENNIS, et al., 2020).

Além de outros sintomas multissistêmicos, os sintomas musculoesqueléticos são bastante comuns em pacientes com COVID-19. Os pacientes apresentam mialgia isquêmica grave, independentemente da atividade da doença. Embora haja uma fraqueza muscular em todos os pacientes, a perda da função muscular é mais um problema entre as mulheres em relação à gravidade da doença (TUZUN, et al., 2021).

1.3 Síndrome pós-COVID e a correlação com a redução da funcionalidade dos pacientes

A avaliação das limitações funcionais é necessária nos sobreviventes do COVID-19 para estimar a carga de longo prazo da doença. Para isso, uma ferramenta simples e prática para monitorar o curso dos sintomas e o impacto da doença no estado funcional dos pacientes é a escala *Post-COVID-19 Functional*

Status / Estado Funcional pós COVID-19 (PCFS), que considera os sintomas, a dor e os aspectos emocionais das limitações características funcionais do indivíduo (KLOK et al., 2020). Em pacientes com síndrome pós-COVID-19, quanto pior sua fadiga geral e força de preensão manual (FPM), mais prejudicada sua função física. Além disso, um histórico de internação prévia para COVID-19 causa posterior piora da função física. Devido à importância de avaliar a função física nessa população de pacientes, a escala PCFS pode ser uma ferramenta útil para avaliação clínica e desenho de estratégias de reabilitação.

Outros achados importantes estão relacionados a perda de força muscular em pacientes com síndrome pós-COVID-19. Testes como o de FPM, são um instrumento simples para identificar a existência dessa redução de força muscular, e até mesmo a identificação de sarcopenia. O monitoramento da massa e força muscular em pacientes pós-agudos com COVID-19 parece ser um preditor chave dos resultados da reabilitação. Portanto, o diagnóstico precoce da sarcopenia parece ser de suma importância no manejo de pacientes pós-agudos com COVID-19. A ocorrência de COVID-19 grave deve ser adicionada como outro fator, e a sarcopenia resultante levaria à fadiga geral (GOBBI et al., 2021; MITTAL et al., 2021).

A presença de fadiga geral dentre os pacientes com síndrome pós-COVID também foi observada em diversos estudos, embora sua patogênese seja amplamente desconhecida (MITTAL et al., 2021). Um dos principais fatores é a inflamação induzida pela COVID-19, que pode causar 'envelhecimento acelerado' dos músculos (PIOTROWICZ et al., 2021). Estudos observaram em pacientes com síndrome pós-COVID a presença de fadiga subjetiva residual e dispneia, com repercussões psicológicas e sociais nos primeiros dois meses de tratamento. Entretanto, a grande maioria dos pacientes apresentam recuperação física das suas limitações funcionais (PÉREZ et al., 2022). O envolvimento muscular na doença de coronavírus é uma tríade de mialgia, fadiga física e fraqueza muscular e isso deve ser considerado no planejamento das estratégias de reabilitação de pacientes com COVID-19 (TUZUN et al., 2021). Segundo os mesmos autores, os escores de gravidade da fadiga física são significativamente maiores nos casos graves, tendo como fator gerador principal a maior permanência em inatividade do indivíduo devido ao internamento. A imobilidade durante a internação é ainda mais prejudicial para os

músculos esqueléticos. Isso pode ser ainda mais prolongado por causa de infecções secundárias (SINGH, 2021).

Heridge e colaboradores (2003) relataram em seu estudo que seus pacientes apresentaram redução do peso corporal inicial no momento em que receberam alta da unidade de terapia intensiva e afirmaram que a fraqueza e a fadiga musculares eram as razões de sua limitação funcional. Fadiga geral após a alta hospital está diretamente relacionada ao índice de massa corporal, idade e necessidade de suporte respiratório (PÉREZ, et al., 2022).

Sintomas de fadiga geral e dispneia são prevalentes na síndrome pós-COVID-19, 7 semanas após a alta, que juntamente com polineuropatia e miopatia em estado crítico e descondicionamento cardiopulmonar, pode afetar as atividades da vida diária como caminhar, levantar-se de uma cadeira ou subir/descer escadas (AHMED et al., 2020; HALPIN et al., 2021; CARDA et al., 2020; HERMANN et al., 2020). Observa-se a alta prevalência de sinais de fadiga geral, dispneia e limitações funcionais durante os primeiros dois meses após a alta internação em pacientes que necessitaram de internação em UTI e tratamento de reabilitação por apresentarem as formas mais graves da doença por COVID-19 (PÉREZ, et al., 2022). A hipóxia induzida por pneumonia grave por COVID-19 e a fibrose subsequente também pode levar à fadiga muscular. Além do estresse psicológico e a depressão, muitas vezes observados após a COVID-19, também podem levar à fadiga geral (RAVEENDRAN & MISRA, 2021).

1.4 Síndrome pós-covid e a correlação com a função pulmonar

A persistência de sintomas respiratórios é comum dentre as sequelas do COVID-19, sendo essa de natureza multifatorial (ACHKAR, et al., 2022). Conforme amplamente observado em diversos estudos, a função pulmonar em pacientes com síndrome pós-COVID apresenta valores significativamente menores do que da população em geral (VAN DER SAR-VAN DER BRUGGE et al., 2021; CAO et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021; BARKER-DAVIES et al., 2020).

Anormalidades radiológicas persistentes bem como anormalidades da função pulmonar, incluindo padrão restritivo e baixa capacidade de difusão são comuns em pacientes pós-COVID, especialmente naqueles que desenvolveram lesões mais graves. Entretanto, com o tempo, comumente tendem a apresentar

melhora e recuperação com o tratamento de reabilitação, não impactando negativamente as funções físicas dos indivíduos (ACHKAR, et al., 2022; CAO et al., 2021). Em pacientes graves, a função respiratória de indivíduos com infecção por COVID-19 está prejudicada seis meses após a alta da UTI.

É razoável supor que alguns pacientes com COVID-19 possam apresentar consequências respiratórias adversas, apesar da recuperação. Danos pulmonares residuais como a fibrose pulmonar, a bronquiectasia, dentre outras anormalidades, trazem impactos à função pulmonar e à capacidade de realização de exercícios, resultando em diversos problemas de saúde e de qualidade de vida (QV) para esses pacientes. A função pulmonar prejudicada pode estar associada à inflamação grave (que se inicia durante o processo de infecção aguda) e ao tecido fibroso durante o processo de cicatrização, prejudicando a complacência pulmonar e a capacidade de difusão pulmonar (LEUNG, et al., 2020)

Há evidências de que o SARS-CoV-2 pode deteriorar a função pulmonar, prejudicar a função física, reduzir a QV e causar repercussões emocionais importantes (BARKER-DAVIES, et al., 2020). Um espectro de manifestações pulmonares, que vão desde dispneia (com ou sem dependência crônica de oxigênio) até dificuldade de desmame do ventilador e lesão pulmonar fibrosa, tem sido descrito entre os sobreviventes do COVID-19 (NALBANDIAN et al., 2021). Várias alterações funcionais foram observadas nessa população de pacientes, incluindo redução da difusão pulmonar e transtorno ventilatório restritivo (VAN DER SAR-VAN DER BRUGGE, et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021)

Estudos demonstram que os valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e da capacidade vital forçada (CVF) nos testes de função pulmonar foram significativamente menores nos indivíduos com síndrome pós-COVID mais grave em comparação com aqueles que apresentaram sintomas mais moderados da patologia. Dessa forma, pacientes que recebem alta após internação por pneumonia por COVID-19 podem desenvolver distúrbio restritivo de disfunção pulmonar, devendo ser cuidadosamente avaliados quanto à função pulmonar e necessidades de reabilitação, na qual poderão ser monitorados (OKAN et al., 2022).

1.5 Síndrome pós-COVID e a correlação com a qualidade de vida

Conforme já citado, diversos estudos abordaram os sintomas trazidos pela síndrome pós-COVID, aos quais deve-se citar também aqueles cognitivos, de dor, ansiedade e depressão, que aumentam a incapacidade dos indivíduos e impactam negativamente nas suas respectivas funções físicas e qualidade de vida (QV) (TABACOF et al., 2022). Encontra-se na literatura estudos que observaram escores da subescala de atividade e componente físico nos pacientes com COVID-19, sendo que um dos fatores críticos que reduziram a QV desses indivíduos foi a dispneia (SIRAYDER et al., 2021). VAN DER SAR-VAN DER BRUGGE e colaboradores (2020) avaliaram pacientes com COVID-19 6 semanas após a alta e encontraram uma diminuição na QV que esteve relacionada à capacidade de difusão pulmonar.

Cao et al. (2021) encontraram resultados nos quais indivíduos adultos e idosos apresentaram maior redução da QV nos componentes de saúde mental, uma parte se dando pela responsabilidade que estes pacientes tem com o sustento de seus lares e que ficam prejudicados com a necessidade de isolamento e redução da capacidade laboral. Combret et al. (2022) apresentam estudo similar, no qual os pacientes apresentaram redução dos escores dos domínios de capacidade física e mental, além da redução da capacidade funcional de exercício ao longo de pelo menos 1 ano após a alta.

Diversos outros estudos vão no mesmo sentido, ao concluírem que a síndrome pós-COVID está associada a má QV, apresentando sintomas persistentes como a fadiga geral, a dispneia, a anosmia e os distúrbios do sono, corroborando com o decréscimo dos escores de componentes de saúde mental e afetando os indivíduos em sua QV (MALIK, et al., 2022; TABACOF et al., 2022; VAN DER SAR-VAN DER BRUGGE et al., 2021; STRUMILIENE et al., 2021).

1.6 Justificativas

A evolução da pandemia da COVID-19 apresentou diversas “batalhas”, em diferentes frentes de atuação contra o SARS-CoV-2. Nos laboratórios, a

pesquisa por um fármaco que reduza ou impeça os efeitos da atuação viral no organismo, principalmente daqueles que desenvolvem sintomas graves da doença ou, ainda, no desenvolvimento de uma vacina que impeça a replicação viral ou que gere imunidade aos indivíduos ainda sadios (DONG et al., 2020; QUINTINELLA et al., 2020). Nos hospitais, o acompanhamento de milhares de casos ajuda no desenvolvimento de diferentes estratégias de atuação das equipes de saúde, tanto para pacientes internados em enfermarias quanto aqueles nas UTI (ZHOU et al., 2020; WANG et al., 2020).

Este projeto de pesquisa é importante ao mundo da Ciência, principalmente para possibilidade de construção de um modelo de predição da função física em pacientes pós-COVID, além de apresentar a evolução das funções física, muscular, pulmonar e da QV ao longo de um ano de alta hospitalar destes pacientes.

O entendimento de como os indivíduos acometidos com a síndrome pós-covid reagem às disfunções físicas, musculares e respiratórias ao longo do tempo permitirá traçar o perfil de desenvolvimento da síndrome pós covid para estas variáveis, identificando o quanto estes contribuirão na limitação da QV destes sujeitos. Desta forma, a identificação destes preditores durante a avaliação de pacientes com síndrome pós-COVID pode promover o monitoramento preventivo destes pacientes evitando assim o desenvolvimento de alterações significativas nas funções físicas, musculares e respiratórias destes pacientes, contribuindo para uma evolução resolutive da reabilitação destas disfunções.

1.6.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

O surgimento da COVID-19 apresenta-se como um novo desafio às Ciências da Reabilitação, pela dificuldade em realizar um tratamento de pacientes cujas sequelas respiratórias ainda não estão claras. Considerando que o monitoramento das equipes de saúde no Brasil ao tratamento das sequelas geradas pela COVID-19 tem se dado desde o início do estado de calamidade pública no país, já é possível traçar um perfil de limitações e restrições que pacientes podem apresentar.

O entendimento de que há a possibilidade de prever a probabilidade de limitação da capacidade física, muscular e respiratória dos pacientes com síndrome

pós-COVID com base em achados clínicos, testes específicos e histórico da moléstia, permitem à equipe multidisciplinar que cuida destes pacientes atentar-se e focar em procedimentos específicos de reabilitação que possam reduzir tais chances de sequelas.

Considerando que tais sequelas podem ser extremamente limitantes às diferentes capacidades funcionais dos pacientes, uma ação preventiva pode promover uma reabilitação mais efetiva permitindo assim o desenvolvimento e a recuperação da QV destes pacientes.

1.6.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

O COVID-19 expôs a todos, a complexidade de intervenções, estrutura e recursos humanos necessários para avaliar, tratar e reabilitar os pacientes infectados e que desenvolveram as formas mais agressivas da doença. Nestes casos, os pacientes permanecem mais tempo internados, muitos deles em unidades de tratamento intensivo (UTI), apresentando sequelas que podem perdurar muitas semanas ou até meses. Os sistemas de saúde, seja público ou privado, são responsáveis pelo acompanhamento, tratamento e reabilitação destas sequelas que os pacientes apresentam. Recursos financeiros são postos por estes entes de forma a devolver os pacientes ao convívio da sociedade de forma produtiva e com menores limitações possíveis.

Assim, ao passo que é possível traçar um perfil de evolução das limitações funcionais físicas, musculares e respiratórias de acordo com preditores específicos, cabe às equipes de saúde concentrar ações que reduzam a probabilidade de longa permanência destes pacientes nos centros hospitalares assim como de se estruturar estratégias de reabilitação mais objetivas e efetivas, devendo-se considerar também o quanto a sociedade de uma forma geral pode se beneficiar ao reduzir a sobrecarga sobre os sistemas de saúde, sua estrutura física e até mesmo sobre as equipes de saúde responsáveis pelo acompanhamento destes pacientes.

1.6.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

Além de observar a evolução das limitações funcionais físicas, musculares e respiratórias ao longo do tempo em pacientes com síndrome pós-covid, este estudo buscará observar o quanto estas interferem na QV dos pacientes, assim como identificar se há relação em achados clínicos, históricos de internamento e testes funcionais específicos na previsão destas sequelas de tratamento de longo prazo. A perda de capacidade produtiva destes pacientes e, principalmente, o tempo de afastamento destes sujeitos de suas atividades ocupacionais compromete não só a si mesmos, mas a todo o círculo familiar e muitas vezes de convívio social destes indivíduos.

Desta forma, a identificação de fatores de risco que podem levar o indivíduo a um longo período de incapacidade produtiva permite uma ação preventiva e mais objetiva de forma a limitar tal impacto sobre a vida econômica destes pacientes, suas famílias e amigos.

Com isso, espera-se contribuir com a sociedade, com os indivíduos do círculo de convívio destes pacientes e para com os próprios pacientes de forma a restabelecê-lo o mais brevemente possível às suas atividades ocupacionais, recuperando-se de suas limitações funcionais, reestabelecendo suas capacidades de forma a voltar a produzir e gerar riquezas.

1.7 Objetivos

1.7.1 Primário/Geral

Avaliar a função física, função muscular, função pulmonar e QV aos 3, 6, 9 e 12 meses em pacientes com síndrome pós-COVID.

1.7.2 Secundários/Específicos

- A. Avaliar as alterações longitudinais das funções física e muscular em pacientes com síndrome pós-COVID.
- B. Avaliar as alterações longitudinais da função pulmonar e a QV em pacientes com síndrome pós-COVID.

- C. Correlacionar a qualidade de vida com a função física, função muscular e função pulmonar em pacientes com síndrome pós-COVID.
- D. Construir modelos de predição para função física em pacientes com síndrome pós-COVID.

1.8 Hipóteses

Este estudo testou duas hipóteses. Na primeira delas teve-se:

- a) Hipótese nula: Não há como prever a evolução da função física de pacientes com síndrome pós-COVID com base em dados antropométricos, achados clínicos, função física e função pulmonar.
- b) Hipótese teste: É possível prever a evolução da função física de pacientes com síndrome pós-covid com base em dados antropométricos, achados clínicos, função física e função pulmonar.

Na sequência, foi testado a segunda hipótese deste estudo:

- a) Hipótese nula: A função física, função muscular, função pulmonar e QV não se alteram quando ao longo de um ano quando comparadas em períodos de 3 em 3 meses em pacientes com síndrome pós-COVID;
- b) Hipótese teste: A função física, função muscular e a função pulmonar apresentam evolução ao longo de um ano quando observadas em períodos de 3 em 3 meses em pacientes com síndrome pós-COVID, interferindo positivamente na QV destes pacientes.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012, sendo autorizado e registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE-30135320.0.0000.5259 (**ANEXO 1**). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – **APÊNDICE 1**), após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo.

Quanto aos critérios de responsabilidade do pesquisador e da instituição: o pesquisador e a instituição proponente se responsabilizaram por qualquer dano pessoal ou moral referente à integridade física e ética que a pesquisa pudesse gerar.

