



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

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

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

ANA CAROLINA SEBASTIÃO DA SILVA

**EFEITOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS DA REABILITAÇÃO
CARDIOPULMONAR SUPERVISIONADA E NÃO SUPERVISIONADA
NA SÍNDROME PÓS-COVID-19: ENSAIO CLÍNICO E RANDOMIZADO**

RIO DE JANEIRO

2023

ANA CAROLINA SEBASTIÃO DA SILVA

**EFEITOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS DA REABILITAÇÃO
CARDIOPULMONAR SUPERVISIONADA E NÃO SUPERVISIONADA
NA SÍNDROME PÓS-COVID-19: ENSAIO CLÍNICO E RANDOMIZADO**

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

Linha de Pesquisa: Abordagem Terapêutica em Reabilitação.

Orientador: Luis Felipe da Fonseca Reis

RIO DE JANEIRO

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e

Informação – SBI – UNISUAM

616.2 Silva, Ana Carolina Sebastião da.

S582e Efeitos clínicos e funcionais da reabilitação cardiopulmonar supervisionada e não supervisionada na síndrome pós-COVID-19: ensaio clínico e randomizado / Ana Carolina Sebastião da Silva. – Rio de Janeiro, 2023.

120 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Centro
Universitário Augusto Motta, 2023.

1. COVID-19. 2. Reabilitação cardiopulmonar. 3. Atividades
cotidianas. I. Título.

CDD 22.ed.

ANA CAROLINA SEBASTIÃO DA SILVA

**EFEITOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS DA REABILITAÇÃO
CARDIOPULMONAR SUPERVISIONADA E NÃO SUPERVISIONADA
NA SÍNDROME PÓS-COVID-19: ENSAIO CLÍNICO E RANDOMIZADO**

Examinada em: 31/07/2023

Documento assinado digitalmente
 LUIS FELIPE DA FONSECA REIS
Data: 31/07/2023 16:21:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Luis Felipe da Fonseca Reis
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Documento assinado digitalmente
 AGNALDO JOSE LOPES
Data: 31/07/2023 17:05:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Agnaldo José Lopes
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Documento assinado digitalmente
 CESAR ANTONIO LUCHESA
Data: 01/08/2023 10:43:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Cesar Antônio Luchesa
Centro Universitário FAG

RIO DE JANEIRO
2023

Resumo

Introdução: A COVID-19 é uma doença pandêmica emergente causada por quadro de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Embora a maioria dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 sejam assintomáticos ou tenham sintomas leves, alguns pacientes desenvolvem sintomas graves que podem prejudicar de forma prolongada sua qualidade de vida e capacidade funcional. O SARS-CoV-2 está intimamente relacionado a síndrome respiratória aguda grave (SARS) com efeitos diretos e indiretos em vários sistemas, em especial o sistema musculoesquelético, além do respiratório. Alguns destes sintomas persistem por um longo período, denominado de Síndrome Pós-COVID-19 (SPC), interferindo diretamente na capacidade funcional e na qualidade de vida destes participantes. Os exercícios de Reabilitação Cardiopulmonar têm como foco restaurar a capacidade funcional em pacientes acometidos por doenças cardiopulmonares. **Objetivos:** O objetivo do trabalho é avaliar os efeitos clínicos e funcionais de um programa trimestral de exercícios de Reabilitação Cardiopulmonar para participantes com SPC. **Métodos:** O estudo é um ensaio clínico, randomizado e controlado. Foram recrutados 90 participantes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos, que desenvolveram a forma grave de COVID-19 e necessitado de ao menos 7 dias de ventilação mecânica invasiva. Foram excluídos os participantes que necessitassem na época de oxigênio suplementar em domicílio e que apresentassem alteração motora, cognitiva ou neurológica que impediam a participação no Programa de Reabilitação Cardiopulmonar. Eles foram randomizados previamente na proporção de 1:1 por sistema eletrônico e alocação cega para o grupo intervenção que fez um protocolo de exercícios baseado no protocolo de reabilitação cardiopulmonar, 2x/semana, por 12 semanas em sessões terapêuticas de protocolos idênticos com duração de 80 a 90 min. Todos os participantes foram avaliados antes e depois para força e endurance muscular periférica, estado funcional pós-COVID-19, dispneia, fadiga e qualidade de vida. A análise dos dados será realizada utilizando o programa SPSS 23.0 (*Statistical Package for Social Sciences*). Análise descritiva será realizada para todas as variáveis (média e desvio padrão). General Linear Model (GLMs) com delineamento misto será realizado para comparar o tamanho do efeito do tratamento entre os grupos. A comparação por pares (*pairwise comparisons*) será realizada para verificar a diferença média entre os Grupos intervenção e o Grupo Controle em todas as variáveis em cada período independentemente. Foi utilizada a análise por intenção de tratar com a utilização do método *Last Observation Carried Forward* (LOCF) para dados dos participantes perdidos. Será adotado o nível de significância 0,05 e um intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Os resultados esperados baseiam-se na hipótese alternativa de que o protocolo de reabilitação cardiopulmonar é eficaz clinicamente, melhorando o desempenho funcional, a tolerância ao exercício, reduzindo sintomas e melhorando a qualidade de vida de participantes com sintomas da SPC.

Palavras-chave: COVID-19; Reabilitação Cardiopulmonar; atividades cotidianas;

(<http://decs.bvs.br/>).