Quanto aos critérios para suspender ou encerrar a pesquisa: este estudo teve o pressuposto de ser imediatamente suspenso na ocorrência de qualquer falha metodológica ou técnica observada pelo pesquisador, cabendo ao mesmo a responsabilidade de informar a todos os participantes do motivo da suspensão. Da mesma forma, o estudo poderia ser suspenso caso fosse percebido qualquer risco ou dano à saúde dos sujeitos participantes, consequentemente, à pesquisa, que não fosse previsto no TCLE.

Quanto ao demonstrativo de infraestrutura: O pesquisador dispôs dos equipamentos necessários para avaliação e monitoramento dos participantes dando assim, suporte para o desenvolvimento desta pesquisa.

Quanto à propriedade das informações geradas: Salienta-se que não houve nenhuma cláusula restritiva para a divulgação dos resultados da pesquisa, e que os dados coletados foram utilizados para comprovação do experimento. Os resultados foram submetidos à publicação, com o pressuposto de serem favoráveis ou não às hipóteses deste estudo.

2.2 Delineamento do estudo

Este foi um estudo observacional longitudinal por meio de um follow-up das variações das funções físicas, musculares, respiratórias e de QV de pacientes com síndrome pós-COVID ao longo de 12 meses.

2.2.1 Local de realização do estudo

A pesquisa foi realizada com pacientes que apresentassem sequelas respiratórias devido à COVID-19, com alta hospitalar e com indicação de acompanhamento ambulatorial do Ambulatório Pós-COVID do Serviço de Pneumologia da Policlínica Piquet Carneiro (PPC) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2.2.2 Período de realização do estudo

O presente estudo coletou dados de pacientes com sequelas respiratórias de COVID-19 entre os meses de outubro de 2020 e julho de 2022.

2.3 Amostra

A amostra selecionada foi composta por 350 pacientes com síndrome pós-COVID, com idade maior ou igual a 18 anos, encaminhados ao Serviço de Pneumologia da PPC-UERJ. Destes, 315 foram elegíveis aos critérios do estudo. Os 35 pacientes não elegíveis não apresentaram diagnóstico de COVID-19 confirmado por teste RT-PCR ou não conseguiram realizar as atividades de coletas de dados da capacidade respiratória por meio da espirometria.

Todos os pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão foram acompanhados pela equipe de estudo, não sendo realizado um grupo controle, visto ser um estudo de coorte prospectivo (CAMARGO et al., 2019). Os pacientes foram acompanhados enquanto apresentavam sintomas de síndrome pós-COVID-19 (SPC), não sendo todos eles acompanhados ao longo de 12 meses, visto que muitos apresentaram melhora do quadro geral de saúde e tiveram alta do programa,

sendo o protocolo de estudo um reflexo sobre o mundo real de acompanhamento dos pacientes.

2.3.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

Esse estudo utilizou uma amostra de conveniência. Devido à ausência de estudos prévios de acompanhamento da SPC até o início do mesmo, não havia informações suficientes para o cálculo do tamanho da amostra. Pretendeu-se, desde o início, buscar o máximo de pacientes com SPC que pudessem ser inseridos no estudo.

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Pacientes com alta hospitalar de internação por COVID-19, com síndrome pós-COVID.
2. Pacientes com contrarreferência do serviço hospitalar para continuidade do tratamento e monitoramento ambulatorial devido a Síndrome Pós-COVID-19
3. Idade igual ou superior a 18 anos.

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Pacientes que não cumpriram o protocolo de monitoramento ambulatorial do Serviço de Pneumologia da PPC-UERJ.
2. Pacientes que não realizaram todos os testes relativos à mensuração da funcionalidade física, muscular e respiratória além da mensuração da QV.

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

Este estudo caracterizou-se pela avaliação longitudinal por meio de um *follow-up*, ao longo de 12 meses, sendo o monitoramento realizado a cada 3 meses. Foram observadas as variações das funções físicas, musculares e respiratórias e da QV

destes pacientes, todos com idade igual ou superior a 18 anos. Utilizou-se uma ficha clínica (**APÊNDICE 2**).

Os pacientes com alta hospitalar e síndrome pós-COVID eram encaminhados para o Serviço de Pneumologia da PPC-UERJ para acompanhamento dos sinais e sintomas apresentados. Na avaliação inicial foram coletadas informações referentes aos dados de identificação do paciente, histórico clínico e queixas atuais relatadas pelos mesmos.

Visando avaliar a fadiga, foi aplicada a escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F) (**ANEXO 2**). A capacidade funcional muscular foi avaliada por meio do teste de *handgrip*. A capacidade funcional respiratória foi mensurada com base nas informações coletadas da espirometria. Por fim, a QV foi calculada utilizando-se o *Short Form-36* (SF-36) (**ANEXO 3**).

2.4.2 Espirometria

A espirometria é um dos testes de função pulmonar mais difundido em todo o mundo. Tem como principais objetivos detectar ou confirmar disfunções pulmonares obstrutivas e restritivas, avaliar a evolução clínica de uma pneumopatia e parametrizar recursos terapêuticos por meio de testes pré e pós-intervenção terapêutica e subsidiar a avaliação das condições da saúde do sujeito, dentre outras (COSTA & JAMAMI, 2001).

Neste estudo foi utilizado um espirômetro de volume (Vitrace VT 130 SL, Codax Ltda, Rio de Janeiro, Brazil) para avaliação da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado em 1º segundo (VEF₁) e a razão VEF₁/CVF, utilizando-se a recomendação da *American Thoracic Society / European Respiratory Society* (MILLER et al., 2005).

A CVF representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração. Já o VEF₁ representa o volume de ar exalado no primeiro segundo da execução da manobra; por exemplo, VEF₁ é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF. Por fim, a razão VEF₁/CVF representa um índice de diagnóstico de distúrbio ventilatório obstrutivo (PEREIRA, 2002).

2.4.3 Teste de força de preensão manual

O teste de FPM (*handgrip*) avalia as forças estáticas comprimindo ao redor do dinamômetro em quilogramas, libras ou newtons. A avaliação da FPM é uma ferramenta prática, rápida e confiável para o estudo da vitalidade e aptidão física em idosos. Para sua avaliação, foi utilizado o dinamômetro digital de mão (SH5001, Saehan Corporation, Coreia). Para a coleta de dados, os participantes deveriam sentar-se com os ombros neutros, cotovelos curvados a 90° e antebraços e pulsos neutros. Conforme recomendação da fabricante, foram realizados três testes de força de preensão, usando-se o melhor resultado para análise posterior.

2.4.4 Avaliação da Qualidade de Vida

O SF-36 é constituído por 36 questões, mensurando a transição do estado de saúde em um período de um ano, agrupadas em oito domínios. Escores mais altos indicam melhor estado de saúde. O tempo de preenchimento do questionário, de 5 a 10 minutos, e a versatilidade da sua aplicação por autopreenchimento, telefone ou entrevistas pessoais a pessoas com idade superior a 14 anos, com níveis de confiabilidade e validade que ultrapassam os padrões mínimos recomendados tornam este instrumento uma ferramenta atraente para ser combinada com outros inquéritos populacionais (LAGUARDIA, et al., 2013).

Diversos estudos mostram que os escores dos domínios do SF-36 obtidos em populações adultas apresentaram alta confiabilidade e boa validade de critério quando comparados a outros instrumentos que avaliam a qualidade de vida. A análise dos dados do SF-36 oriundos de uma amostra probabilística de domicílios brasileiros mostrou que as escalas obtidas atendem aos padrões psicométricos mínimos exigidos para qualidade dos dados, classificação de conjecturas, confiabilidade e validade do instrumento, e que estes reproduzem as hipóteses físicas e mentais dimensões (SOUZA, 2004; SILQUEIRA, 2005; MENDONÇA, 2006; LIMA, et al., 2009; SOAREZ, et al., 2009). Os padrões de relacionamento entre fatores e escalas são preditivos de suas associações com fatores externos de saúde física e mental (LAGUARDIA, et al., 2013).

O SF-36 é um instrumento multidimensional com perguntas agrupadas em dois grandes componentes. O componente físico abrange quatro dimensões: capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde. Já o componente mental abrange outras quatro dimensões, também com seus respectivos itens: vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental.

Segundo Silveira e colaboradores (2013), a pontuação varia em uma escala de zero a cem, sendo os maiores escores associados a melhores níveis de QV. Nesta escala, zero corresponde a um pior estado de saúde e 100 a um melhor estado de saúde.

Neste estudo foi utilizado a versão em Língua Portuguesa do SF-36 (ANEXO 3).

2.4.5 Avaliação da Fadiga

A avaliação da fadiga foi realizada pela aplicação da FACIT-F, tanto na avaliação inicial quanto na reavaliação final.

A FACIT-F foi traduzida para o português pelo grupo FACIT.ORG. É uma escala de 13 itens que visa avaliar a fadiga geral do indivíduo correlacionado às suas atividades cotidianas. Estes itens proporcionam uma pontuação que varia de 0 a 52. Quanto menor for a pontuação, menor será o índice de fadiga. Uma pontuação maior do que 30 indica fadiga grave. Clinicamente, é considerada uma diferença importante o aumento de 3 a 4 pontos no FACIT-F (MIYAMOTO, 2016; MOSHER & DUHAMEL, 2012; LIMA et al., 2019).

2.4.6 Avaliação da Funcionalidade

A escala PCFS [disponível em <https://osf.io/ggpdv/> (CC-BY 4.0)] foi aplicada seguindo as instruções fornecidas na fonte primária (ANEXO 4). Resumidamente, os participantes foram questionados sobre seu estado na semana anterior em relação aos sintomas (por exemplo, dispneia, dor, fadiga, fraqueza muscular, perda de memória, depressão e ansiedade). Os significados de cada uma das pontuações da escala PCFS são os seguintes: grau 0 (sem limitações funcionais); grau 1 (limitações

funcionais insignificantes); grau 2 (ligeiras limitações funcionais); grau 3 (limitações funcionais moderadas); e grau 4 (limitações funcionais graves) (KLOK et al., 2020).

2.5 Desfechos

2.5.1 Variáveis de desfecho primário

Avaliação da qualidade de vida de pacientes com sequelas decorrentes da COVID-19, aos 3, 6, 9 e 12 meses após alta hospitalar.

Construção de um modelo de previsão da função física de pacientes com sequelas decorrentes da COVID-19.

2.5.2 Variáveis de desfecho secundário

Correlação da QV com a função física, muscular e respiratória de pacientes com sequelas da COVID-19.

2.6 Análise Estatística

A análise descritiva apresentou na forma de tabelas os dados observados, expressos pelas medidas de tendência central e de dispersão adequadas para dados numéricos e pela frequência e porcentagem para dados categóricos.

A análise inferencial foi composta pela análise longitudinal, pela comparação ao longo do tempo de variáveis categóricas e pela correlação entre os deltas absolutos dos domínios de QV.

Na análise longitudinal, a comparação ao longo do tempo dos parâmetros de QV do SF-36, físico/muscular e de função pulmonar foi realizada pela ANOVA de Friedman e pelo teste de comparações múltiplas de Nemenyi, que identificou os pares de momentos que diferiram significativamente entre si. Contudo, a comparação para variáveis com apenas dois momentos foi realizada pelo teste dos postos sinalizados de Wilcoxon.

A comparação ao longo do tempo de variáveis categóricas foi realizada pela ANOVA para medidas repetidas de dados categóricos segundo procedimento CATMOD do pacote estatístico SAS® System e pelo teste de McNemar corrigido.

A correlação entre os deltas absolutos dos domínios de QV com os de físico/muscular e de função pulmonar foi analisada pelo coeficiente de Spearman.

A normalidade na distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e análise gráfica dos histogramas. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelos softwares SPSS versão 26 e SAS versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, Carolina do Norte, EUA).

2.7 Apoio Financeiro

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

Quadro 2: Apoio financeiro.

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
33.654.831/0001-36	CNPq	Auxílio à pesquisa	atendimento@cnpq.br	(61) 3211 4000
30.495.394/0001-67	FAPERJ	Auxílio à pesquisa	central.atendimento@faperj.br	(61) 3211 4000
00.889.834/0001-08	CAPES	Bolsa	sic@cnpq.br	0800 616161 Opção 7

Capítulo 3 Produção Intelectual

3.1. Artigo #1

3.1.1. Metadados do artigo #1

Journal:	Journal of Bodywork and Movement Therapies
Two-year Impact Factor (YEAR)¹:	1,51
Classificação Qualis (ANO)²:	A2
Submetido em:	05/12/2021

3.1.2. Contribuição dos autores do artigo #1 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*¹

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

¹ Disponível para consulta em:

¹ Disponível para consulta em:

¹ Detalhes dos critérios em:

PREDICTION MODELS FOR PHYSICAL FUNCTION IN COVID-19 SURVIVORS

Short title: Physical function in COVID-19 survivors

ABSTRACT

BACKGROUND: The burden of caring for patients who have survived coronavirus disease 2019 (COVID-19) will be enormous in the coming years, especially regarding physical function.

AIM: This study built prediction models for physical function in COVID-19 survivors, using demographic and anthropometric data, clinical findings, lung function, and muscle strength.

METHOD: Two hundred and one patients with post-COVID-19 syndrome underwent physical function assessment using the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) scale. They were also assessed for general fatigue using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale, handgrip strength, and spirometry.

RESULTS: The number of participants classified as 0 (none), 1 (negligible), 2 (slight), 3 (moderate), and 4 (severe) on the PCFS scale was 25 (12%), 40 (20%), 39 (19%), 49 (24%), and 48 (24%), respectively. The PCFS scale was significantly correlated with the following variables: FACIT-F score ($r = -0.424$, $P < 0.001$), handgrip strength ($r = -0.339$, $P < 0.001$), previous hospitalization ($r = 0.226$, $P = 0.001$), body mass index ($r = 0.163$, $P = 0.021$), and sex ($r = -0.153$, $P = 0.030$). The regression model with the highest coefficient of regression ($R = 0.559$) included the following variables: age, sex, body mass index, FACIT-F, handgrip strength, and previous hospitalization.

CONCLUSIONS: Worse general fatigue and handgrip strength in post-COVID-19 patients are associated with more impaired physical function. Furthermore, a history of prior

hospitalization results in worse physical function. The PCFS scale is useful for monitoring these patients because of the importance of monitoring physical function.

KEYWORDS: COVID-19; Physical functioning; Fatigue; Muscle strength; Rehabilitation

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) has caused morbidity on an unprecedented scale worldwide, putting enormous pressure on healthcare systems. Although COVID-19 predominantly affects the lungs, it is a multisystem disease that often results in death or significant sequelae. Long COVID-19, or post-COVID-19 syndrome, is characterized by a set of clinical findings that appear during or after a SARS-CoV-2 infection that continue for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis (Ayoubkhani et al., 2021). These long-term sequelae of COVID-19 are not yet fully known, but there is already evidence that SARS-CoV-2 can deteriorate lung function, impair physical function, reduce quality of life (QoL), and cause important emotional repercussions (Barker-Davies et al., 2020). Mechanisms that contribute to the pathophysiology of post-COVID syndrome include specific changes caused by the virus itself, inflammatory damage in response to acute infection, and post-critical disease-related sequelae (Nalbandian et al., 2021).

A spectrum of pulmonary manifestations, ranging from dyspnea (with or without chronic oxygen dependence) to difficulty weaning from the ventilator and fibrotic lung injury, has been described among survivors of COVID-19 (Nalbandian et al., 2021). Several functional changes were noted in this patient population, including reduced pulmonary diffusion and restrictive ventilatory disorder, the latter being more commonly observed in patients who required hospitalization for COVID-19 (Nalbandian et al., 2021). Fibrotic changes in chest computed tomography scans, consisting mainly of traction reticulation or

bronchiectasis, were observed three months after hospital discharge in 25% to 65% of survivors, and are associated with the need for supplemental oxygen (Zhao et al., 2020; Shah et al., 2020).

In these patients, skeletal muscle exhibits robust expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), suggesting its susceptibility to SARS-CoV-2 infection (Ferrandi et al., 2020). Notably, skeletal muscle weakness, general fatigue, and pain are among the symptoms most described by patients with COVID-19 (De Giorgio et al., 2020). COVID-19-associated critical illness myopathy, which is a spectrum of myopathic changes induced by SARS-CoV-19, occurs in COVID-19 survivors, and both focal myofibre necrosis and atrophy have been documented in post-mortem examinations (Paneroni et al., 2021). In fact, musculoskeletal symptoms such as myalgia and arthralgia are common in COVID-19, although prevalence data in the acute or chronic phase of the disease are still quite variable between studies (Cipollaro et al., 2020). A significant proportion of patients affected by COVID-19 can develop long-term chronic fatigue characterized by post-exertion neuroimmune exhaustion. The exact mechanism has not yet been elucidated, but it possibly involves the direct action of the virus in the central nervous system, leading to an accumulation of proinflammatory agents such as interferon gamma and interleukin 7 (Perrin et al., 2020). Thus, innumerable musculoskeletal consequences are expected in patients surviving COVID-19.

Because of hospitalization, many patients with COVID-19 develop muscle deconditioning and impaired performance of activities of daily living (ADLs). In fact, these patients suffer from a variety of symptoms during hospitalization, and acute treatment occurs in strict isolation, which reduces the patient's mobility (Belli et al., 2020). It is well known that patients ventilated inside the intensive care unit (ICU) are prone to physical disability not directly attributable to the underlying disease but rather to mechanical ventilation and prolonged immobilization that can even result in significant musculoskeletal changes (Barker-

Davies et al. al., 2020). In this context, it has been estimated that up to 50% of people hospitalized for COVID-19 may require ongoing care with the aim of improving long-term outcomes (Barker-Davies et al., 2020). After hospital discharge, many post-COVID-19 patients may have impaired physical function, even after early mobilization and bedside physiotherapy (Belli et al., 2020).

Because persistent and prolonged effects after acute COVID-19 negatively impact patient physical function, there is an urgent need for tools to measure the course of COVID-19 sequelae and their impact on functional status (Nalbandian et al., 2021; Tran et al., 2021). Assessment of functional limitations is needed in COVID-19 survivors to estimate the long-term burden of this disease. For this purpose, a simple and practical tool to monitor the course of symptoms and the impact of the disease on the functional status of patients is the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) scale, which considers the symptoms, pain, and emotional aspects of limitations functional characteristics of the individual (Klok et al., 2020). Thus, the aim of this study was to build prediction models for physical function in COVID-19 survivors, considering demographic and anthropometric data, clinical findings, lung function, and muscle strength.

METHODS

Patients

Between October 2020 and March 2021, a cross-sectional study was carried out with 201 COVID-19 survivors (out of 215 eligible) aged ≥ 18 years at the Piquet Carneiro Polyclinic, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. The study included patients with persistence of symptoms or development of sequelae beyond 12 weeks from the onset of acute symptoms of COVID-19, which is also known as post-COVID-19 syndrome (National Institute for Health and Care Excellence, 2020). Patients without a previous

diagnosis of COVID-19 confirmed by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), those with previous locomotor impairment, and those who were unable to perform acceptable manoeuvres in spirometry were excluded.

The project was approved by the National Research Ethics Commission of Brazil under the number CAAE-30135320.0.0000.5259 and was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent.

Measurements

The PCFS scale [available from <https://osf.io/qgpdv/> (CC-BY 4.0)] was applied following the instructions provided in the primary source. Briefly, participants were asked about their average status in the previous week regarding symptoms (e.g., dyspnea, pain, fatigue, muscle weakness, memory loss, depression, and anxiety). The meanings of each of the PCFS scale scores are as follows: grade 0 (no functional limitations); grade 1 (negligible functional limitations); grade 2 (slight functional limitations); grade 3 (moderate functional limitations); and grade 4 (severe functional limitations) (Klok et al., 2020).

To assess general fatigue, we used the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale, which has 13 questions and a scale ranging from 0 to 4 in which higher scores represent lower fatigue. Its score ranges from 0 to 52. The FACIT-F is a specific fatigue assessment scale that has a good representation of the individual's condition and is considered an easy-to-apply instrument (Mosher & Duhamel, 2012; Lima et al., 2019a).

Handgrip strength (HGS) was measured in kilograms using a digital handheld dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea) following the standard of the American Society of Hand Therapists (Crosby et al. 1994). HGS was evaluated with the participants seated in an armless chair, with 90° elbow flexion, forearms in a neutral position, and wrist

extension from 0 to 30°. Maximum strength was assessed after a sustained 3 s contraction in the dominant hand. The highest value of three attempts with 1-min intervals was considered for analysis.

The spirometric test was performed in Vitatrace VT 130 SL equipment (Codax Ltda, Rio de Janeiro, Brazil) using the recommendation of the American Thoracic Society/European Respiratory Society (Miller et al., 2005). The reference values were obtained through national predicted equations (Pereira et al., 2007), and the results were expressed as values as percentages of predicted values. Obstructive disorder was defined by a forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity (FEV_1/FVC) <70%, while restrictive disorder was diagnosed by an FVC <80% predicted in the absence of reduced expiratory flows (Miller et al., 2005).

Data analysis

Data were tabulated using Excel (Microsoft, Waterloo, USA) and exported for analysis using JASP version 0.14.1 (Department of Psychological Methods, University of Amsterdam, Netherlands). Descriptive analysis was summarized as the mean (SD) or absolute frequency (%) for continuous and categorical variables, respectively. Normality of distribution was verified with the Shapiro-Wilk univariate test; variables not following a normal distribution (age, body mass index-BMI, FEV_1 , HGS, FACIT-F score) were not log-transformed. Participants grouped by PCFS score were compared using univariate independent analysis of variance (ANOVA). Univariate correlation analysis was performed using the Pearson correlation coefficient between the PCFS and each outcome (age, BMI, FEV_1 , HGS, FACIT-F score, sex [male = 1, female = 0], previous hospitalization [yes = 1, no = 0]). We considered a correlation coefficient ≤ 0.29 weak, between 0.30 and 0.49 moderate, and ≥ 0.50 strong (Cohen et al., 2002). Multivariable linear regression was applied to

investigate whether age, sex, BMI, FEV₁, HGS, and FACIT-F score are predictors of the PCFS score; a null model including sex, age, and BMI was initially tested, and other variables were entered into the model using a forward method. Statistical evidence of significance was set at $P < 0.05$ (two-tailed).

RESULTS

Among the 215 patients who were evaluated for inclusion in the study, 14 were excluded for the following reasons: COVID-19 diagnosis without confirmation by RT-PCR ($n = 8$); presence of any previous locomotor disability ($n = 4$); and failure to perform the pulmonary function test ($n = 2$). In the studied sample, 119 (59%) were women, and 82 (41%) were men. The mean values for age and BMI were 55 ± 13 years and 29.5 ± 6.5 kg/m², respectively. The most common comorbidity was hypertension ($n = 94$, 47%), followed by diabetes mellitus ($n = 57$, 28%), heart disease ($n = 21$, 10%), chronic obstructive pulmonary disease ($n = 20$, 10%), and asthma ($n = 12$, 6%). Forty-eight (24%) participants reported practising some type of physical activity before the acute SARS-CoV-2 infection. Ninety-three patients (46%) had a history of hospitalization for COVID-19 [mean length of stay of 18.3 ± 16.5 days], of which 40 (20%) were also admitted to an ICU, and 14 (7%) required mechanical ventilation. The mean time from onset of acute COVID-19 symptoms and assessments was 89 ± 12 days. On spirometry tests, normal examination, restrictive disorder, and obstructive disorder were diagnosed in 117 (58.2%), 55 (27.4%), and 29 (14.4%) participants, respectively. Demographic data, clinical variables, and PCFS scale, FACIT-F, HGS, and spirometry test results are shown in Table 1.

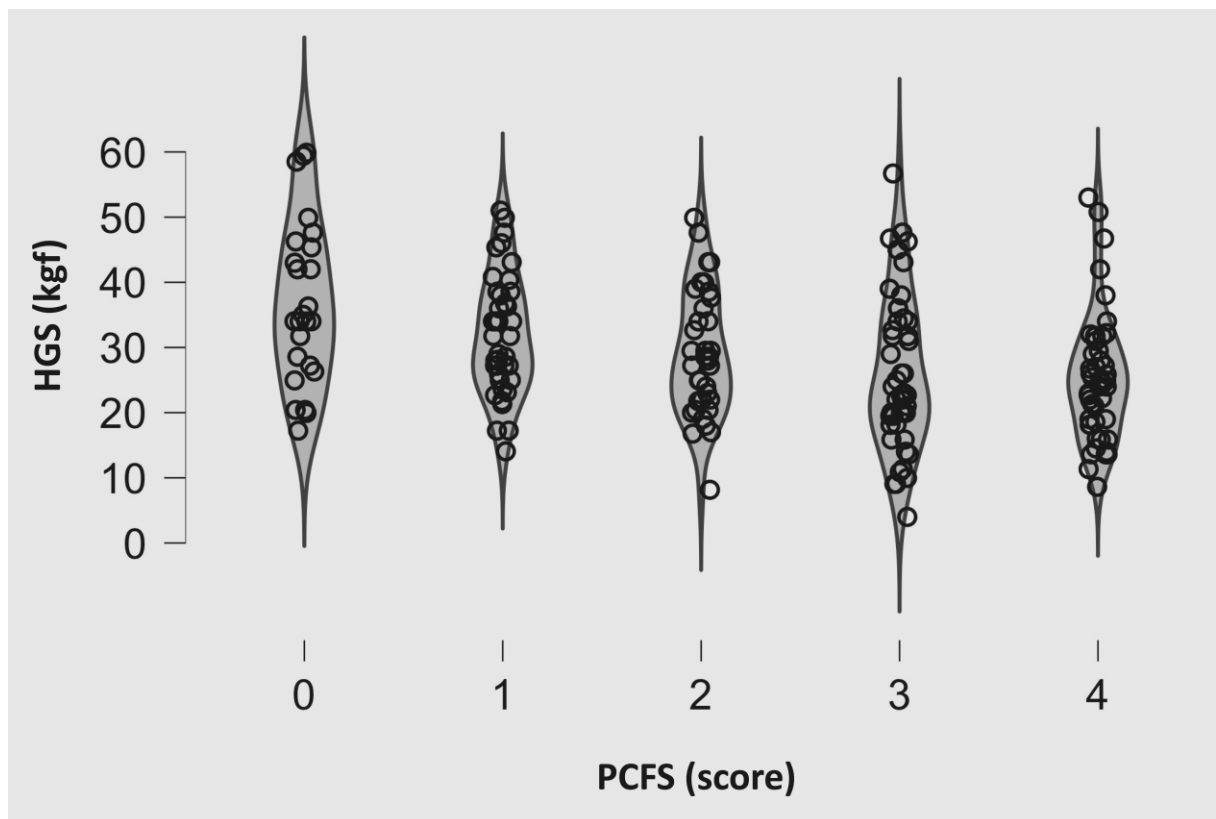
Table 1. Anthropometry data, clinical variables, handgrip strength, and pulmonary function in the studied sample ($n = 201$).

Variable	Values
Anthropometry	
Age (years)	55 ± 13
Female sex (%)	119 (59.2%)
Weight (kg)	80.9 ± 18.5
Height (m)	1.66 ± 0.1
BMI (kg/m^2)	29.5 ± 6.5
Symptoms at the time of evaluation	
General fatigue	101 (50.2%)
Dyspnea	65 (32.3%)
Joint pain	61 (30.3%)
Cough	49 (24.4%)
Loss of taste/smell	45 (22.4%)
Chest pain	36 (17.9%)
Headache	15 (7.46%)
FACIT-F	30.3 ± 12.2
HGS (kgf)	28.8 ± 11
Lung function	
FVC (% predicted)	86.4 ± 17.1
FEV ₁ (% predicted)	86.3 ± 19.1
FEV ₁ /FVC (%)	80.2 ± 8.90

The values shown are mean $\pm$ SD or number (%). BMI, body mass index (kg/m^2); PCFS, Post-COVID-19 Functional Status; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness

Therapy-Fatigue; HGS, handgrip strength; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second.

When patients were distributed in relation to the PCFS scale, the number of participants classified on the scale 0 (none), 1 (negligible), 2 (slight), 3 (moderate), and 4 (severe) was 25 (12%), 40 (20%), 39 (19%), 49 (24%), and 48 (24%), respectively. The analysis of covariance and chi-squared test of the study outcomes (age, sex, BMI, previous hospitalization, FACIT-F, HGS, and FEV₁) among the PCFS grades are shown in Table 2. Figure 1 shows a descriptive analysis of the FACIT-F score and HGS per grade of PCFS score.



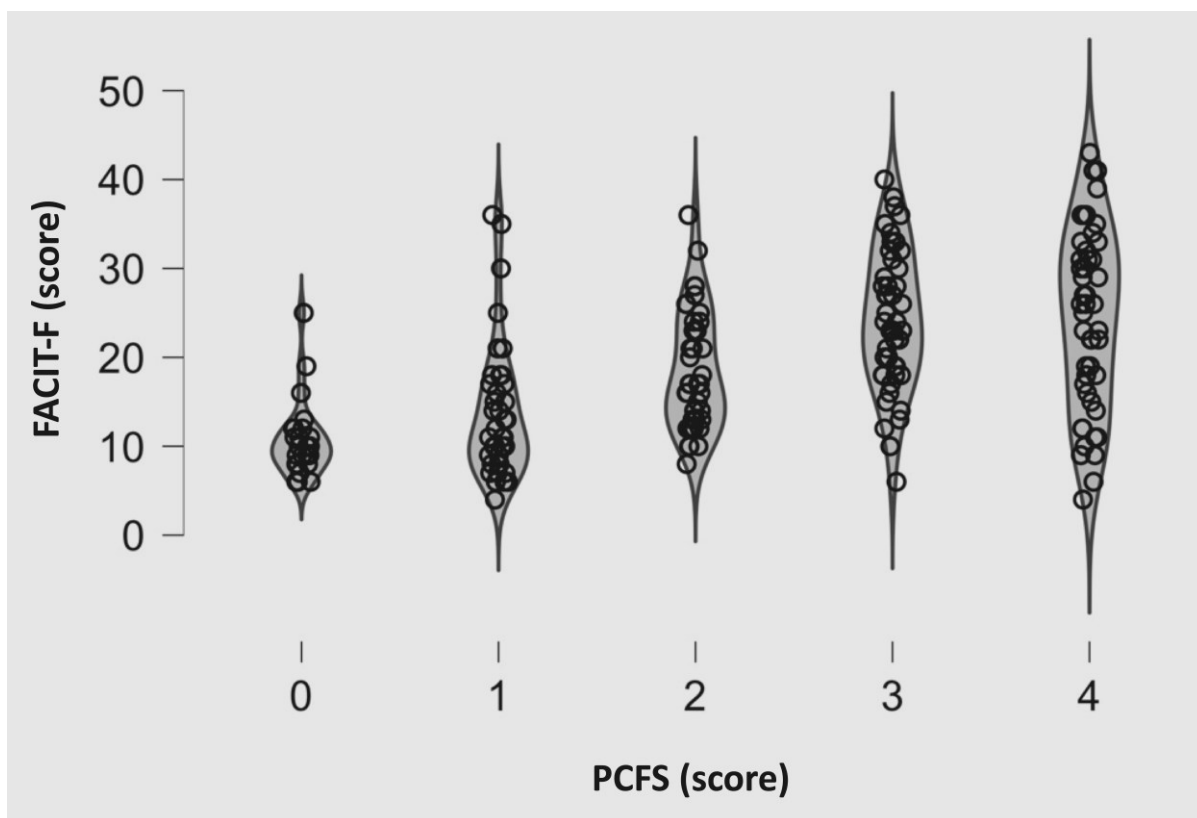


Fig. 1. Violin plot for descriptive analysis of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) score (**A**) and handgrip strength (HGS) (**B**) per grade of Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) score.

Table 2. Analysis of covariance and chi-squared test of the study outcomes among the Post-COVID-19 Functional Status grades.

Variables	Grouped by grade of functional limitations as per PCFS scale					<i>P</i> -value
	0 (none)	1 (negligible)	2 (slight)	3 (moderate)	4 (severe)	
Participants	25 (12%)	40 (20%)	39 (19%)	49 (24%)	48 (24%)	-
Age (years)	54 ± 13	53 ± 12	55 ± 10	58 ± 14	57 ± 14	0.424 ^A
Female sex (%)	6 (3%)	25 (13%)	25 (13%)	36 (18%)*	27 (13%)	0.001^B
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 3.4	29.1 ± 6.9	30.0 ± 6.7	30.9 ± 6.4	30.0 ± 7.1	0.074 ^A
Previous hospitalization (%)	10 (5%)	11 (6%)	17 (9%)	23 (11%)*	32 (16%)*	0.007^B
FACIT-F (score)	38.1 ± 14.2	36.6 ± 12.4	31.2 ± 9.5*	25.8 ± 9.2*	24.7 ± 11.0*	< 0.001^A
HGS (kgf)	36.7 ± 12.5	31.9 ± 9.2	29.1 ± 9.5*	25.9 ± 11.7*	25.2 ± 9.7*	< 0.001^A
FEV ₁ (% predicted)	89.7 ± 13.5	93.0 ± 17.9	85.7 ± 12.5*	78.3 ± 21.3*	88.3 ± 21.5	0.006^A

The values shown are mean ± SD or number (%). Bold type indicates significant differences. PCFS, Post-COVID-19 Functional Status; BMI, body mass index (kg/m²); FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HGS, handgrip strength; FEV₁, forced expiratory volume in one second. ^A: analysis of variance; ^B: chi-squared test. *Statistical evidence of significance ($P < 0.05$) as compared to PCFS grade 0.