Abstract

Introduction: COVID-19 is an emerging pandemic disease caused by severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). Although the majority of patients infected with SARS-CoV-2 are asymptomatic or have mild symptoms, some patients develop severe symptoms that can protractedly impair their quality of life and functional capacity. SARS-CoV-2 is closely related to severe acute respiratory syndrome (SARS) with direct and indirect effects on several systems, especially the musculoskeletal system, in addition to the respiratory system. Some of these symptoms persist for a long period, called post-COVID-19 syndrome (PCS), directly interfering with the functional capacity and quality of life of these participants. Cardiopulmonary Rehabilitation exercises are focused on restoring functional capacity in patients affected by cardiopulmonary diseases. **Objectives:** The objective of the work is to evaluate the clinical and functional effects of a quarterly Cardiopulmonary Rehabilitation exercise program for participants with PCS. **Methods:** The study is a clinical, randomized and controlled trial. Ninety participants of both sexes, aged between 18 and 65 years, who developed the severe form of COVID-19 and required at least 7 days of invasive mechanical ventilation, were recruited. Participants who currently need supplemental oxygen at home and who have motor, cognitive or neurological alterations that prevent participation in the Cardiopulmonary Rehabilitation Program were excluded. They were previously randomized in a 1:1 ratio by electronic system and blind allocation to the intervention group that underwent an exercise protocol based on the cardiopulmonary rehabilitation protocol, 2x/week, for 12 weeks in therapeutic sessions of identical protocols lasting 80 to 90 min. All participants were assessed before and after for peripheral muscle strength and endurance, post-COVID functional status, dyspnea, fatigue, and quality of life. Data analysis will be performed using the SPSS 23.0 program (Statistical Package for Social Sciences). Descriptive analysis will be performed for all variables (mean and standard deviation). General Linear Model (GLMs) with mixed design will be performed to compare the treatment effect size between groups. Pairwise comparisons will be performed to verify the mean difference between the intervention and control groups in all variables in each period independently. Intention-to-treat analysis was used using the Last Observation Carried Forward (LOCF) method for data from missing participants. A significance level of 0.05 and a confidence interval of 95% will be adopted. **Results:** The expected results are based on the alternative hypothesis that the cardiopulmonary rehabilitation protocol is clinically effective, improving functional performance, exercise tolerance, reducing symptoms and improving the quality of life of participants with PCS.

Keywords: COVID-19; Exercises; Pulmonary Rehabilitation; (<http://decs.bvs.br/>).

Lista de Ilustrações

Figura 1 Os principais sítios potenciais de fadiga muscular.

Lista de Quadros e Tabelas

- Quadro 1 Determinantes metabólicos e bioenergéticos da fadiga muscular periférica nas disfunções e suas consequências
- Quadro 2 Instrumentos internacionais para avaliação da fadiga
- Quadro 3 Instrumentos validados no Brasil para avaliação da fadiga

Lista de Abreviaturas e Siglas

1RM	Teste de Repetição Máxima
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividade de Vida Diária
BDI	Índice Basal de Dispneia (<i>Baseline Dyspnea Index</i>)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	Coronavírus
CVM	Contração Voluntária Máxima
DMP	Disfunção Muscular Periférica
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DTC6M	Distância do Teste de Caminhada de 6 minutos
EVA	Escala Visual Analógica
FPM	Força de Preensão Manual
FR	Frequência Respiratória
LCR	Líquido Céfalorraquidiano
LOCF	Última Observação Realizada (<i>Last Observation Carried Forward</i>)
Mid	Membro Inferior Dominante
mMRC	Escala de dispnéia modificada do Conselho de Pesquisa Médica (<i>Modified Medical Research Council</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCFS	Escala Funcional Pos- COVID (<i>Post COVID Functional Scale</i>)
PCR	Proteína C Reativa
PFSDQ	Questionário do Status Funcional Pulmonar e Dispneia (<i>Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire</i>)
PFSDQ-M	Questionário do Status Funcional Pulmonar e Dispneia modificado (<i>Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire - Modified version</i>)
QV	Qualidade de Vida
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SFC	Síndrome da Fadiga Crônica
SF-36	Pesquisa de Saúde Relatada pelo Participante (<i>Short Form Health Survey</i>)

SFC	Síndrome da Fadiga Crônica
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<i>TDI</i>	Índice Transicional de Dispneia (<i>Transitional Dyspnea Index</i>)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Sumário

Agradecimentos	6
Resumo	5
Abstract	6
Lista de Ilustrações	7
Lista de Quadros e Tabelas	8
Lista de Abreviaturas e Siglas	9
Lista de Símbolos	14
1 PARTE I – PROJETO DE PESQUISA	14
Capítulo 1 Revisão de Literatura	15
1.1 Introdução	15
1.1.2.1 Disfunções Neurológicas	18
1.1.2.2 Disfunções musculoesqueléticas	19
1.1.3.1 Dispneia	20
1.1.3.1.1 Avaliação da Dispneia	22
1.1.3.1.2 Alteração Musculoesquelética no COVID-19	25
1.1.3.1.3 Avaliação muscular periférica	27
1.1.3.2 Fadiga	29
1.1.3.2.1 Avaliação da Fadiga	32
1.1.3.3 Alteração Cardiopulmonar no COVID-19	34
1.1.4 REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR	35
1.1.4.1 Programa de reabilitação pulmonar domiciliar	36
1.2 Justificativas	38
1.2.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação	39
1.2.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde	40
1.2.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável	40
1.3 Objetivos	41
1.3.1 Primário/Geral	41
1.3.2 Secundários/Específicos	41
1.4 Hipóteses	42
1.4.1 HIPÓTESE NULA(H0)	42
1.4.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA(H1)	42

Capítulo 2	Participantes e Métodos	43
2.1	Aspectos éticos	43
2.2	Delineamento do estudo	43
2.2.1	Local de realização do estudo	43
2.2.2	Pré-registro do protocolo	43
2.3	Amostra	44
2.3.1	Local de recrutamento do estudo	44
2.3.2	Critérios de inclusão	44
2.3.3	Critérios de exclusão	44
2.4	Procedimentos/Metodologia proposta	45
2.4.1	Avaliação clínica	45
2.5	Desfechos	51
2.5.1	Desfecho primário	51
2.5.2	Desfecho secundário	52
2.6	Análise dos dados	52
2.6.1	Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)	52
2.7	Variáveis de controle	53
2.7.1	Variáveis de exposição	53
2.7.2	Variáveis de confusão	53
2.7.3	Plano de análise estatística	54
2.7.4	Disponibilidade e acesso aos dados	54
2.8	Resultados esperados	55
2.11	Referências	78
	Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	85
	Apêndice 2 – Título do Apêndice	75
	Anexo 1 – <i>Checklist</i> Ético Preliminar (CEPlist)	76
	Anexo 2 – Declaração de Instituição Coparticipante	89
	Anexo 2 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	79
	Anexo 3 – Escala do Estado Funcional Pós- COVID-19	90
	Anexo 4 – Cartilha de orientação para reabilitação domiciliar	92
	Anexo 5 – Escala de dispneia mMRC	105
	Anexo 6 – Escala de Borg Modificada	106
	Anexo 7 – Pictograma da fadiga	99

Anexo 8 – Questionário de Qualidade de Vida-SF-36	107
Anexo 9 – Registro no Clinical Trials	113
Capítulo 3	PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL
118	
3.1 Contextualização da Produção	108
3.2 Disseminação da Produção	119
3.3 Manuscrito(s) para Submissão	110
3.1 Título do manuscrito para submissão #1	111
3.1.1 Contribuição dos autores do manuscrito para submissão #1	111
3.2 Título do manuscrito para submissão #2	113
3.2.1 Contribuição dos autores do manuscrito para submissão #2	113
3.4 Manuscrito(s) Aceito(s) para Publicação	115
3.3 Título do manuscrito aceito #1	116
3.3.1 Metadados do manuscrito aceito #1	116
3.3.2 Contribuição dos autores do manuscrito aceito #1	116
3.4 Título do manuscrito aceito #2	118
3.4.1 Metadados do manuscrito aceito #2	118
3.4.2 Contribuição dos autores do manuscrito aceito #2	118
3.5 Produto(s) Técnico-Tecnológico(s)	120
3.1 Produto bibliográfico (técnico)	120
3.2 Ativos de Propriedade Intelectual	120
3.3 Tecnologia social	120
3.4 Curso de formação profissional	120
3.5 Produto de editoração	120
3.6 Material didático	120
3.7 Software/Aplicativo (Programa de computador)	120
3.8 Evento organizado	121
3.9 Manual/Protocolo	121
3.10 Relatório técnico conclusivo	121

1 PARTE I – PROJETO DE PESQUISA

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Introdução

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) surgiu em dezembro de 2019, como um surto de pneumonia viral de etiologia desconhecida que se iniciou em Wuhan, na China, que poderia levar a uma morte rápida por insuficiência respiratória aguda. Rapidamente esse surto se transformou em uma pandemia com alto índice de disseminação e mortalidade (CIOTTI et al., 2020).

No âmbito clínico e fisiopatológico prático, a COVID-19 pode ser descrita como uma doença respiratória grave que acomete principalmente o parênquima pulmonar e as vias respiratórias inferiores, desencadeando pneumonia e SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave). O curso da doença pode variar desde quadros leves (81% dos casos) a moderados e graves (14% dos casos), com necessidade de atendimentos em unidade de terapia intensiva em caráter de urgência. Já os restantes 5% cursam com condições clínicas críticas aliadas a outras complicações multissistêmicas (MACHADO, Debora Mazioli, VIANNA, *et al.*, 2020, RAGHU, WILSON, 2020). SULEYMAN, FADEL, *et al.*, 2020).

A infecção do SARS-CoV-2 no início apresenta como objetivo as células do epitélio nasal e brônquica e os pneumócitos, através da glicoproteína de pico, que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (WIERSING et al., 2020). A serina protease transmembrana tipo 2, que se encontra na célula hospedeira, realiza a captação viral, fragmentando a angiotensina 2 e ativando a proteína SARS-CoV-2, que realiza a mediação da entrada do COVID-19 nas células hospedeiras (PARASHER, 2021).

A angiotensina e a serina protease transmembrana tipo 2 são proteínas sintetizadas pelas células epiteliais alveolares tipo II (KUMAR & AI KHODOR; 2020).

O SARS-Cov-2 realiza a infecção e causa a morte das células do linfócito T (WIERSING et al., 2020). Além disso, apresenta uma resposta inflamatória viral que pode ser como uma resposta imune inata ou adaptativa, que consiste na imunidade

humoral e mediada por células, prejudicando a linfopoiese e aumentando a apoptose dos linfócitos (PARASHER, 2021).

Após a infecção inicial, ocorre a aceleração da replicação viral e, com isso, a integridade da barreira do epitélio endotelial fica comprometida, afetando também as células dos endotélios capilares pulmonares, acentuando a resposta inflamatória e desencadeando um estímulo de monócitos e neutrófilos (YE et al., 2020).

O grau de gravidade das manifestações encontradas varia principalmente em pessoas com comorbidades, sendo as mais comuns a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes, a doença cardiovascular, a doença pulmonar crônica, a doença renal crônica, o câncer e a disfunção hepática crônica (PARASHER, 2021).

1.1.1 Síndrome Pós-COVID-19

Segundo o Sistema de Vigilância do Ministério da Saúde a taxa de sobrevivência dos indivíduos que passaram pela forma mais grave da COVID-19 é de aproximadamente 50%. Embora há poucos estudos divulgados sobre as sequelas deixadas pelo SARS-CoV-2 no organismo, já é sabido que a doença deixa rastros em muitos sistemas (LANA et al. 2020). No estudo de Mao L, Jin H, Wang M *et al.* (2020), em seu relato à Revista de Neurologia expõe que o processo fisiopatológico da doença provém de uma resposta inflamatória que atingem principalmente o sistema respiratório. Contudo, o autor ressalta que novos estudos vêm identificando sequelas de grande significância, também, nos sistemas cardiovascular, neurológico e osteomuscular. Conforme descrito pela OMS, a probabilidade de déficits nestes sistemas aumenta nos indivíduos que foram submetidos a períodos de permanência em UTI, aliada a necessidade de uso de respiradores. Em consequência, as morbidades adquiridas no processo deixam impactos importantes nas capacidades funcionais e cognitivas dos indivíduos recuperados (GREVE et al., 2020; PAHO/WHO, 2020).