In relation to univariate correlation analysis, we observed that the PCFS score was correlated with the FACIT-F score ($r = -0.424$, 95% CI = $[-0.532; -0.303]$, $P < 0.001$), HGS ($r = -0.339$, 95% CI = $[-0.456; -0.210]$, $P < 0.001$), previous hospitalization ($r = 0.226$, 95% CI = $[0.090; 0.353]$, $P = 0.001$), BMI ($r = 0.163$, 95% CI = $[0.025; 0.295]$, $P = 0.021$), and sex ($r = -0.153$, 95% CI = $[-0.286; -0.015]$, $P = 0.030$). Age ($r = 0.123$, 95% CI = $[-0.016; 0.257]$, $P = 0.083$) and FEV₁ ($r = -0.123$, 95% CI = $[-0.258; 0.017]$, $P = 0.085$) were not significantly correlated with the PFCS score.

Table 3 shows the various regression models analysed for the determination of physical function in COVID-19 survivors (final model). The overall performance of the null model (including age, sex, and BMI) was significantly improved with the inclusion of FACIT-F and HGS (adjusted R² values of 0.209 and 0.275, respectively; all $P < 0.001$). The final model, including age, sex, BMI, FACIT-F, HGS, and previous hospitalization, showed a higher goodness-of-fit and prediction performance (adjusted R² value: 0.312; root mean squared error: 1.147). In this final model, the regression coefficient was 0.559 (correlation considered to be moderate to good).

Table 3. Linear regression models based on the variables that correlated with the Post-COVID-19 Functional Status scale.

Variables*	R	R ²	Adjusted R ²	Unstandardized β (CI 95%)	T	F	P-value	RMSE
Null model	0.226	0.051	0.036			3.416	0.018	1.337
Intercept				0.890 (-0.358–2.137)	1.407		0.161	
Age				0.015 (-0.002–0.029)	1.941		0.054	
Sex				-0.320 (-0.725–0.084)	-1.563		0.120	
BMI				0.023 (-0.007–0.054)	1.510		0.133	
Model #1 (FACIT-F)	0.457	0.209	0.193			12.562	<0.001	1.224
Intercept				2.411 (1.170–3.652)	3.832		<0.001	
Age				0.013 (-0.001–0.027)	1.881		0.062	
Sex				-0.203 (-0.575–0.169)	-1.076		0.283	
BMI				0.019 (-0.009–0.047)	1.356		0.177	
FACIT-F				-0.045 (-0.059– -0.030)	-6.166		<0.001	
Model #2 (HGS)	0.524	0.275	0.256			14.320	<0.001	1.175
Intercept				3.746 (2.395–5.098)	5.469		<0.001	
Age				0.001 (-0.014–0.015)	0.093		0.926	

Sex				0.463 (-0.015–0.942)	1.912	0.057	
BMI				0.028 (0.001–0.055)	2.018	0.045	
FACIT-F				-0.041 (-0.055– -0.027)	-5.867	<0.001	
HGS				-0.044 (-0.065– -0.023)	-4.135	<0.001	
Model #3 (Hospitalization)	0.559	0.312	0.290		14.229	<0.001	1.147
Intercept				3.546 (2.221–4.871)	5.279	<0.001	
Age				-0.002 (-0.016–0.012)	-0.242	0.809	
Sex				0.250 (-0.235–0.735)	1.016	0.311	
BMI				0.026 (-0.002–0.053)	1.952	0.052	
FACIT-F				-0.039 (-0.035– -0.026)	-5.750	<0.001	
HGS				-0.039 (-0.060– -0.018)	-3.673	<0.001	
Hospitalization				0.526 (0.216–0.908)	3.204	0.002	

R, regression coefficient; R^2 , determination coefficient; RMSE, root mean square error; BMI, body mass index (kg/m^2); FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HGS, handgrip strength. *Forced expiratory volume in one second was considered but not included.

DISCUSSION

Although the extent of infection, inflammatory response, and physiological reserve are important determinants of clinical consequences during the initial phase, the causes that may be associated with reduced functionality in post-COVID-19 syndrome have not been previously investigated. In this sense, knowledge of the contributors to low physical functioning in post-COVID-19 syndrome is essential, especially so that management can be better targeted at risk populations. In the present study, the main findings were that the worse the general fatigue and HGS in patients with post-COVID-19 syndrome, the more deteriorated their physical function. Furthermore, the need for prior hospitalization during the acute phase of the disease negatively impacts subsequent physical function. Based on these findings, we were able to design a prediction model for the PCFS scale in COVID-19 survivors that considers age, sex, BMI, FACIT-F, previous hospitalization, and HGS.

The tropism of SARS-CoV-2 by different cells suggests that its high toxicity plays a central role in causing multisystem damage, including dysregulated immune response, endothelial damage, and thromboembolic phenomena (Raman et al., 2020). Consequently, rehabilitative strategies must be at the forefront of care for the population affected by COVID-19, with routine assessment of physical functioning (Barker-Davies et al., 2020). In this sense, the PCFS is an ordinal scale assessing the full range of functional limitations to capture the heterogeneity of post-COVID-19 consequences (Klok et al., 2020). In the present study, almost half of our patients (48.3%) were classified as having moderate/severe limitations. Using the PCFS scale in non-hospitalized patients 3 months after symptom onset, Machado et al. (2021) demonstrated that most of them (85%) reported mild/moderate functional limitations. Evaluating 183 patients 6 months post-acute SARS-CoV-2 infection (all with a history of previous hospitalization), Taboada et al. (2020) observed a decrease in the functional status measured by the PCFS scale in only 87 (47.5%) of them. These results

indicate that, in addition to being an easy-to-use instrument, the PCFS scale is quite sensitive to a variety of conditions, including the type of sample and time after acute infection. This tool can be used to identify patients with more intense symptoms related to reduced QoL and impaired daily activities and, therefore, greater need for rehabilitation (Machado et al., 2021).

In the present study, general fatigue was reported in approximately half of the sample, which is in line with the study by Raman et al. (2020), who described general fatigue in 55% of COVID-19 survivors at 2-3 months of disease onset. The prevalence rates of general fatigue in post-COVID-19 syndrome have varied widely, ranging from 34.8% to 60% of cases depending on several factors, including the period of assessment after acute infection and the forms of measurement (Nalbandian et al., 2021). In addition to showing a strong correlation with the PCFS scale, general fatigue was one of the main determinants of our final prediction model for physical function in COVID-19 survivors. In fact, general fatigue is one of the biggest contributors to the low exercise tolerance observed in this population (whether assessed by maximal or submaximal exercise), in addition to being associated with serum markers of inflammation and acute illness severity (Raman et al., 2020). In addition to its impact on physical function, there is a significant burden of general fatigue in post-COVID-19 syndrome that is also associated with a high degree of anxiety and difficulty performing activities of daily living (Townsend et al., 2021).

After binding to ACE2 and invading muscle cells, the SARS-CoV-2 virus can cause a cytokine storm with markedly elevated levels of interleukin-1, interleukin-6, and tumour necrosis factor (De Giorgio et al., 2020; Tuzun et al., 2021). Taken together, this increases vascular permeability, oedema, and widespread inflammation and, therefore, can lead to significant muscle damage (De Giorgio et al., 2020). Thus, skeletal muscle is one of the target organs of COVID-19 and, consequently, can suffer damage beyond acute SARS-CoV-2 infection. In our sample, the mean value of HGS was 28.8 ± 11 kgf, which was well below

that described in healthy Brazilian adults (38.0 ± 10.7 kgf) (Neves et al., 2017). Furthermore, low HGS—a simple, non-invasive, low-cost measure that is considered a good predictor of morbidity and mortality (Lima et al., 2019b)—showed a moderate correlation with the PCFS scale and was a strong contributor to worse performance in the current study. The high prevalence of impaired skeletal muscle strength and physical performance in patients with post-COVID-19 syndrome without prior locomotor impairment suggests the need to implement rehabilitation programmes soon after hospital discharge (Paneroni et al., 2020).

In the present study, the prior need for hospitalization was associated with a worse PCFS scale and is one of the contributors to our exploratory model for physical function. This is not surprising, as subjects discharged from the hospital after acute COVID-19 show high rates of multiple organ dysfunction (particularly respiratory and cardiometabolic) compared with the expected risk in the general population (Ayoubkhani et al., 2021). In line with our results, Taboada et al. (2020) found that age and length of stay were associated with a higher risk of functional limitations (PCFS grade 2-4) 6 months after acute COVID-19. Another study showed that 69% of patients surviving COVID-19 after hospitalization in the ICU had muscle weakness in the limbs, which was associated with the number of days in the prone position, the use of catecholamines, and the number of days undergoing mechanical ventilation (Medrinal et al., 2021). Notably, lung function did not negatively impact the physical function of our patients, and FEV₁ was not correlated with the PCFS score. One possible explanation for these findings is that, overall, our sample had relatively preserved lung function 12 weeks post-COVID-19, as highlighted by the mean values of spirometry parameters within normal limits (% predicted).

Our study has some limitations. First, this study is cross-sectional, and therefore, a cause-effect relationship cannot be established. Second, we do not have data prior to COVID-19 illness which could be used to determine the impact of SARS-CoV-2 infection in the

evaluated sample. Third, some objective measures that could be related to functional status (e.g., the measurement of functional capacity) could increase our model's prediction; however, the fact that the PCFS scale is easily used is a great advantage that potentially facilitates its widespread implementation. Despite its limitations, this study reinforces the need for routine assessment of physical function in patients surviving COVID-19, as they are excellent candidates for a comprehensive physical reconditioning programme due to the treatable physical and emotional characteristics of the disease.

CONCLUSION

Using the PCFS scale, we investigated the contributors to worse physical function in patients with post-COVID-19 syndrome without prior locomotor impairment. Our results indicate that in patients with post-COVID-19 syndrome, the worse their general fatigue and HGS, the more impaired their physical function. Furthermore, a history of prior hospitalization for COVID-19 causes subsequent worse physical function. Based on these results, we propose a predictive model for the PCFS scale in patients surviving COVID-19 that considers age, sex, BMI, FACIT-F, previous hospitalization, and HGS. Because of the importance of assessing physical function in this patient population, the PCFS scale can be a useful tool for clinical assessment and design of rehabilitation strategies.

Conflict of interest statement

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article. No funding for research has been used.

Acknowledgements

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [grant numbers #407138/2018-8 and #302215/2019-0], Brazil, the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro [grant numbers #E-26/202.679/2018 and #E-26/010.002124/2019], Brazil, and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior [Finance Code 001], Brazil.

REFERENCES

- Ayoubkhani, D., Khunti, K., Nafilyan, V., Maddox, T., Humberstone, B., Diamond, I., et al., 2021. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 372: n693.
- Barker-Davies, R.M., O'Sullivan, O., Senaratne, K.P.P., Baker, P., Cranley, M., Dharm-Datta, S., et al., 2020. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 54 (16): 949–959.
- Belli, S., Balbi, B., Prince, I., Cattaneo, D., Masocco, F., Zaccaria, S., et al., 2020. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur. Respir. J.* 56 (4): 2002096.
- Cipollaro, L., Giordano, L., Padulo, J., Oliva, F., Maffulli, N., 2020. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J. Orthop. Surg. Res.* 15 (1): 178.
- Cohen, J., Cohen, P., West, S.G., Aiken, L.S., 2002. *Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioural Sciences*, 3rd edition. ImprintRoutledge, New York.
- Crosby, C.A., Wehbe, M.A., Mawr, B., 1994. Hand strength: normative values. *J. Hand. Surg. Am.* 19 (4): 665–670.
- De Giorgio, M.R., Di Noia, S., Morciano, C., Conte, D., 2020. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol.* 39 (4): 307–312.

- Ferrandi, P.F., Always, S.E., Mohamed, J.S., 2020. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J. Appl. Physiol.* 129 (4): 864–867.
- Klok, F.A., Boon, G.J.A.M., Barco, S., Endres, M., Geelhoed, J.J.M., Knauss, S., 2020. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur. Respir. J.* 56 (1): 2001494.
- Lima, T.R.L., Kasuki, L., Gadelha, M., Lopes, A.J., 2019a. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine* 66 (2): 301–309.
- Lima, T.R.L., Almeida, V.P., Ferreira, A.S., Guimarães, F.S., Lopes, A.J., 2019b. Handgrip strength and pulmonary disease in the elderly: what is the link? *Aging Dis.* 10 (5): 1109–1129.
- Machado, F.V.C., Meys, R., Delbressine, J.M., Vaes, A.W., Goërtz, Y.M.J., van Herc, M. et al., 2021. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual. Life Outcomes* 19 (1): 40.
- Medrinal, C., Prieur, C., Bonnevie, T., Gravier, F. E., Mayard, D., Desmalles, E., et al., 2021. Muscle weakness, functional capacities and recovery for COVID-19 ICU survivors. *BMC Anesthesiol.* 21 (1): 64.
- Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., et al., 2005. Standardization of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26 (2): 319–338.
- Mosher, C.E., Duhamel, K.N. 2012. An examination of distress, sleep, and fatigue in metastatic breast cancer patients. *Psychooncology* 21 (1): 100–107.
- National Institute for Health and Care Excellence, 2020. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M.V., McGroder, C., Stevens, J.S., et al., 2021. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 27 (4): 601–615.
- Neves, R.S., Lopes, A.J., Menezes, S.L.S., Lima, T.R.L., Ferreira, A.S., Guimarães, F.S., 2017. Hand grip strength in healthy young and older Brazilian adults: development of a linear prediction model using simple anthropometric variables. *Kinesiology* 49 (2): 208–216.
- Paneroni, M., Simonelli, C., Saleri, M., Bertacchini, L., Venturelli, M., Troosters, T., et al., 2021. Muscle strength and physical performance in patients without previous disabilities recovering from COVID-19 pneumonia. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 100 (2): 105–109.
- Pereira, C.A.C., Sato, T., Rodrigues, S.C., 2007. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 33 (4): 397–406.
- Perrin, R., Riste, L., Hann, M., Walther, A., Mukherjee, A., Heald, A., 2020. Into the looking glass: post-viral syndrome post COVID-19. *Med. Hypotheses* 144: 110055.
- Raman, B., Cassar, M.P., Tunnicliffe, E.M., Filippini, N., Griffanti, L., Alfaro-Almagro, F., et al., 2020. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 31: 100683.
- Shah, A.S., Wong, A.W., Hague, C.J., Murphy, D.T., Johnston, J.C., Ryerson, C.J., et al., 2020. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308.
- Taboada, M., Cariñena, A., Moreno, E., Rodríguez, N., Domínguez, M.J., Casal, A. et al., 2021. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J. Infect.* 82 (4): e31–e33.

- Townsend, L., Moloney, D., Finucane, C., McCarthy, K., Bergin, C., Bannan, C. et al., 2021. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. PLoS One 16 (2): e0247280.
- Tran, V.T., Riveros, C., Cleprier, B., Desvarieux, M., Collet, C., Yordanov, Y., et al., 2021. Development and validation of the long covid symptom and impact tools, a set of patient-reported instruments constructed from patients' lived experience. Clin. Infect. [Epub ahead of print]
- Tuzun, S, Keles, A., Okutan, D., Yildiran, Y., Palamar, D., 2021. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 57 (4): 653–662.
- Zhao, Y.M., Shang, Y.M., Song, W.B., Li, Q.Q., Xie, H., Xu, Q.F., et al., 2020. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinicalMedicine 25: 100463.