A síndrome pós-COVID-19 apresenta-se como um conjunto de sinais e sintomas que se desenvolvem após 3 semanas do início dos sintomas e continuam por mais de 12 semanas, muitas vezes podendo afetar qualquer sistema do corpo (WU, 2021). Pode estar relacionado ao colapso do sistema nervoso autônomo ou imunidade mediada por vírus, levando à síndrome de intolerância postural de curto ou longo prazo (DANI et al., 2021),

Os sintomas variam de tosse e falta de ar a fadiga, dor de cabeça, palpitações, dor no peito, dor nas articulações, limitações físicas, depressão e insônia, e afetam pessoas de várias idades (HUANG et al., 2021).

Um programa de reabilitação cardiopulmonar causa uma melhora significativa à capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com síndrome pós-COVID-19, e seu início deve ser o mais precoce possível, uma vez que há evidências de que a reabilitação precoce é uma estratégia importante para o tratamento de polineuropatia e miopatia em pacientes críticos, levando a melhora dos sinais e sintomas, e independência funcional desta população (DEMECO, MAROTTA, BARLETTA *et al.*, 2020).

A síndrome pós-COVID-19 apresenta manifestações gastrointestinais, pulmonares, cardiovasculares, hematológicas, renais e neurológicas (BEHZAD et al., 2020).

1.1.2 Disfunções respiratórias

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

Um pouco mais a frente, no decorrer da 6ª a 8ª semana, o tecido pulmonar se torna fibrótico, além disso, lesões bilaterais tendem a ser observadas. Nesse contexto, Raghu e Wilson (2020) observaram em seu estudo que os indivíduos, após alta hospitalar, apresentam anormalidades restritivas, assim como capacidade de difusão reduzida e obstrução das pequenas vias aéreas. Alguns autores também sugerem que essas anormalidades poderão ser comuns na função pulmonar,

principalmente nos indivíduos que alcançaram a forma mais graves da COVID-19, em virtude dos altos índices inflamatórios e da fibrose pulmonar.

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

Outra consequência decorrente da infecção por SARS-Cov-2 Brech *et al.* (2020) relatam em seu estudo que algumas complicações e/ou déficits deixados na capacidade respiratória, podem ser resultados de paradas cardiorrespiratórias após danos as inervações do coração, dos pulmões e outros órgãos do sistema cardiorrespiratório, assim como perda da função neuromuscular e trofismo muscular. Desta forma, pode-se considerar que diminuição da função cardiorrespiratória, diminuição da força muscular inspiratória e conseqüentemente da capacidade funcional tem ligação ao agravamento dos sintomas decorrentes da infecção pelo SARS-Cov-2 no tecido neural ligado a órgãos e/ou estruturas no sistema respiratório (HADAYA;; BENHARASH, 2020; ZOUFALY et al., 2020).

1.1.2.1 Disfunções Neurológicas

Existem algumas hipóteses e especulações em torno do caminho o qual o vírus acessa o sistema nervoso, sendo a principal delas, a que defende a ideia de que uma das vias transsinápticas do nervo vago seria a responsável (INCIARDI et al., 2020; LU et al., 2020). Tal hipótese se deve ao fato da sua inervação envolver a parte inferior das vias respiratórias por meio do epitélio nasal e olfatório (GREVE, 2020; WEI, LIU, *et al.*, 2020). Mas há divergências entre os autores, tanto que alguns ainda discutem uma segunda hipótese, a qual a disseminação ocorreria via hematogênica, com o vírus atravessando a barreira hematoencefálica (MATSCHEKE et al., 2020). Porém, ao observar o tecido neural infectado pelo SARS-CoV-2, foi observado a indução a apoptose celular pelo vírus, onde os mecanismos de apoptose são semelhantes ao das doenças desmielinizantes, o que poderia dar mais

sustentação à primeira hipótese (Mao L, Jin H, Wang M *et al.*, 2020; MATSCHKE *et al.*, 2020).

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

Dentre as principais complicações neurológicas, foi observado que cerca de 20% dos indivíduos acometidos pela COVID-19, apresentava dentre os seguintes sinais e sintomas,: alterações da consciência, convulsões ou status epilético, paralisia, AVE (acidente vascular encefálico), neuropatia infecciosa, polineuropatia periférica, além de possível miopatia necrotizante (LU *et al.*, 2020; SHAHJOUEI *et al.*, 2020). No entanto, os autores sugerem observar que a chamada polineuropatia do doente crítico, em geral uma neuropatia sensório-motora mista de ordem infecciosa, por si só já causa degeneração axonal, e a miopatia necrotizante por sua vez, pode causar degeneração gordurosa, hipotrofia e fibrose. Tais condições são frequentemente observadas, respectivamente, em 46% e 48% a 96% dos indivíduos que experimentam internação prolongada na UTI, o que levanta a hipótese de que a síndrome pós – COVID-19 no contexto das formas graves da doença, seja na verdade a entidade clínica já amplamente descrita como síndrome pós – terapia intensiva (GREVE *et al.*, 2020).

1.1.2.2 Disfunções musculoesqueléticas

Como é amplamente conhecida, a condição de inatividade física, ocasionada pela hospitalização em UTI (ou mesmo isolamento social), podem impactar significativamente na homeostase muscular dos indivíduos. Neste contexto, o processo inflamatório ocasionado pela infecção por COVID-19 promove consequências musculoesqueléticas muitas vezes catastróficas, impactantes e que podem perdurar por um longo período da vida dos pacientes, reduzindo drasticamente sua qualidade de vida. Tal condição parece ser mais evidente em

indivíduos que permanecem longos períodos em hospitalização, porém, o autor explica que este processo envolve várias condições a que os indivíduos ficam expostos, como o processo inflamatório, imobilidade, além de suporte nutricional e calórico insuficiente, fora a administração de corticosteroides, muitas vezes realiza de forma sem tanto critério, dado os contextos de complexidade nos quais estão inseridos os pacientes (GREVE et al., 2020).

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

LABRUZETTA, ROSAND E VRANCEANU,(2019) também descrevem em seu estudo que na primeira semana de hospitalização, já pode ocorrer uma perda de até 20% da massa muscular da coxa em indivíduos sépticos em UTI. O autor ainda ressalta que uma semana acamado, pode gerar uma redução de 30% na força muscular, seguido de uma perda adicional de 20% a cada semana seguinte. Diante disto, conclui-se que a perda de massa e força muscular impactará diretamente na capacidade física ou mesmo atividades diárias destes indivíduos, gerando um significativo impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes acometidos pela Covid-19, e que experimentaram tal situação (CORRÊA et al., 2011; NUNES et al., 2020).

1.1.3 Persistência de sintomas na Síndrome Pós-COVID-19

1.1.3.1 Dispneia

A dispneia pode ser caracterizada como uma forma de experiência subjetiva de respiração desconfortável, consistida de sensações distintas qualitativamente que podem variar de intensidade, podendo também apresentar abrangência dos

sintomas não só com interações múltiplas de origem fisiológica, mas também com fatores multidimensionais, tais como psicológicos, sociais e ambientais (MARTINEZ et al., 2004). No entanto, expressões tais como, dificuldade, esforço, peso ou desconforto para conseguir respirar, sensação de respiração curta, ou fome de ar, sensação de opressão ou aperto no peito, também são bastante utilizadas pelos pacientes na tentativa de descrever o sintoma dispneia (ZIEGLER, 2011).

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

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

Outros autores também trazem a vertente de que em resposta a detecção de elevadas concentrações de CO₂ e baixas concentrações de Oxigênio o centro respiratório bulbar, aumenta a frequência respiratória como forma de compensação para a manutenção homeostática. Em situações normais, esse processo não gera desconforto, por outro lado, no caso de contextos patológicos, onde existe déficit nas funções cardíacas ou pulmonares, a frequência respiratória e a falta de ar podem ser aumentadas até mesmo em situações de repouso (DORNELES, 2018; SOUZA, VIEIRA et al., 2020).

Não raro, podem existir situações nas quais a dispneia pode provocar tanto desconforto que os indivíduos sentem incapacidade de respirar com a profundidade e velocidade adequada devido a demanda ventilatória exacerbada, sendo bem comum que relatarem com frequência a percepção de que a expansibilidade torácica ao inspirar esta dificultada e reduzida, bem como a expiração (que deveria ser um

processo praticamente passivo) demanda esforços maiores do que o normal (SIMSIC, 2016).

Como consequência inevitável, o aumento da frequência respiratória (FR), juntamente com a dispneia, afetam consideravelmente a realização de atividades físicas e diárias dos indivíduos, gerando significativo impacto funcional e implicando diretamente na redução da qualidade de vida dos indivíduos envolvidos (BOHN JÚNIOR et al., 2020; ZIEGLER, 2011).

1.1.3.1.1 Avaliação da Dispneia

Como já foi dito, a dispneia pode ser definida como uma percepção subjetiva do aumento do trabalho respiratório, que gera uma sensação angustiante de falta de ar, sentida como ventilação inadequada. Para tanto, a dispneia, desencadeada na realização de atividades de esforço, parece ser uma das queixas mais frequentes e tende a ser mais incidente entre os indivíduos que apresentam comprometimento da função pulmonar, sobre tudo no pós-covid19 (O'DONNELL et al., 2007).

A dispneia em determinados indivíduos durante o esforço, leva à redução progressiva da atividade física, podendo esta condição gerar um ciclo vicioso, afetando não só o estado funcional e condicionamento físico, como também a realização de suas atividades de vida diária, tendo impacto direto na qualidade de vida do paciente (TROOSTERS et al., 2005).

Neste contexto, a literatura disponibiliza uma quantidade significativa de instrumentos e escalas para avaliar o grau de dispneia nestes indivíduos, seja, por forma de avaliação subjetiva, limitação das atividades de vida diária ou incapacidade funcional (CABRAL, LOPES, *et al.*, 2017, PISSULIN, PACAGNELLI, *et al.*, 2018).

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

A escala visual analógica (EVA), criada por Scott Co. Laboratory, em 1920, tem sido empregada para medir diferentes aspectos subjetivos como humor, dor,

ansiedade e dispneia, sendo desde então, bastante utilizada na prática clínica para medir a dispneia tanto em repouso quanto durante exercícios (AITKENS, 1969).

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

Por se tratar de uma escala extremamente subjetiva, ao longo do tempo, e a fim de permitir um entendimento mais adequado da percepção de esforço pelo indivíduo avaliado, foi estabelecida a inserção de expressões quantitativas de intensidade de modo que existisse correlação direta entre as categorias numéricas e os descritores verbais (HIGBEE, DODD, 2020, SILVA, DIAS, *et al.*, 2011). Vale ressaltar que a escala de Borg compreende instruções para sua utilização, juntamente com a estruturação a ser avaliada, buscando não só facilitar a compreensão pelo indivíduo, mas sobretudo aumentar a acurácia de resposta em relação à percepção subjetiva de esforço durante as atividades propostas (CABRAL *et al.*, 2017; GOMES; SCHUJMAN; FU, 2019; LIMA DE *et al.*, 2019).

A avaliação da dispneia em relação a limitações na execução de atividades rotineiras requer alguma interseção entre a uni e multidimensionalidade, de forma que seja possível quantificá-la. Nesse contexto, a escala mais citada na literatura é a Escala Modificada do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (*MMRC-Modified Medical Research Council*), criada por pneumologistas ingleses, em 1960, e desde então, tem sido usada para medir a dificuldade de respiração nas AVD (atividades da vida diária) e a incapacidade respiratória percebida (BESTALL *et al.*, 1999, DA CAPITAL *et al.*, 2018).