3.2. Artigo #2

3.2.1. Metadados do artigo #2

Journal:	Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation
Two-year Impact Factor (YEAR)³:	1,456
Classificação Qualis (ANO)⁴:	A3
Publicado em:	13/09/2022

3.2.2. Contribuição dos autores do artigo #2 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*²

Iniciais dos autores, em ordem:	JEAV	TTM	LBM	MSC	ATAG	AJL
Concepção	X		X	X	X	X
Métodos	X		X	X	X	X
Programação	X					X
Validação	X					X
Análise formal	X					X
Investigação	X		X	X	X	X
Recursos	X					X
Manejo dos dados	X					X
Redação do rascunho	X	X	X	X	X	X
Revisão e edição	X	X	X	X	X	X
Visualização	X	X	X	X	X	X
Supervisão	X					X
Administração do projeto						X
Obtenção de financiamento						X

**ASSESSMENT OF SHORT- AND LONG-TERM QUALITY OF LIFE IN PATIENTS
WITH POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME AND ITS ASSOCIATION WITH
FUNCTIONALITY**

Running head: Quality of life in post-COVID syndrome

João Eduardo de Azevedo Vieira

*Rehabilitation Sciences Post-Graduation Programme, Augusto Motta University Centre
(UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil*

E-mail: joao.vieira@souunisiam.com.br

Thiago Thomaz Mafort

*Post-Graduation Programme in Medical Sciences, School of Medical Sciences, State
University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil*

*Department of Pulmonology, Piquet Carneiro Polyclinic, State University of Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, Brazil*

E-mail: tmafort@gmail.com

Laura Braga Monnerat

*Department of Pulmonology, Piquet Carneiro Polyclinic, State University of Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, Brazil*

E-mail: lbmonnerat@hotmail.com

Mariana Soares da Cal

Department of Pulmonology, Piquet Carneiro Policlinic, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

E-mail: marianaadacal@yahoo.com.br

Angelo Thomaz Abalada Ghetti

Department of Pulmonology, Piquet Carneiro Policlinic, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

E-mail: angeloabghetti@gmail.com

Agnaldo José Lopes

Rehabilitation Sciences Post-Graduation Programme, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

Post-Graduation Programme in Medical Sciences, School of Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

Department of Pulmonology, Piquet Carneiro Policlinic, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

*** Address for correspondence:** Agnaldo J. Lopes, Rehabilitation Sciences Post-graduation Programme, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil. Tel. and Fax: +55 2121 2576 2030; E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: Although the number of new cases of COVID-19 has been drastically reduced worldwide, patients who demonstrate long-term symptoms need more attention from health systems, as these symptoms can negatively affect quality of life (QoL).

OBJECTIVES: To evaluate QoL at 3, 6, 9 and 12 months in patients with post-acute COVID-19 syndrome (PACS) and, secondarily, to evaluate its association with physical function, muscle function and lung function.

METHODS: This observational and longitudinal study evaluated patients with persistent symptoms or the development of sequelae after the acute phase of the disease. Participants submitted to the following evaluations: Short Form-36 (SF-36); handgrip strength (HGS); Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale; and spirometry.

RESULTS: Among the 350 participants who were evaluated in the third month (T1), 74.6%, 61.4% and 45.4% reported general fatigue, dyspnea and cough, respectively. In the sixth month (T2), 111 participants continued to demonstrate PACS; in the comparisons between T1 and T2, there were significant increases in FACIT-F, pulmonary function and several SF-36 domains. At the ninth month (T3), 46 participants continued to demonstrate PACS; in the comparisons between T2 and T3, there was a significant increase only in the social functioning domain of the SF-36. In the twelfth month, 32 participants continued to demonstrate with PACS; in the comparisons between T2 and T3, there was an increase only in some SF-36 domains. When the absolute deltas between T1, T2, T3 and T4 were evaluated, significant correlations were observed between the SF-36 domains with FACIT-F, HGS and pulmonary function.

CONCLUSIONS: In patients with PACS, there was a progressive improvement in QoL, general fatigue and pulmonary function during the 12 months of follow-up, with this

improvement being more pronounced in the first 6 months. There was a relationship between QoL and functionality in these patients.

Keywords: COVID-19; quality of life; general fatigue; lung function

1. Introduction

According to the World Health Organization (WHO), viral diseases continue to emerge and represent a serious public health problem. More recently, we experienced the COVID-19 pandemic, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [1]. Among the most severe clinical manifestations of acute disease are severe pneumonia, sepsis and septic shock. However, COVID-19 has much greater consequences than generating an acute disease and may cause long-term symptoms or even permanent sequelae that can significantly impact the quality of life (QoL) [2,3].

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, an increasing number of studies has focused on the rapid diagnosis, development and redirection of new therapies. However, despite the increasing number of recovered patients, there is growing concern regarding sequelae after a diagnosis of COVID-19. A significant unknown is why certain individuals experience a complete recovery while others continue to suffer specific long-term symptoms [4]. The evaluation of functional limitations is necessary in COVID-19 survivors to estimate the long-term burden of the disease. In patients with post-acute COVID-19 syndrome (PACS), the worse their overall fatigue and handgrip strength (HGS) is, the more impaired their physical function [5]. In addition, a history of previous hospitalization for COVID-19 can cause subsequent worsening of physical function. Although it is believed that the vast majority of patients recover from their functional limitations, muscle involvement in COVID-

19 can be problematic, producing myalgia and muscle weakness with the potential to further deteriorate QoL [6].

The persistence of respiratory symptoms is common among the sequelae of COVID-19, which is multifactorial in nature [4]. As widely observed in several studies, pulmonary function in patients with PACS is significantly lower than that in the general population [7-10]. Over time, patients usually improve or recover their pulmonary function, although some may retain severe respiratory limitations [2,4,8]. There is evidence that SARS-CoV-2 can deteriorate lung function, impair physical function and significantly reduce QoL [7,9,10].

Several studies have evaluated the QoL of patients with PACS in the short- and medium-term, although they have not focused on the long-term changes and the impact of abnormalities on QoL [11-15]. Understanding how individuals affected with PACS react to physical, muscular and respiratory dysfunction over time will allow tracing the development profile of PACS for these abnormalities. With this, it will be possible to identify how such limitations will affect the QoL of these subjects and to promote preventive monitoring of these patients to prevent the development of significant changes in physical, muscle and respiratory functions, and to help rehabilitate these dysfunctions. Therefore, this study aimed to evaluate QoL at 3, 6, 9 and 12 months in patients with PACS and, secondarily, to evaluate its association with physical, muscle and lung function.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

From October 2020 to July 2022, an observational and longitudinal study was conducted with 350 survivors of COVID-19 (of 315 eligible) aged ≥ 18 years treated at the Piquet Carneiro Polyclinic, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. The study included patients with persistent symptoms or development of sequelae at least 12

weeks after the onset of acute symptoms of COVID-19, characterizing PACS [16]. Patients without a previous diagnosis of COVID-19 confirmed by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and those who were unable to perform acceptable manoeuvres in spirometry were excluded.

In addition to the assessment in the third month (T1), these participants were subsequently evaluated in case of persistent symptoms (diagnosis of PACS) in the sixth month (T2), ninth month (T3) and twelfth month (T4). Patient appointments were confirmed the day before with a phone call.

The project was approved by the Brazilian National Research Ethics Committee under number CAAE-30135320.0.0000.5259 and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants signed an informed consent form.

2.2. Instruments and measurements

2.2.1. Short Form-36 (SF-36)

The SF-36 is a multidimensional instrument with questions grouped into two major components (physical and mental) that allow measurement of the health state transition. Scores can vary between 0 and 100, and higher values indicate better QoL. The 36 questions that make up the SF-36 are grouped into 8 domains, as follows: physical functioning, physical role limitations, bodily pain, general health perceptions, vitality, social functioning, emotional role limitations, and mental health [17].

2.2.2 Handgrip strength

Handgrip strength (HGS) evaluates the static forces compressing around the dynamometer and is a practical, fast and viable tool for the study of vitality and physical fitness. A digital handheld dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea) was used for

its evaluation. Participants were instructed to sit with neutral shoulders, elbows bent at 90° and neutral forearms and wrists. Then, they were instructed to perform a maximum contraction for 3 seconds in each test. Three measurements with intervals of 30 seconds were performed. The highest value was considered for analysis [18].

2.2.3. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale

The FACIT-F scale is a specific fatigue assessment scale that has good representativeness of the individual's condition and is considered an easy-to-apply instrument. The FACIT-F scale is a 13-item scale that aims to evaluate the overall fatigue of the individual correlated with his or her daily activities. These items provide a score ranging from 0 to 52. The lower the score is, the lower the fatigue index [19,20].

2.3.4. Spirometry

Spirometry was performed on a Vitatrace VT 130 SL device (Codax Ltda, Rio de Janeiro, Brazil) following the recommendation of the American Thoracic Society/European Respiratory Society [21]. The following variables were evaluated: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1) and the ratio FEV_1/FVC . The reference values were obtained using national prediction equations [22], and the results were expressed as values in percentages of the predicted value.

2.3. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 26.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). To verify the homogeneity of the sample, the Shapiro–Wilk test was used. The results are expressed as the median (interquartile range) for numerical data and as the frequency and percentage for categorical data. In the longitudinal analysis, the

comparison of physical function, pulmonary function and QoL parameters over time (T1, T2, T3 and T4) was performed by the Wilcoxon signed-rank test. The correlation between the absolute deltas of the SF-36 domains and the parameters of physical function and pulmonary function was analysed using the Spearman correlation coefficient. The significance level adopted was 5%.

3. Results

Among the 365 patients who were evaluated for inclusion in the study, 15 were excluded for the following reasons: diagnosis without confirmation by RT-PCR ($n = 10$) and failure to perform spirometry ($n = 5$). In the sample initially evaluated at T1, 214 (61.1%) were women, while the median age was 55.5 (45-64) years. The most frequent comorbidities were hypertension and diabetes, which were observed in 168 (48%) and 88 (25.1%) participants, respectively. One hundred forty-six (41.7%) participants reported previous hospitalization, while 76 (21.7%) were admitted to the intensive care unit. The median time between the onset of acute COVID-19 symptoms and the assessments was 96 (92–99) days. Two hundred sixty-one (74.6%), 215 (61.4%) and 159 (45.4%) participants reported general fatigue, dyspnea and cough, respectively. The anthropometric data, clinical variables, physical function and QoL at baseline (T1) are shown in Table 1.

Table 1

Anthropometry data, clinical variables, physical function, lung function and quality of life in the total sample ($n = 350$).

Variable	Values
Anthropometry	
Age (years)	55.5 (45–64)
Female sex (%)	214 (61.1%)
BMI (kg/m ²)	28.7 (25–33)
Symptoms at the time of initial evaluation	
General fatigue	261 (74.6%)
Dyspnea	215 (61.4%)
Cough	159 (45.4%)
Others	243 (69.4%)
Comorbidities	
Hypertension	168 (48%)
Diabetes	88 (25.1%)
Heart disease	30 (8.6%)
Asthma	30 (8.6%)
COPD	22 (6.3%)
Physical function	
HGS (kgf)	27.2 (21–36)
FACIT-F (points)	32 (21–41)
Spirometry	
FVC (% predicted)	85.7 (75–96)
FEV ₁ (% predicted)	86.3 (75–97)
FEV ₁ /FVC (%)	81.9 (78–86)
SF-36 (points)	
Physical functioning	45 (25–65)
Physical role limitations	0 (0–50)
Bodily pain	41 (21–62)
General health perceptions	47 (32–62)
Vitality	40 (25–60)
Social functioning	50 (25–63)
Emotional role limitations	33.3 (0–67)
Mental health	60 (40–80)

The values shown are the median (interquartile range) or number (%).

List of abbreviations: BMI – body mass index, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, HGS – handgrip strength, FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FVC – forced vital capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in one second, SF-36 – Short Form-36

In the sixth month after COVID-19, 111 participants returned due to the permanence of symptoms, 29 (26.1%) with general fatigue, 26 (23.4%) with dyspnea and 21 (18.9%) with cough. Thus, 31.7% of the initial sample still met the criteria for the diagnosis of PACS. In the comparisons between T1 and T2 (Table 2), there were significant increases in FACIT-F ($p = 0.0001$), FVC ($p = 0.001$) and FEV₁ ($p = 0.006$), with no significant improvement in HGS. Regarding the SF-36, there was an increase in the following domains: physical functioning ($p = 0.003$), physical role limitations ($p = 0.001$), bodily pain ($p = 0.015$), vitality ($p = 0.0001$), social functioning ($p = 0.001$), emotional role limitations ($p = 0.028$), and mental health ($p = 0.020$).

In the ninth month after COVID-19, 46 participants returned due to continuing symptoms, with 9 (19.6%) experiencing general fatigue, 8 (17.4%) experiencing dyspnea and 4 (8.7%) experiencing cough. In the comparisons between T2 and T3 (Table 2), no significant increase was observed for HGS, FACIT-F or spirometric parameters. Regarding the SF-36, there was a significant increase only in the social functioning domain ($p = 0.019$).

Table 2

Longitudinal changes in physical function, lung function and quality of life over 12 months after COVID-19.

Variable	Comparison between the 3rd and 6th month (<i>n</i> = 111)			Comparison between the 6th and 9th month (<i>n</i> = 46)			Comparison between the 9th and 12th month (<i>n</i> = 32)		
	T1	T2	<i>P</i> -value	T2	T3	<i>P</i> -value	T3	T4	<i>P</i> -value
Physical function									
HGS (kgf)	25.9 (18.1–33)	25 (19–35.4)	0.081	28 (19–35.3)	26 (20–34)	0.33	27 (20–35.8)	27.5 (18.5–38.8)	0.99
FACIT-F (points)	28 (20–36)	32 (24–41.2)	0.0001	33 (25–42)	35.5 (21.8–43.3)	0.56	33.8 (21.3–43.8)	39 (24.8–42)	0.36
Spirometry									
FVC (% predicted)	80.2 (69.6–92.6)	84.2 (75.9–91.7)	0.001	83 (74.5–90.1)	85.3 (74.9–92.9)	0.17	86.8 (76.8–94.3)	84.4 (74.1–94.8)	0.55
FEV ₁ (% predicted)	82.8 (70.7–93.8)	84.9 (75.7–93.1)	0.006	83.2 (72.3–91.1)	83.2 (76.7–94.7)	0.30	82.2 (77.2–95)	83.2 (72.2–92.4)	0.13
FEV ₁ /FVC (%)	80.8 (75.1–85.3)	81.5 (74.6–85.3)	0.40	81.4 (74.9–85.9)	80.3 (76.7–85.3)	0.51	78.8 (76.1–84.1)	79.1 (74.2–84.3)	0.077
SF-36 (points)									
Physical functioning	35 (17.5–50)	40 (25–60)	0.003	40 (23.8–56.3)	45 (28.8–66.3)	0.14	42.5 (25–63.8)	45 (25–65)	0.66
Physical role limitations	0 (0–25)	25 (0–50)	0.001	25 (0–25)	25 (0–50)	0.31	30 (0–68.8)	35 (0–75)	0.42
Bodily pain	40 (20–62)	41 (31–63)	0.015	41 (31–72.5)	41 (31–54.5)	0.47	41 (31–59.3)	52 (31–54)	0.060
General health perceptions	40 (30–57)	47 (30–62)	0.29	50 (32–67)	45 (32–58.3)	0.21	40 (30.5–60.8)	52 (40–69.5)	0.003
Vitality	35 (25–50)	45 (30–60)	0.0001	45 (25–70)	50 (30–65)	0.68	55 (22.5–65)	62.5 (35–70)	0.037
Social functioning	50 (25–62.5)	50 (25–75)	0.001	50 (25–65.6)	56.3 (37.5–75)	0.019	56.3 (37.5–75)	75 (50–100)	0.022
Emotional role limitations	0 (0–66.7)	33.3 (0–83.4)	0.028	33.3 (0–66.7)	33.3 (0–66.7)	0.58	33.3 (0–33.3)	33.3 (0–91.7)	0.10
Mental health	56 (40–76)	60 (40–80)	0.020	62 (40–81)	64 (43–77)	0.72	66 (41–79)	74 (49–80)	0.048

The values shown are the median (interquartile range).

List of abbreviations: HGS – handgrip strength, FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FVC – forced vital capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in one second, SF-36 – Short Form-36, T1 – sample evaluated in the 3rd month, T2 – sample evaluated in the 6th month, T3 – sample evaluated in the 9th month, T4 – sample evaluated in the 12th month

In the twelfth month after COVID-19, 32 participants returned due to the continuing symptoms, 6 (18.8%) with general fatigue, 5 (15.6%) with dyspnea and 2 (6.2%) with cough. In the comparisons between T2 and T3 (Table 2), no significant increase was observed for HGS, FACIT-F or spirometric parameters. Regarding the SF-36, there was an increase in the following domains: general health perceptions ($p = 0.003$), vitality ($p = 0.037$), social functioning ($p = 0.022$), and mental health ($p = 0.048$).