A escala do MMRC é composta por apenas cinco itens, sendo que o paciente escolhe o item que corresponde a quanto a dispnéia limita suas AVD, indicando seu grau subjetivo de dispneia escolhendo um valor entre 1 e 5: 1 (só sofre de falta de ar durante exercícios intensos), 2 (sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve), 3 (anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar

mesmo quando andando devagar), 4 (pausa para respirar depois de andar menos de 100 m ou após alguns minutos) e 5 (sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo) (KOVÉLIS, DEMÉTRIA et al, 2008).

Na prática, a escala MMRC é um instrumento de fácil aplicabilidade, compreensão pelo paciente e reprodutibilidade pelo examinador, e consiste na descrição correlacionada e adjetivada da dispneia durante atividades diárias, que muitas vezes encaixam-se na realidade de indivíduos com dificuldades respiratórias em atividades básicas, como sair de casa, ou até mesmo ao vestir-se (CAMARGO, PEREIRA, 2010, KOVÉLIS, SEGRETTEI, *et al.*, 2008, ZIEGLER, 2011; PISSULIN, PACAGNELLI, *et al.*, 2018).

No que tange os instrumentos multidimensionais para avaliação da dispneia, temos a Índice Basal de Dispneia (BDI) (desenvolvido por MAHLER *et al.*, 1984) tem sido usado para avaliar e mensurar o impacto direto e indireto causado pela dispneia na vida dos indivíduos, sendo dividida em três domínios distintos, porém, correlacionando as magnitudes: da incapacidade funcional, das tarefas e do esforço, facilitando a avaliação mais detalhada e multidimensional do impacto da dispneia na vida de cada indivíduo. O BDI também possui algumas características específicas, pois correlaciona uma graduação de 0 a 4 para cada domínio supracitado, além de um campo que contempla além da subjetividade do sintoma, também permite a associação do sintoma dispneia com outros aspectos físicos, emocionais ou comportamentais (MAHLER *et al.*, 1984).

Quanto a utilização de questionários multidimensionais para avaliação direta e correlacionada da dispneia, na literatura internacional destacam-se: o questionário *Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire - Modified version* (PFSDQ-M), em sua versão traduzida, adaptada e validada para língua portuguesa. Para fins de esclarecimento e especificação, temos que o PFSDQ-M (Versão modificada do *Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire*) é composto por três domínios: influência da dispneia nas AVD, influência da fadiga nas AVD (5 itens gerais e 10 específicos para cada domínio) e mudança nas AVD em comparação ao período anterior à doença (10 itens específicos). No que se refere a estes domínios, o paciente é orientado a indicar o quanto a dispneia e a fadiga interferem nos 10 itens específicos de AVD, escolhendo para cada atividade um valor entre 0 e 10, sendo os respectivos significados: 0 (nenhuma interferência), 1-3

(leve), 4-6 (moderada), 7-9 (grave) e 10 (muito grave). Já no terceiro domínio, o paciente relata de quanto foi o impacto na mudança nas AVD em comparação ao período anterior à doença, escolhendo para cada atividade um valor entre 0 e 10: 0 (tão ativo como sempre em relação a essa atividade), 1-3 (pequena mudança), 4-6 (mudança moderada), 7-9 (mudança extrema) e 10 (não faz mais essa atividade) (KOVELIS, DEMETRIA et al, 2008).

Após esta estratificação pessoal e intransferível por parte do paciente, não só um escore parcial é calculado, variando de 0 a 100 para cada um dos três domínios (dispneia, fadiga e mudança nas AVD), e um escore total é formado pela soma dos escores parciais dos três domínios, totalizando um valor que varia de 0 a 300. Vale ressaltar que existem cinco questões gerais nos domínios dispneia e fadiga que são de caráter meramente informativo e qualitativo, e suas respostas não são contabilizadas na pontuação do questionário. Para fins de interpretação, temos que valores mais altos na escala indicam maior limitação nas AVD (LAREAU, MEEK, ROOS, 1998).

1.1.3.1.2 Alteração Musculoesquelética no COVID-19

A produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias em condições hipercatabólicas é associada ao estresse oxidativo, que promove a produção de moléculas corrosivas que causam danos graves aos miócitos (WELSCH C et al., 2020). A dinâmica exata subjacente à perda de massa muscular na COVID-19 ainda não é clara. No entanto, os pesquisadores sugerem que a perda muscular nos pacientes com COVID-19 é resultado de uma ampla gama de fatores inter-relacionados.

O envelhecimento assim como distúrbios metabólicos e inflamatórios (diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares, câncer, etc.), estão associados a estados basais de desnutrição proteico-energética e doenças sistêmicas hiperinflamatórias que contribuem para disfunção muscular periférica (DMP). No contexto da COVID-19, esses indivíduos geralmente também são a maioria dos pacientes acometidos e assim apresentam amplas possibilidades de disfunção muscular periférica. Sem dúvida alguma, os idosos afetados pelo SARS-CoV-2, em especial as formas graves, provavelmente expressarão lesões dramáticas em sua

estrutura muscular, especialmente nas fases tardias da doença [PITSCHIEDER, L *et al.*, 2020; JIM M *et al.*, 2020].

As consequências musculoesqueléticas exatas para pacientes com COVID-19 ainda não foram totalmente estabelecidas. Embora o trato respiratório pareça ser o local primário de infecção, o epitélio alveolar comprometido em alguns pacientes com COVID-19 pode levar ao desenvolvimento de viremias, com isso, as células em outros tecidos podem ser suscetíveis à infecção viral direta (BARKER-DAVIES *et al.*, 2020; DISSER *et al.*, 2020).

Além de haver a potencial infecção viral direta, as citocinas e moléculas de sinalização pró-inflamatórias induzidas pela infecção podem levar a alterações patológicas no tecido muscular esquelético. A proteína C reativa (PCR) é um biomarcador comumente utilizado para avaliar processos inflamatórios em geral e, os estudos atuais demonstraram que pacientes gravemente enfermos com COVID-19 têm níveis de PCR muito mais elevados do que os indivíduos saudáveis. Várias das moléculas de sinalização pró-inflamatórias conhecidas por estarem elevadas em pacientes com COVID-19 também podem afetar o tecido musculoesquelético (DISSER ET AL., 2020).

Pacientes que necessitaram ser internados em unidade de terapia intensiva (UTI) ou ficaram longos períodos hospitalizados, tendem a apresentar mais complicações musculoesqueléticas que exigem reabilitação. O período de hospitalização está diretamente relacionado com maiores períodos de hipomobilidade e/ou imobilidade, resultando em fadiga, fraqueza muscular e polineuropatia, esta inicia-se entre o 2º e 5º dia de uso de ventilação mecânica, encontrando-se mais frequente no 7º dia (BARKER-DAVIES ET AL., 2020; FELIPPE FELIX MEDIANO ET AL., 2020).

Mialgias e fraqueza generalizada foram relatados em pacientes sintomáticos com COVID-19. Embora alguns dados tenham sugerido que a ocorrência de dor muscular não aumenta com a gravidade da COVID-19 (DISSER *et al.*, 2020).

Mesmo após a alta hospitalar, alguns pacientes relatam dificuldades nas atividades de vida diária (AVD), como caminhar e subir escadas. Isso sugere que a infecção por SARS leva a déficits tanto na força quanto na resistência muscular,

provavelmente devido aos efeitos pró-inflamatórios da infecção viral e ao descondicionamento que ocorre durante o período de convalescença. A redução da capacidade funcional e da aptidão física desses pacientes correspondeu a quedas em diversos índices de qualidade de vida relacionada à saúde (DISSER ET AL., 2020; LAU ET AL., 2005).

1.1.3.1.3 Avaliação muscular periférica

Como abordado previamente, a disfunção muscular periférica tem substancial contribuição na fadiga muscular periférica. O impacto dessa disfunção no desempenho muscular se desenvolve por anormalidades na estrutura, na bioenergética e na função muscular. Algumas implicações clínicas importantes estão relacionadas às alterações da estrutura (massa) e função (força e resistência) muscular, como a redução da capacidade de exercício, da qualidade de vida e da sobrevida em diversas condições pulmonares, o que analogamente poderíamos supor alterações similares nas disfunções induzidas pela COVID-19 (AZUMA *et al.*, 2020). A etiologia dessas anormalidades parece ser multifatorial, envolvendo fatores como descondicionamento, hipóxia e/ou hipercapnia, estresse oxidativo, senescência, disfunção hormonal, inflamação sistêmica, uso crônico ou repetitivo de fármacos (corticosteroides) e depleção nutricional (RONDELLI RR *et al.*, 2009).

A COVID-19 sabidamente provoca uma tempestade inflamatória, multissistêmica implicada ao longo do tempo em diversas disfunções periféricas, entre elas a disfunção muscular. Todos os determinantes das disfunções musculares nas doenças pulmonares estão sintetizados no Quadro 1 (RONDELLI RR *et al.*, 2009).

Quadro 1: Determinantes metabólicos e bioenergéticos da fadiga muscular periférica nas disfunções pulmonares e suas consequências. (Modificado de: RONDELLI RR *et al.*, 2009)

Trigger determinante	Anormalidades	Disfunção
Estresse hiperinflamatório	↑↑ citocinas pró-inflamatórias como IL1, TNF-alfa, IL-8, IL-6	↓ desempenho muscular

Uso de corticoesteroides	↓ síntese proteica e ↑ catabolismo muscular	↓ desempenho muscular durante o exercício, piora da dispnéia e da fadiga
Hipoxemia aguda e/ou crônica	↑ mediadores inflamatórios, ↓ ATP e glicogênio muscular	↓ força e resistência muscular, ↓ desempenho muscular nas atividades de vida diária.
Estresse oxidativo	Desequilíbrio oxidante e anti-oxidante	↓ resistência muscular
Imobilidade e agentes sedativos e bloqueadores neuromusculares	↓ fibras do tipo I e ↓ enzimas oxidativas ↑ fibras do tipo IIx (hipotrofiadas)	↓ resistência muscular e ↓ desempenho muscular durante o exercício

Atualmente, existe uma grande variedade de modelos, testes e protocolos de exercícios sendo utilizados, objetivando a obtenção de parâmetros indicativos da fadiga muscular em pacientes com doenças cardiopulmonares (Vøllestad NK et al., 1997).

Os métodos de avaliação funcional de fadiga muscular periférica envolvem basicamente três componentes básicos:

I) a estratégia de ativação muscular: esforço voluntário ou estimulação exógena;

II) a condição do exercício (isométrico, isoinercial ou isocinético);

III) o padrão de exercício: tempo e intensidade, podendo envolver uma única contração prolongada ou uma série de contrações repetidas

A maioria dos métodos utilizados nessa avaliação em pacientes com doenças pulmonares ou cardíacas tem, preferencialmente, foco nos músculos dos membros inferiores. Cabe ressaltar, no entanto, que a função dos membros superiores se mantém relativamente preservada nesses pacientes.

Contração voluntária máxima

A avaliação da força e resistência muscular pode ser obtida pela contração voluntária máxima (CVM). Esta avaliação pode ser feita instruindo-se o paciente a gerar a maior força voluntária possível, sem alterar o comprimento muscular (teste simétrico) ou encorajar o paciente a realizar um arco completo de movimento com a maior carga possível (teste de 1 RM). Nessa avaliação, equipamentos como os tensiômetros ou dinamômetros podem ser utilizados para a quantificação da força isométrica (no caso de não haver alteração do comprimento muscular) gerada. No caso do teste de 1 RM considera-se a maior carga imposta e que o paciente consegue completar e repetição. Por se tratar de técnicas volitivas, complicadores externos, tais como a habilidade funcional e a motivação do paciente, podem gerar contrações submáximas e assim subestimar a análise. Entretanto, devido à facilidade da execução, ao encorajamento verbal e à experiência técnica, pouca variabilidade tem sido descrita nos testes envolvendo contração voluntária máxima (CVM). Em pacientes com disfunções pulmonares crônicas, a perda da capacidade de gerar ou manter a CVM durante o exercício de extensão do joelho tem sido representativo de fadiga muscular (SWALLOW EB et al., 2007). Estudos têm utilizado séries de contrações voluntárias submáximas na avaliação da resistência e fadiga muscular periférica. Habitualmente, valores relativos de aproximadamente 20-60% da CVM (teste de 1 RM ou contração voluntária máxima sustentada isométricamente) são requeridos para serem sustentados até a exaustão, mantendo cadência e ritmo constante ou próximo dele. A resistência é medida pelo tempo no qual a tarefa é mantida. O teste deve ser interrompido quando há falência em manter a intensidade da contração (queda de 5%) ou incapacidade de completar o arco de movimento ou visualmente haver sinais de fadiga muscular, como fasciculações, por exemplo (SWALLOW EB et al., 2007).