Additionally, we evaluated the associations between changes in T1, T2, T3 and T4 (Tables 3, 4 and 5). When the absolute deltas between T1 and T2 were evaluated, we observed significant correlations between the FACIT-F and all domains of the SF-36 (except bodily pain) (*Fig. 1*). When the absolute deltas between T1 and T3 were evaluated, we observed significant correlations between FACIT-F and physical functioning, general health perceptions, vitality and mental health domains of SF-36. Significant correlations were observed between HGS and physical functioning, vitality and social functioning domains of SF-36. Additionally, significant correlations were observed between the FVC and the SF-36 social functioning domain. Finally, when the absolute deltas between T1 and T4 were evaluated, we observed significant correlations between the FACIT-F and the SF-36 physical functioning, physical role limitations, bodily pain, vitality and mental health domains. Significant correlations were observed between the HGS and the physical functioning, physical role limitations, general health perceptions, vitality and social functioning domains of the SF-36. Additionally, significant correlations were observed between the FVC and the SF-36 physical functioning and physical role limitations domains.

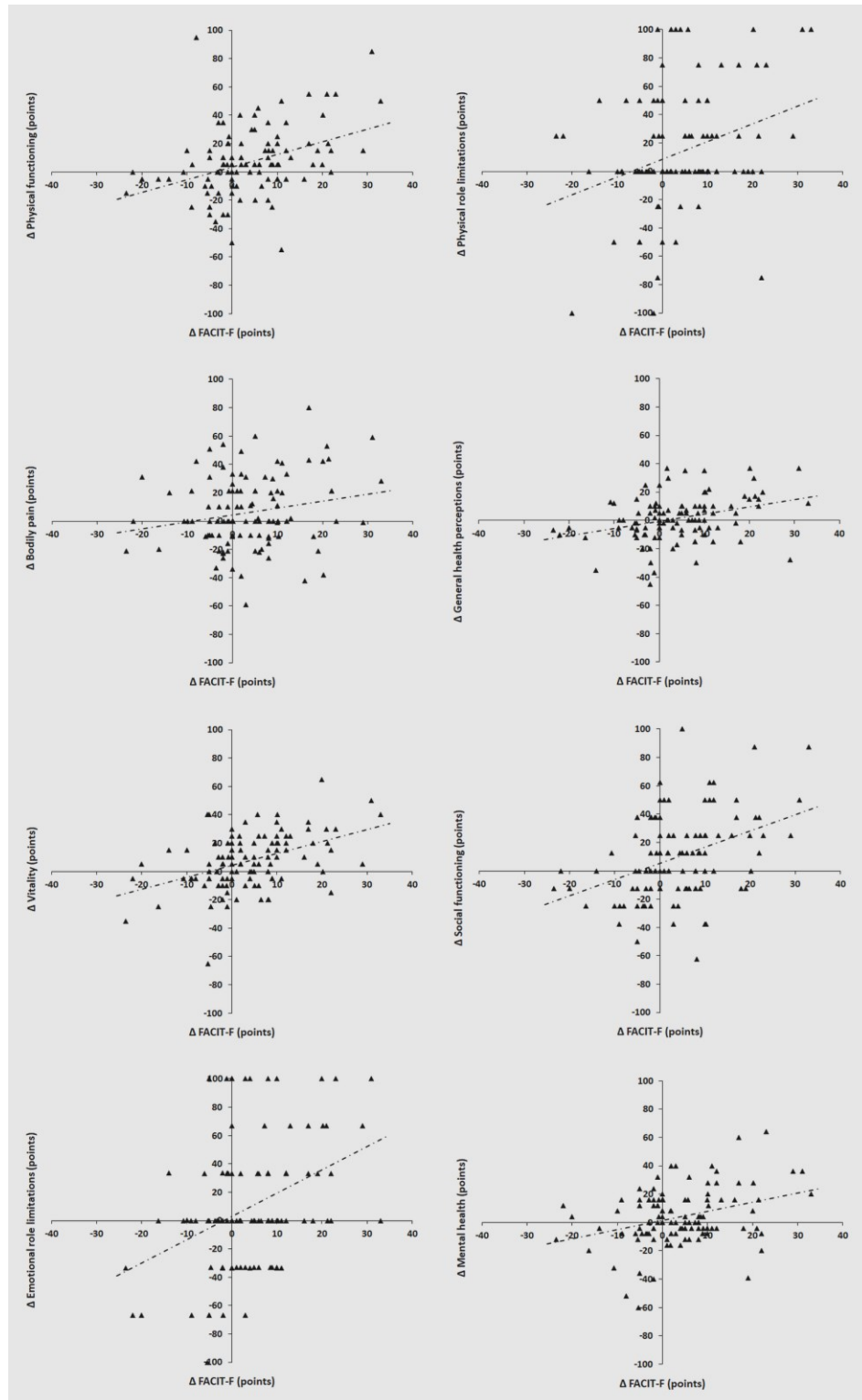


Fig. 1. Relationships of the Functional Assessment of Chronic Fatigue Illness Therapy (FACIT-F) with the domains of the Short Form-36 (SF-36) for 3rd to 6th month absolute deltas: physical functioning ($r_s = 0.388, p < 0.0001$) (a), physical role limitations ($r_s = 0.282, p = 0.003$) (b), bodily pain ($r_s = 0.168, p < 0.081$) (c), general health perceptions ($r_s = 0.352, p = 0.0002$) (d), vitality ($r_s = 0.427, p < 0.0001$) (e), social functioning ($r_s = 0.379, p < 0.0001$) (f), emotional role limitations ($r_s = 0.307, p = 0.001$) (g), and mental health ($r_s = 0.271, p = 0.004$) (h).

Table 3

Spearman's correlation coefficients for 3rd to 6th month absolute deltas between quality of life, physical function and lung function ($n = 111$).

	SF-36							
	Physical functioning	Physical role limitations	Bodily pain	General health perceptions	Vitality	Social functioning	Emotional role limitations	Mental health
HGS								
r_s	0.069	-0.019	0.029	0.030	0.030	0.111	0.047	0.031
p -value	0.48	0.84	0.77	0.76	0.75	0.25	0.62	0.75
FACIT-F								
r_s	0.388	0.282	0.168	0.351	0.427	0.379	0.307	0.271
p -value	<0.0001	0.003	0.081	0.0002	<0.0001	<0.0001	0.001	0.004
FVC								
r_s	0.127	0.125	-0.129	-0.031	0.073	0.032	0.090	-0.064
p -value	0.19	0.20	0.19	0.75	0.46	0.74	0.36	0.51
FEV ₁								
r_s	0.134	0.172	-0.059	0.023	0.066	0.042	0.043	-0.123
p -value	0.17	0.08	0.55	0.81	0.50	0.67	0.66	0.21
FEV ₁ /FVC								
r_s	0.098	0.078	0.039	0.101	0.120	0.147	0.016	-0.021
p -value	0.32	0.43	0.69	0.30	0.22	0.13	0.87	0.83

List of abbreviations: SF-36 – Short Form-36, HGS – handgrip strength, FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue,

FVC – forced vital capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in one second

Table 4

Spearman's correlation coefficients for 3rd to 9th month absolute deltas between quality of life, physical function and lung function ($n = 46$).

	SF-36							
	Physical functioning	Physical role limitations	Bodily pain	General health perceptions	Vitality	Social functioning	Emotional role limitations	Mental health
HGS								
r_s	0.394	0.090	0.181	-0.003	0.368	0.298	0.129	0.077
p -value	0.007	0.56	0.23	0.99	0.012	0.046	0.40	0.62
FACIT-F								
r_s	0.440	0.110	0.112	0.375	0.600	0.280	0.132	0.471
p -value	0.002	0.47	0.46	0.011	<0.0001	0.06	0.39	0.001
FVC								
r_s	-0.056	0.192	0.088	0.195	0.055	0.318	0.197	0.096
p -value	0.72	0.22	0.58	0.21	0.73	0.038	0.21	0.54
FEV ₁								
r_s	0.022	0.274	0.082	0.205	0.147	0.211	0.216	0.018
p -value	0.89	0.08	0.60	0.19	0.35	0.17	0.16	0.91
FEV ₁ /FVC								
r_s	0.082	0.034	0.047	-0.011	-0.018	-0.150	-0.065	-0.206
p -value	0.60	0.83	0.76	0.95	0.91	0.34	0.68	0.19

List of abbreviations: SF-36 – Short Form-36, HGS – handgrip strength, FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue,

FVC – forced vital capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in one second

Table 5

Spearman's correlation coefficients for 3rd to 12th month absolute deltas between quality of life, physical function and lung function ($n = 32$).

	SF-36							
	Physical functioning	Physical role limitations	Bodily pain	General health perceptions	Vitality	Social functioning	Emotional role limitations	Mental health
HGS								
r_s	0.459	0.386	0.214	0.366	0.403	0.491	0.139	0.214
p -value	0.009	0.032	0.25	0.042	0.024	0.005	0.46	0.25
FACIT-F								
r_s	0.615	0.361	0.453	0.224	0.568	0.128	0.247	0.455
p -value	0.0002	0.045	0.011	0.23	0.0008	0.49	0.18	0.010
FVC								
r_s	0.462	0.420	0.165	0.063	0.169	0.326	0.035	-0.014
p -value	0.013	0.026	0.40	0.75	0.39	0.09	0.86	0.94
FEV ₁								
r_s	0.579	0.348	0.167	0.177	0.198	0.253	0.121	0.000
p -value	0.001	0.07	0.40	0.37	0.31	0.19	0.54	1.00
FEV ₁ /FVC								
r_s	0.233	-0.065	0.016	0.091	0.096	-0.135	0.027	0.002
p -value	0.23	0.74	0.93	0.64	0.63	0.49	0.89	0.99

List of abbreviations: SF-36 – Short Form-36, HGS – handgrip strength, FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue,

FVC – forced vital capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in one second

4. Discussion

COVID-19 remains a public health emergency of international interest due to the enormous global burden of the disease. As a result of this situation, there is growing interest in long-term sequelae after recovery from the acute phase of the disease. In the 1-year follow-up of a sample of patients with PACS, the main finding of the present study was the improvement of QoL, general fatigue and pulmonary function in the first 6 months of follow-up. In these patients, the improvement after 6 months is slower, occurring especially in the components that involve QoL, both physical and mental. In addition, there was an association between general fatigue and the domains of the physical and mental components of QoL in the first 6 months after acute infection. After this period, there was an association of QoL with muscle function and lung function in the subsequent months until the end of follow-up at 1 year. To our knowledge, this is the first study that evaluated the associations of QoL with functionality in the follow-up of patients with PACS in the course of a year.

Previous studies indicate that at 6 months of follow-up, at least three-quarters of COVID-19 survivors who were discharged from the hospital still have persistent symptoms [23] and that one-third of patients with critical COVID-19 need to continue follow-up beyond 1 year due to persistent symptoms [12]. The persistence of symptoms negatively affects QoL in this patient population, making it necessary to monitor symptoms in the medium and long term. In our sample, all SF-36 domains were below the expected values for the Brazilian population from the third to the twelfth month after acute infection [24]. In line with the findings of Bardakci et al. [13] and McFann et al. [14], we observed worse scores in the domains of SF-36 physical components at the end of the sixth month, with less impact on mental health. Anastasio et al. [15] also showed less deterioration in the mental health parameters of patients recovering from COVID-19 but strong deterioration in the parameters associated with physical health.

In our study, there was an increase in almost all dimensions of the SF-36 over the 12 months, with values higher than the minimal clinically important difference (MCID) of 5 points described in the SF-36 [25]. Contrary to our results, O'Brien et al. [26] did not notice significant changes in the mean scores of the eight SF-36 domains during the 1-year period, although these authors noted values below the normative data of the population and evaluated only patients with previous hospitalizations. In the study by O'Brien et al. [26], there was a significant improvement in the score of change of health for a single item ($p = 0.0005$, $F = 8.04$) when the participants compared their general health with their pre-COVID-19 health and with their health at the time of acute COVID-19 infection or soon after. Although our sample was not included in any physical reconditioning program, the improvement in functionality and QoL, especially in the first six months, suggests that therapeutic strategies such as telerehabilitation may be more beneficial in this initial period of PACS, especially in those who have a significant deterioration of physical capacity and QoL [27].

General fatigue has been described as one of the main symptoms of PACS, occurring in 34.8% to 90% of cases depending on the evaluation tool and the time in which it is evaluated after the acute phase of the disease [9,28]. In fact, approximately three-quarters of our sample reported general fatigue in the third month, and the presence of this symptom progressively decreased during follow-up. Considering the median value of the FACIT-F scale, there was a variation from 28 to 39 points between the third and twelfth months; this variation is greater than the MCID described for the FACIT-F of 4 points [29], although still below the *normative value* of 40.1 points [30]. Throughout the 12-month follow-up, we observed significant correlations between changes in the FACIT-F scale and the SF-36 domains, especially with the *vitality* domain, which best reflects the overall fatigue in patients with PACS [31]. In agreement with our findings, Rass et al. [32] observed that impairments in the physical health component of the SF-36 were strongly related to general fatigue in a

sample of patients with PACS. In fact, the significant load of general fatigue in patients with PACS is related to a high degree of difficulty in performing activities of daily living (ADLs), deterioration of physical function and, therefore, worsening of QoL [33].

During the acute phase of COVID-19, the virus enters human cells through interaction with the spike protein through a host cell receptor, which is the angiotensin-converting enzyme 2 widely expressed in various organs and systems, including skeletal muscles [34]. In our sample, the median HGS value was 27.2 kgf in the third month, which is well below the value described in healthy Brazilian adults (38.0 ± 10.7 kgf) [35]. However, no MCID was observed in the longitudinal evaluation between the third and twelfth months [36], which suggests that the recovery of muscle function occurs late in the course of the PACS. It is important to highlight the correlations between changes in the HGS and the SF-36 domains, especially those related to the physical component of the QoL questionnaire. These correlations occurred for the absolute deltas from the third to the twelfth month, which suggests that, to some degree, muscle dysfunction negatively affects the QoL of patients with PACS.

Individuals with PACS can develop restrictive ventilatory disorder and, therefore, should be carefully monitored for respiratory dysfunction as a sequel of SARS-CoV-2 acute lung injury [37]. In the present study, we observed a gradual improvement of spirometric parameters throughout follow-up, especially in the interval between 3 and 6 months, although FEV₁ and FVC remained close to the lower limit of normality at the end of 1 year. Following a cohort of patients with PACS for 1 year, Zhou et al. [38] observed mean values of FEV₁ and FVC higher than those of our sample, which can be explained at least in part by the predominance of nonsevere cases in their study. During the pandemic, it is important to evaluate the relationship between lung function and QoL in COVID-19 survivors. We observed a correlation between the physical functioning domain of SF-36 and FVC, which is

in agreement with the study by Bardakci et al. [13]. Notably, we evaluated the correlations between the absolute deltas of the QoL time intervals and the absolute deltas of the time intervals of the functionality variables. This provided a more reliable idea of the improvements over time, rather than the strictly cross-sectional analysis performed by most studies [13,37,38]. Because lung injury is one of the main sequelae of COVID-19, pulmonary rehabilitation is essential in this patient population and can have a positive impact on QoL.

Our study has several limitations. First, we did not use a control group that could assist in the interpretation of our results. Also, the initial sample was not followed up during the 12 months, although we defined the persistence of symptoms in the subsequent months (diagnosis of PACS) as a follow-up criterion, and this definition is more compatible with the “*real world*”. Third, because the results of the baseline data are unknown, our findings cannot be attributed exclusively to COVID-19. This is because previous pulmonary, cardiovascular and musculoskeletal diseases and diseases of other previously undiagnosed systems may have affected our results. Despite these limitations, our results may contribute to the design of studies focused on muscle and cardiorespiratory reconditioning, especially those focused on the first six months of PACS. This could contribute to a faster recovery of patients’ physical capacity and consequently QoL, in addition to reducing public spending on social programs aimed at this population that may affect work activities.

5. Conclusions

Our results show that in patients with PACS, there is progressive improvement in QoL, general fatigue and pulmonary function during the 12 months of follow-up, and this improvement is more pronounced in the first 6 months after the acute phase of COVID-19. There was a relationship between general fatigue and QoL in the first 6 months and between functionality and QoL in the subsequent period until completing 1 year. Thus, we believe that

QoL assessment can improve the understanding of the medium- and long-term consequences of COVID-19 and thus provide opportunities to apply personalized interventions in this population of COVID-19 survivors.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Grant number #302215/2019-0), Brazil; the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ; Grant numbers #E-26/211.024/2019, #E-26/211.187/2021, and #E-26/200.929/2022), Brazil, and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Finance Code 001), Brazil.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to report.

References

- [1] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-20.
- [2] Leung T, Chan A, Chan EW, Chan V, Chui C, Cowling, BJ, et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 2190-9.
- [3] Wu Z, Mcgoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239-42.

- [4] Achkar M, Jamal O, Chaaban T. Post-COVID lung disease(s). *Ann Thorac Med.* 2022; 17(3): 137-44.
- [5] Mittal J, Ghosh A, Bhatt Sp, Anoop S, Ansari Ia, Misra A. High prevalence of post COVID-19 fatigue in patients with type 2 diabetes: a case-control study. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(6): 102302.
- [6] Tuzun S, Keles A, Okutan D, Yildiran T, Palamar D. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021; 57(4): 653-62.
- [7] van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med.* 2021; 176: 106272.
- [8] Cao J, Zheng X, Wei W, Chu X, Chen X, Wang Y, et al. Three-month outcomes of recovered COVID-19 patients: prospective observational study. *Ther Adv Respir Dis.* 2021; 15: 17534666211009410.
- [9] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27(4): 601-15.
- [10] Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020; 54(16): 949-59.
- [11] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506.
- [12] González J, Zuñil M, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D, Aguilar M, Santistevé S, et al. One year overview and follow-up in a post-COVID consultation of critically ill patients. *Front Med.* 2022; 9: 897990.

- [13] Bardakci MI, Ozturk EN, Ozkarafakili MA, Ozkurt H, Yanc U, Sevgi DY. Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(9): 5574-81.
- [14] McFann K, Baxter BA, LaVergne SM, Stromberg S, Berry K, Tipton M, et al. Quality of life (QoL) is reduced in those with severe COVID-19 disease, post-acute sequelae of COVID-19, and hospitalization in United States adults from northern Colorado. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(21): 11048.
- [15] Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, Cosma P, Fugagnoli A, Rossi G, et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J.* 2021; 58(3): 2004015.
- [16] National Institute for Health and Care Excellence, 2020. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
- [17] Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992; 305(6846): 160-4.
- [18] Nonato CP, Azevedo BLPA, Oliveira JGM, Gardel DG, de Souza DCN, Lopes AJ. The Glittre Activities of Daily Living Test in women with scleroderma and its relation to hand function and physical capacity. *Clin Biomech.* 2020; 73: 71-7.
- [19] Mosher CE, Duhamel KN. An examination of distress, sleep, and fatigue in metastatic breast cancer patients. *Psychooncology.* 2012; 21(1): 100-7.
- [20] Lima TRL, Kasuki L, Gadelha M, Lopes AJ. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine.* 2019; 66(2): 301-9.

- [21] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2): 319-38.
- [22] Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(4): 397-406.
- [23] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270): 220–32.
- [24] Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najar AL, Anjos LA, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol*. 2013; 16(4): 889-97.
- [25] Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(7): 1478-87.
- [26] O'Brien K, Townsend L, Dowds J, Bannan C, Nadarajan P, Kent B, et al. 1-year quality of life and health-outcomes in patients hospitalised with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Respir Res*. 2022; 23(1): 115.
- [27] Dalbosco-Salas M, Torres-Castro R, Leyton AR, Zapata FM, Salazar EH, Bastías GE, et al. Effectiveness of a primary care telerehabilitation program for post-COVID-19 patients: a feasibility study. *J Clin Med*. 2021; 10(19): 4428.
- [28] Lopes AJ, Litrento PF, Provenzano BC, Carneiro AS, Monnerat LB, da Cal MS, et al. Small airway dysfunction on impulse oscillometry and pathological signs on lung ultrasound are frequent in post-COVID-19 patients with persistent respiratory symptoms. *PLoS One*. 2021; 16(11): e0260679.

- [29] Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAf MDQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAf NRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res.* 2011; 63(Suppl 11): S263-S86.
- [30] Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003; 1: 79.
- [31] Ouannes S, Al-Amin H, Hussein NB, Khan F, Al Shahrani A, David P, et al. Physical and psychosocial well-being of hospitalized and non-hospitalized patients with COVID-19 compared to the general population in Qatar. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 792058.
- [32] Rass V, Ianosi BA, Zamarian L, Beer R, Sahanic S, Lindner A, et al. Factors associated with impaired quality of life three months after being diagnosed with COVID-19. *Qual Life Res.* 2022; 31(5): 1401-14.
- [33] Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18(6): 997-1003.
- [34] De Giorgio MR, Di Noia S, Morciano C, Conte D. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol.* 2020; 39(4): 307-12.

- [35] Neves RS, Lopes AJ, Menezes SLS, Lima TRL, Ferreira AS, Guimarães FS. Hand grip strength in healthy young and older Brazilian adults: development of a linear prediction model using simple anthropometric variables. *Kinesiology*, 2017; 49(2): 208-16.
- [36] Bobos P, Nazari G, Lu Z, MacDermid JC. Measurement properties of the hand grip strength assessment: a systematic review with meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020; 101(3): 553-65.
- [37] Okan S, Okan F, Yücesoy FD. Evaluation of pulmonary function and exercise capacity after COVID-19 pneumonia. *Heart Lung*. 2022; 54: 1-6.
- [38] Zhou F, Tao M, Shang L, Liu Y, Pan G, Jin T, et al. Assessment of sequelae of COVID-19 nearly 1 year after diagnosis. *Front Med*. 2021; 8: 717194.

Capítulo 4 Considerações Finais

Nos estudos investigados, permitiu-se identificar os fatores que contribuem para a piora da função física dos pacientes sobreviventes de COVID-19. Diante disso, foi possível perceber que quanto pior a fadiga geral e a força muscular dos pacientes, por meio do teste de preensão palmar, mais prejudicadas eram as capacidades físicas desses pacientes. Somado a isto, pode-se observar também que o histórico de internação dos pacientes decorrentes das sequelas de COVID-19 também contribuiu na redução dessa capacidade física.

Desta forma, o modelo preditivo para a Escala PCFS em pacientes sobreviventes do COVID-19 considerando a idade, o sexo, o Índice de Massa Corporal (IMC) a fadiga, a força muscular e o histórico de internação mostrou-se útil junto aos pacientes COVID-19, podendo ser uma ferramenta importante para planejamento de uma reabilitação de um paciente COVID-19, visto que o seu uso pode se dar ainda a nível ambulatorial.

Com isso, a utilização da escala PCFS contribuiu no acompanhamento e monitoramento de pacientes que apresentaram sequelas pós-COVID-19, relacionando além da capacidade física, a força muscular e a função respiratória à condição de QV dos pacientes ao longo de 12 meses. Foi então possível evidenciar resultados que mostraram que esses pacientes apresentaram uma melhora progressiva da QV, fadiga geral e função muscular neste período, sendo esta melhora mais significativa nos 6 meses após a fase aguda da COVID-19.

Observou-se também uma correlação entre a fadiga geral e a QV nos primeiros 6 meses após a fase aguda da COVID-19, assim como foi possível correlacionar também a funcionalidade física à QV no período subsequente até os 12 meses.

Assim, cabe ressaltar a importância que um programa de reabilitação muscular e cardiorrespiratório poderia trazer aos pacientes, quando trabalhados nos primeiros seis meses após a fase aguda da COVID-19. São dados importantes que subsidiam a criação tanto de políticas públicas de incentivo à organização do fluxo de atendimento dos pacientes, seja do sistema público de saúde ou do sistema privado, o que poderia contribuir para uma recuperação mais rápida das

capacidades funcionais musculares, físicas e respiratórias dos pacientes e consequentemente uma melhora mais eficiente da qualidade de vida. Não se pode deixar de cogitar o ganho indireto das finanças públicas na redução de gastos com programas sociais voltados a essa parcela da população que, por vezes, acaba não tendo condições de realizar suas atividades ocupacionais, ficando à margem da sociedade e do mercado de trabalho diante de suas limitações que perdurarão por muitos meses ou anos.

Referências

- ACHKAR, M.; JAMAL, O.; CHAABAN, T. Post-COVID lung disease(s). *Annals of Thoracic Medicine*, v. 17, n. 3, pp. 137-144, 2022.
- AHMED, H.; PATEL, K.; GREENWOOD, D.C.; HALPIN, S.; LEWTHWAITE, P.; SALAWU, A.; et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, v. 52, n. 5, artigo jrm00063, 2020.
- ANDRADE, B.S.; SIQUEIRA, S.; SOARES, W.R.A.; RANGEL, F.W.R.S.; SANTOS, N.O.; FREITAS, A.S.; et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*, v. 13, n. 04, p. 700, 2021.
- ANGELETTI, S.; BENVENUTO, D.; BIANCHI, M.; GIOVANETTI, M.; PASCARELLA, S.; CICCOCCHI, M. COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, v. 92, pp. 584-588, 2020.
- BARKER-DAVIES, R.M., O'SULLIVAN, O., SENARATNE, K.P.P., BAKER, P., CRANLEY, M., DHARM-DATTA, S., et al., 2020. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *British Journal of Sports Medicine*, v. 54, n. 16: pp. 949-959, 2020.
- BAUCH, C.T.; LLOYD-SMITH, J.O.; COFFEE, M.P.; GALVANI, A.P. Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses: past, present, and future. *Epidemiology*, v. 16, n. 6, p. 791-801, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. *Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde – versão 9*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- CAMARGO, L. M. A; SILVA, R. P. M; MENEGUETTI, D. U. O. Tópicos de metodologia de pesquisa: Estudos de coorte ou coorte prospectivo e retrospectivo. **Journal of Human Growth and Development**, São Paulo , v. 29, n. 3, p. 433-436, 2019.
-

- CAO, J.; ZHENG, X.; WEI, W.; CHU, X.; CHEN, X.; WANG, Y.; et al. Three-month outcomes of recovered COVID-19 patients: prospective observational study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, v. 15, pp. 1-11, 2021.
- CARDA, S.; INVERNIZZI, M.; BAVIKATTE, G.; BENSMAÏL, D.; BIANCHI, F.; DELTOMBE, T.; et al. COVID-19 pandemic. What should physical and rehabilitation medicine specialists do? A clinician's perspective. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. v. 56, n. 04, pp. 515-524, 2020.
- CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; CUOMO, A.; DULEBOHN, S.C.; DI NAPOLI, R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. 2020.
- CHAN, J.F.W.; TO, K.K.W.; TSE, H.; JIN D.Y.; YUEN, K.Y. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: Lessons from bats and birds. *Trends in Microbiology*, v. 21, n. 10, pp. 544-555, 2013.
- CHAN, J.F.W.; KOK, K.H.; ZHU, Z.; CHU, H.; TO, K.K.; YUAN, S. YUEN, K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, v. 9, n. 01, pp. 221-236, 2020.
- COMBRET, Y.; KERNÉ, G.; PHOLOPPE, F.; TONNEVILLE, B.; PLATE, L.; MARQUES, M. H.; et al. Remote Assessment of Quality of Life and Functional Exercise Capacity in a Cohort of COVID-19 Patients One Year after Hospitalization (TELECOVID). *Journal of Clinical Medicine*, v. 09, n. 04, p. 905, 2022.
- COSTA, D.; JAMAMI, M. Bases fundamentais da espirometria. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, v. 05, n. 02, pp. 95-102, 2001.
- DENNIS, A.; WAMIL, M.; KAPUR, S.; ALBERTS, J.; BADLEY, A.; DECKER G.A.; et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. medRxiv. Disponível em: 10.1101/2020.10.14.20212555.
- DONG, L.; HU, S.; GAO, J.; Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Drug Discoveries & Therapeutics*, v. 14, n. 01, pp. 58-60, 2020.
- GOBBI, M.; BEZZOLI, E.; ISMELLI, F.; TROTTI, G.; CORTELLEZZI, S.; MENEGUZZO, F.; et al. Skeletal muscle mass, sarcopenia and rehabilitation outcomes in post-acute COVID-19 patients. *Journal of Clinical Medicine*. v. 10, n. 23, p. 5623, 2021.

- GROSSE, C.; GROSSE, A.; SALZER, H.J.F.; DÜNSER, M. W.; MOTZ, R.; LANGER, R. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovascular Pathology*, v. 49, p. 107263, 2020
- GUAN, W.J.; NI, Z.Y.; HU, Y.; LIANG, W.; Ou, C.Q.; Heet, J.X.; al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.
- HALPIN, S. J., MCIVOR, C., WHYATT, G., ADAMS, A., HARVEY, O., MCLEAN, L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A crosssectional evaluation. *Journal of Medical Virology*. v. 93, n. 02, pp. 1013-1022, 2021.
- HERMANN, M.; PEKACKA-EGLI, A.M.; WITASSEK, F.; BAUMGAERTNER, R.; SCHOENDORF S.; SPIELMANN, M. Feasibility and efficacy of cardiopulmonary rehabilitation after COVID-19. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 99, n. 10, pp. 965-869, 2020.
- HERRIDGE, M. S.; CHEUNG, A. M.; TANSEY, C.M.; MATTE-MARTYN, A.; DIAZ-GRANADOS, N.; AL-SAIDI, F.; et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 08, pp. 683-693, 2003.
- HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- JIN, Y.; JI, W.; YANG, H.; CHEN, S.; ZHANG, W.; DUAN, G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 05, n. 01, p. 293, 2020.
- KLOK, F.A., BOON, G.J.A.M., BARCO, S., ENDRES, M., GEELHOED, J.J.M., KNAUSS, S. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *European Respiratory Journal*, v. 56, n. 01, p. 2001494, 2020.
- KOGAN, A.; SEGEL, M.J.; RAM, E.; RAANANI, E.; PELED-POTASHNIK, Y.; LEVIN, S.; et al. Acute respiratory distress syndrome following cardiac surgery: comparison of the American-European Consensus Conference Definition versus the Berlin Definition. *Respiration*, v. 97, n. 6, pp. 518-524, 2019.

- LAGUARDIA, J.; CAMPOS, M.R.; TRAVASSOS, C.; NAJAR, A.L.; DOS ANJOS, L.A.; VASCONCELLOS, M.M. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 16, n. 04, pp. 889-897, 2013.
- LEI, J.; KUSOV, Y.; HILGENFELD, R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Research*, v. 149, pp. 58-74, 2018.
- LEUNG, T.; CHAN, A.; CHAN, E.W.; CHAN, V.; CHUI, C.; COWLING, B.J.; et al. Short and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerging Microbes & Infections*, v. 09, n. 01, pp. 2190-2199, 2020.
- LIMA, M.G.; BARROS, M.B.A.; CÉSAR, C.L.G.; GOLDBAUM, M.; CARANDINA, L.; CICONELLI, R. M. Health related quality of life among the elderly: a population-based study using SF-36 survey. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 25, pp. 2159-2167, 2009.
- LIMA, T.R.L.; KASUKI, L.; GADELHA, M.; LOPES, A.J. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine*, v. 66, n. 02, pp. 301-309, 2019.
- MALIK, P.; PATEL, K.; PINTO, C.; JAISWAL, R.; TIRUPATHI, R.; PILLAI, S.; PATEL, U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, v. 94, n. 01, 2022.
- MENDONÇA, T. M. S. *Avaliação prospectiva da qualidade de vida relacionada à saúde em idosos com fratura do quadril por meio de um instrumento genérico - The Medical Outcome Study - 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)* [Dissertação]. Uberlândia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia; 2006. 119 p.
- MIYAMOTO, S. T. *Exercício Aeróbico na Síndrome de Sjogren Primária: estudo controlado e randomizado*. Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo: UNIFESP, 2016.
- MILLER, M.R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; COATES, A.; et al. Standardization of spirometry. *European Respiratory Journal*, v. 26, n. 02, pp. 319-338, 2005.
- MITTAL, J.; GHOSH, A.; BHATT, S. P.; ANOOP, S.; ANSARI, I. A.; MISRA, A. High prevalence of post COVID-19 fatigue in patients with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 15, n. 06, p. 102302, 2021.