1.1.3.2 Fadiga

Dentro do espectro de sintomas mais comuns em pacientes pós - COVID-19, destacam-se a dor crônica não específica, tosse, dispneia, mialgia, artralgia, as com fadiga (AZUMA et al., 2020). No entanto, vale ressaltar que em qualquer síndrome pós viral crônica já pode cursar com sensação de fadiga e falta de energia, além de mialgia inespecífica, podendo também gerar depressão e até distúrbios do sono,

como mostram as diversas caracterizações pelos pós infecção pelo SARS-Cov2. Tais efeitos adversos de longo prazo, são extremamente semelhantes aos experimentados por pacientes com síndrome da fadiga crônica (SFC) e síndrome da fibromialgia, indicam uma carga significativa desses sintomas contínuos em pacientes com COVID-19 (MOLDOFSKY *et al.*, 2011; MANDAL *et al.*, 2020).

Classicamente, a fadiga muscular é conceituada como a incapacidade do músculo em gerar ou em manter níveis de força requeridos para uma determinada taxa de trabalho (VØLLESTAD NK, 1997). A fadiga muscular pode ser dividida em dois componentes: central e periférica. Essa terminologia se dá pelos sítios anatomofuncionais envolvidos no processo da fadiga. Na fadiga central, a ativação muscular a partir do sistema nervoso central está comprometida, enquanto, na fadiga periférica ou contrátil, o envolvimento é distal à junção neuromuscular. Pode-se visualizar na Figura 1 a ilustração representativa das estruturas envolvidas na fadiga central e periférica.

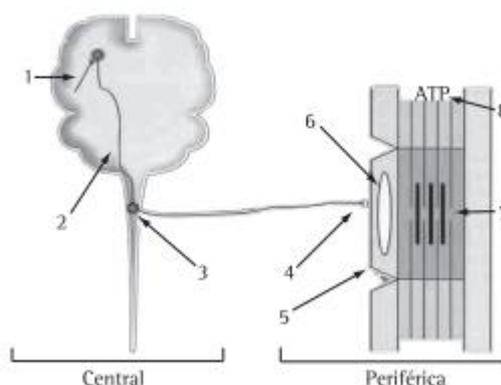


Figura 1: Os principais sítios potenciais de fadiga muscular: Fadiga central relaciona-se às alterações (1) do comando excitatório para os centros motores superiores ou (2) do neurônio motor inferior e (3) seu grau de excitabilidade, ou ainda (4) da transmissão neuromuscular. Fadiga periférica ocorre quando as alterações se relacionam (5) à excitabilidade do sarcolema, ou (6) à liberação e recaptção de cálcio pelos túbulos T e pelo retículo sarcoplasmático ou (7) a mecanismos contráteis, ou ainda (8) à oferta de energia e/ou acúmulo de metabólitos. (Fonte: RONDELLI RR *et al.*, 2009)

Descrita na maior parte das vezes como manifestação de cansaço, falta de energia ou exaustão associada ao prejuízo no desenvolvimento das atividades usuais do dia a dia, a definição atual de fadiga a descreve como um sintoma resultante de uma fisiopatologia subjacente ou decorrente de um tratamento

específico realizado, logo a fadiga é entendida como uma sequela, que se mostre refratário às estratégias habituais de recuperação de energia. O sintoma fadiga é muito prevalente em situações clínicas como doenças oncológicas, insuficiência cardíaca, fibromialgia e doença pulmonar obstrutiva crônica, além de condições relacionadas à fragilidade do idoso (MOTA et al., 2005; WINTER & FOWLER, 2009).

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

Em recente revisão sobre os mecanismos fisiopatológicos da fadiga crônica em pacientes pós-COVID-19, os autores defendem a premissa de que a síndrome de fadiga pós-COVID-19 pode resultar de danos aos neurônios sensoriais olfatórios, causando um aumento da resistência ao fluxo de líquido cefalorraquidiano (LCR), e ainda levando à congestão do sistema linfático com subsequente de acumulação tóxica dentro do sistema nervoso central (SNC) o que poderia explicar biologicamente a persistência deste sintoma. O sistema linfático, descrito em recentes trabalhos como uma rede perivascular, onde circula grande proporção líquórica subaracnóidea, responsável pela drenagem de resíduos tóxicos do metabolismo cerebral. Esta via de todo o cérebro tem sido chamada de “sistema linfático”, com base em sua similaridade em função do sistema linfático periférico (JESSEN et al., 2015).

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

Dadas essas evidências, era esperado que alguns sobreviventes de COVID-19 desenvolvessem fadiga pós-infecciosa, baseadas na hipótese de que a

tempestade inflamatória provocada pela infecção pelo SARS-COV-2, pode por associação com os achados já descritos em infecções virais graves, explicar a fadiga persistente e prolongada no pós-covid-19 (JOHNSON et al., 2020).

1.1.3.2.1 Avaliação da Fadiga

O termo fadiga é definido como “cansaço extremo resultante de esforço mental ou físico ou doença”, sendo também usado para descrever um sintoma inespecífico, mas debilitante em uma gama de doenças crônicas como câncer, esclerose múltipla acidente vascular cerebral e depressão. A natureza subjetiva e a gravidade da fadiga são avaliadas por meio de ferramentas psicométricas, como autorrelato questionários e escalas