- MOLDOFSKY, H.; PATCAI, J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurology*, v. 11, p. 37, 2011.
- MOSHER, C. E.; DUHAMEL, K. N. An examination of distress, sleep, and fatigue in metastatic breast cancer patients. *Psycho-oncology*. v. 21, n. 01, pp. 100-107, 2012.
- NALBANDIAN, A.; SEHGAL, K.; GUPTA, A.; MADHAVAN, M.V.; MCGRODER, C.; STEVENS, J.S.; et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, v. 27, n. 04, pp. 601–615, 2021.
- NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE. *Looking forward: understanding the long-term effects of COVID-19*, 2020
- OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS, United Kingdom. *The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications*, 2021.
- OKAN, S.; OKAN, F.; DURAN YÜCESOY, F. Evaluation of pulmonary function and exercise capacity after COVID-19 pneumonia. *Heart & Lung*, v. 51, pp. 01-06, 2022.
- PEREIRA, C.A.C. Espirometria. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. v. 28, n. 03, 2002.
- PÉREZ, N.; PUENTES GUTIÉRREZ, A. B.; SÁNCHEZ CASADO, M.; DÍAZ JIMÉNEZ, M.; GARCÍA BASCONES, M.; PUENTES, GUTIÉRREZ, R. Post-covid syndrome after ICU admission: parameters related to a better physical recovery after 4 months. *Revista Española de Salud Publica*, v. 26, p. 01-10, 2022.
- PERLMAN, S.; NETLAND, J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, v. 7, n. 6, p. 439-450, 2009.
- PIOTROWICZ, K.; GAŚOWSKI, J.; MICHEL, J.P.; VERONESE, N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clinical and Experimental Research*, v. 33, n. 10, pp. 2887-2898, 2021.
- QUINTINELLA, C.M.; MATA, A.M.T.; GHESTI, G.F.; MATA, P.M.A.L.T. Vacinas para Coronavírus (COVID-19; SARSCOV-2): mapeamento preliminar de artigos,

patentes, testes clínicos e mercado. *Cadernos de Prospeção*, v. 13, n. 01, pp. 03-12, 2020.

RAVEENDRAN, A.V.; MISRA, A. Post COVID-19 Syndrome ("long COVID") and diabetes: challenges in diagnosis and management. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 15, n. 05, p. 102235, 2021.

SEYMOUR, C.W.; KENNEDY, J.N.; WANG, S.; CHANG, C.C.H.; ELLIOTT, C.F.; XU, Z.; et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*, v. 321, n. 20, p. 2003-2017, 2019.

SILQUEIRA, S. M. F. *O questionário genérico SF-36 como instrumento de mensuração da qualidade de vida relacionado à saúde de pacientes hipertensos* [Tese]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2005. 112 p.

SILVEIRA, M.F.; ALMEIDA, J.C.; FREIRE, R.S.; HAIKAL, D.S.; MARTINS, A.E.B.L.A. Propriedades psicométricas do instrumento de avaliação da qualidade de vida: 12-item health survey (SF-12). *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 18, n. 7, p. 1923-1931, 2013.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C.S.; SEYMOUR, C.W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, v. 315, n. 08, p. 801-810, 2016.

SINGH, A. K., SINGH, R., JOSHI, S.R., MISRA, A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 15, n. 04, p. 102146, 2021.

SIRAYDER, U.; INAL-INCE, D.; KEPENEK-VAROL, B.; ACIK, C. Long-term characteristics of severe COVID-19: Respiratory Function, Functional Capacity, and Quality of Life. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 10, p. 6304, 2022.

SOÁREZ, P. C.; CASTELO, A.; ABRÃO, P.; HOLMES, W. C.; CICONELLI, R.M. Tradução e validação de um questionário de avaliação de qualidade de vida em AIDS no Brasil. *Revista Panameña de Salud Publica*, v. 25, n. 1, pp. 69-76, 2009.

SOUZA, F.F. *Avaliação da qualidade de vida do idoso em hemodiálise: comparação de dois instrumentos genéricos* [Dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2004. 167 p.

- STRUMILIENE, E.; ZELECKIENE, I.; BLIUDZIUS, R.; SAMUILIS, A.; ZVIRBLIS, T.; ZABLOCKIENE, B.; et al. Follow-up analysis of pulmonary function, exercise capacity, radiological changes, and quality of life two months after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia. *Medicina*, v. 57, n. 568, p. 01-12, 2021.
- TABACOF, L.; TOSTO-MANCUSO, J.; WOOD, J.; CORTES, M.; KONTOROVICH, A.; MCCARTHY, D.; et al. Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts physical function, cognitive function, health-related quality of life, and participation. *American Journal of Physical Medicine Rehabilitation*, v. 101, n. 01, pp. 48-52, 2022.
- TIAN, S.; HU, W.; NIU, L.; LIU, H.; XU, H.; XIAO, S.Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 15, n. 5, p. 700-704, 2020.
- TUZUN, S.; KELES, A.; OKUTAN, D.; YILDIRAN, T.; PALAMAR, D. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, v. 57, n. 04, pp. 653-662, 2021.
- VAN DER SAR-VAN DER BRUGGE, S.; TALMAN, S.; BOONMAN-DE WINTER, L.; DE MOL, M.; HOEFMAN, E.; VAN ETTEN, R.W.; et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respiratory Medicine*, v.176, pp. 106272, 2021.
- WANG, T.; DU, Z.; ZHU, F.; CAO, Z.; AN, Y. GAO, Y.; JIANG, B. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *The Lancet*, v. 395, p. e52, Mar, 2020.
- WU, Y.C.; CHEN, C.S.; CHAN, Y.J. The outbreak of COVID-19: an overview. *Journal of the Chinese Medical Association*, v. 83, p. 217-220, 2020.
- ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. v. 395, p. 1054-1062, 2020.

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA (Resolução nº466, de 14 de junho de 2013. Conselho Nacional de Saúde)

O senhor(a) está sendo convidada a participar de um estudo denominado “Contribuição da ultrassonografia de tórax em pacientes com COVID-19 e papel da oscilação forçada na avaliação de sequelas pulmonares”.

As sequelas remanescentes de casos graves de COVID-19 podem potencialmente alterar os pulmões e as vias aéreas, sendo a técnica de oscilações forçadas e o ultrassom pulmonar meios de quantificar o quanto antes se as sequelas de lesão pulmonar por COVID-19 repercutirão nos seus pulmões. Assim, este projeto propõe avaliar a contribuição da técnica de oscilações forçadas e do ultrassom de pulmão nesta avaliação.

A avaliação da técnica de oscilações forçadas e do ultrassom de pulmão será realizada no Laboratório de Função Pulmonar da Policlínica Piquet Carneiro, levando em torno de 30 minutos. Na técnica de oscilações forçadas, o senhor(a) terá de respirar e soltar o ar calmamente em um bocal, conectado a um equipamento que irá verificar sua respiração. Ainda nesse mesmo local, o senhor(a) realizará o ultrassom de pulmão, que não aplica nenhum tipo de radiação. Para avaliarmos a força da mão, o senhor(a) sentará de forma confortável e com antebraço apoiado, e será solicitado que faça força máxima para fechar a mão apertando o aparelho 3 vezes. Além dos exames, o senhor(a) terá que responder a um questionário, sobre como acha que está sua qualidade de vida no momento. Haverá a presença de um médico para prestar qualquer suporte que precisar.

Através dos resultados dessa pesquisa, o senhor(a) terá alguns benefícios como: informações sobre seu estado de saúde relacionado à capacidade física e verificação do adequado andamento do seu estado de saúde com relação às sequelas da COVID-19. Esses dados serão divulgados em meio científico.

Poderão existir desconfortos e riscos decorrentes do estudo, entre eles: tonteira, palpitação, falta de ar e elevação ou diminuição da pressão arterial. Esta pesquisa também poderá trazer benefícios, incluindo informações sobre seu estado de saúde relacionado à capacidade física e verificação do adequado do seu estado de saúde com relação às sequelas da COVID-19. Os resultados desta pesquisa poderão servir para os profissionais de reabilitação aperfeiçoarem o tratamento para pacientes com sequela de COVID-19. Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma identificar-lhe, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e sua privacidade. Caso haja interesse, o senhor(a) terá acesso aos resultados do estudo.

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

Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso ao profissional responsável (Agnaldo José Lopes), que pode ser encontrado no telefone (21) 99853-6162. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ, Tel.: (21) 2868-8253, e-mail: cep-hupe@uerj.br. É assegurada a assistência durante toda

pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

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

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

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Nome e assinatura da participante ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

Apêndice 2 - Ficha de Coleta de Dados

Data: ____/____/____		
Nome:		
Cor ou raça (IBGE): () branca () parda () preta () amarela () indígena		
Idade:	Data de nascimento:	
Peso (kg):	Altura (m):	IMC (kg/m ²):
Endereço:		
Telefone:		
Você teve internado? Não () Sim () Quando foi sua alta? ____/____/____		
Se sim, por quantos dias? _____		
Você esteve internado no CTI? Não () Sim ()		
Você foi entubado? Não () Sim () Esteve entubado por quantos dias? _____		
Seu diagnóstico de COVID foi confirmado? Não () Sim ()		
Você fez sorologia? Se sim, qual foi o resultado? IGM: _____ IGG: _____		
O que você sente hoje?	Falta de ar	Não () Sim ()
	Tosse	Não () Sim ()
	Febre	Não () Sim ()
	Fadiga	Não () Sim ()
	Outros:	_____
O que você sentia antes?	Falta de ar	Não () Sim ()
	Tosse	Não () Sim ()
	Febre	Não () Sim ()
	Outros:	_____
Tem hipertensão?	Não ()	Sim ()
Tem cardiopatia?	Não ()	Sim ()
Tem diabetes?	Não ()	Sim ()
Tem DPOC?	Não ()	Sim ()
Tem asma?	Não ()	Sim ()
Tem outras doenças? Se sim, quais? _____		
Realiza atividade física?		
Não ()		
Sim () Qual? _____ Frequência _____		
Medicamentos em uso:		
DINAMOMETRIA MANUAL		
Mão dominante: _____ kgf		

Anexo 1 - Comitê de Ética em Pesquisa

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial da pandemia de COVID-19

Pesquisador: Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;);

Versão: 2

CAAE: 30135320.0.0000.5259

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1528260.pdf	12/05/2020 08:15:12		Aceito
Outros	COVID_UERJ_CONEP_cartaresposta.docx	12/05/2020 08:14:15	Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto	Aceito
Outros	COVID_UERJm.docx	12/05/2020 08:13:15	Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_UERJ_F.docx	12/05/2020 08:12:50	Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto	Aceito
Parecer Anterior	TCLE_COVID19_UERJm.docx	12/05/2020 08:12:15	Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19_UERJn.docx	12/05/2020 08:11:59	Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto	Aceito
Folha de Rosto	AnuenciaeFolhadeRosto.pdf	18/03/2020 16:02:22	Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto	Aceito
Outros	FluxogramaCOLETALABORATORIALCOVID19_PPC.pdf	18/03/2020 13:50:29	Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Anexo 2 - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)

Nome: _____ Data: ____/____/____

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importante. Por favor, circunde ou marque um número em cada um das linhas para indicar a resposta que melhor corresponde ao seu estado durante os últimos 7 dias.

	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
Sinto-me fatigado(a)	0	1	2	3	4
Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
Sinto-me sem forças	0	1	2	3	4
Sinto-me cansado(a)	0	1	2	3	4
Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansado(a)	0	1	2	3	4
Tenho dificuldade em terminar as coisas porque estou cansado(a)	0	1	2	3	4
Tenho energia	0	1	2	3	4
Sou capaz de fazer as minhas actividades normais	0	1	2	3	4
Preciso de dormir durante do dia	0	1	2	3	4
Estou cansado(a) demais para comer	0	1	2	3	4
Preciso de ajuda para as minhas actividades normais	0	1	2	3	4
Estou frustrado(a) por estar cansado(a) demais para fazer as coisas que quero	0	1	2	3	4
Tenho de limitar a minha vida social por estar cansado(a) ..	0	1	2	3	4

Anexo 3 - Questionário de Qualidade de Vida SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificuldade muito	Sim, dificuldade um pouco	Não, não dificuldade de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo voce tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

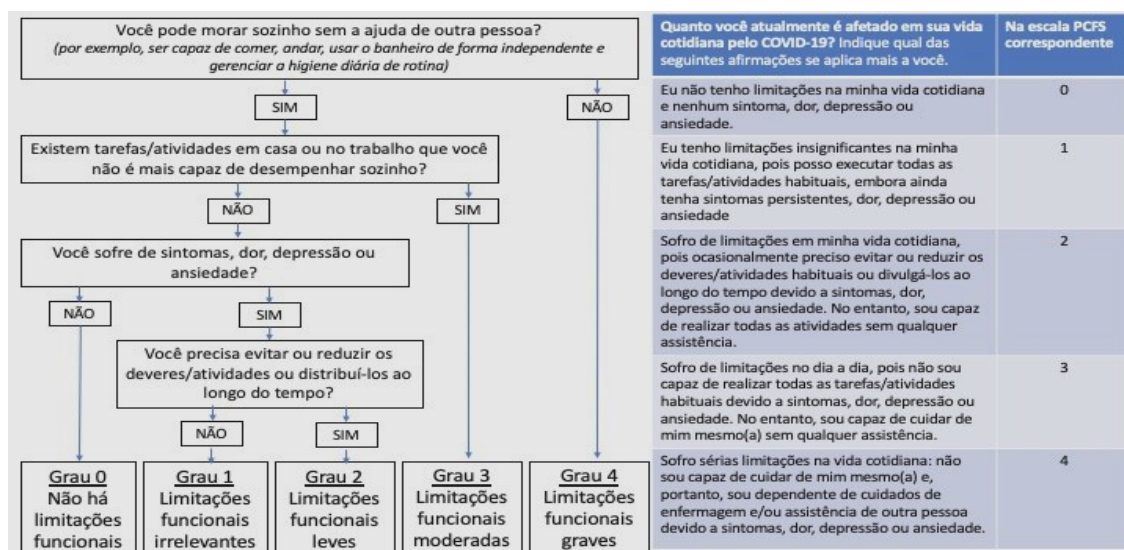
CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	Se a resposta for 1 2 3 4 5 6	Pontuação 6,0 5,4 4,2 3,1 2,0 1,0
08	A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7 Se 7 = 1 e: valor da questão é (6) Se 7 = 2 à 6: valor da questão é (5) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 5, o valor da questão é (1) Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte: Se a resposta for (1), a pontuação será (6) Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75) Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5) Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25) Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)	
09	Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação: Se a resposta for 1, o valor será (6) Se a resposta for 2, o valor será (5) Se a resposta for 3, o valor será (4) Se a resposta for 4, o valor será (3) Se a resposta for 5, o valor será (2) Se a resposta for 6, o valor será (1) Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação: Se a resposta for 1, o valor será (5) Se a resposta for 2, o valor será (4) Se a resposta for 3, o valor será (3) Se a resposta for 4, o valor será (2) Se a resposta for 5, o valor será (1)	

Anexo 4 - Post-COVID-19 Functional Status (PCFS)



Anexo 5 - Comprovante de submissão dos manuscritos

Submission to Journal of Bodywork & Movement Therapies - manuscript number - [EMID:32678a90831eb558] 

JBMT Editorial Team <em@editorialmanager.com> dom., 5 de dez. de 2021 12:40   

 para mim 

 inglês  > português  Traduzir mensagem Desativar para: inglês 

CC: "Arthur de Sá Ferreira" asferreira@unisum.edu.br, "João Eduardo de Azevedo Vieira" jeduvieira@gmail.com, "Laura Braga Monnerat" lbmonnerat@hotmail.com, "Mariana Soares da Cal" marianaadacal@yahoo.com.br, "Angelo Thomaz Abalada Ghetti" angelocabghetti@gmail.com, "Thiago Thomaz Mafor" tmafort@gmail.com

Ms. Ref. No.: YJBMT-D-21-00605
 Title: PREDICTION MODELS FOR PHYSICAL FUNCTION IN COVID-19 SURVIVORS
 Journal of Bodywork & Movement Therapies
 %

Dear Dr. Lopes,

Your submission "PREDICTION MODELS FOR PHYSICAL FUNCTION IN COVID-19 SURVIVORS" has been assigned manuscript number YJBMT-D-21-00605.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <https://www.editorialmanager.com/yjbmt/>
2. Enter your login details
3. Click [Author Login]
This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Being Processed]

Submission Confirmation for ASSESSMENT OF SHORT- AND LONG-TERM QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME AND ITS ASSOCIATION WITH FUNCTIONALITY 

The Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation ter., 13 de set. 19:02 (há 2 dias)  

 para mim 

 inglês  > português  Traduzir mensagem Desativar para: inglês 

Dear Dr. Lopes,

Your submission entitled "ASSESSMENT OF SHORT- AND LONG-TERM QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME AND ITS ASSOCIATION WITH FUNCTIONALITY" has been successfully received by The Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation and has been assigned tracking number BMR-220308.

You will be able to check the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/jbmr/>.

Interested in receiving journal news? Sign up for the newsletter at: tiny.cc/BMRSignup.

Thank you for submitting your work.

Kind regards,

Remko Soer
 Executive Editor
 Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation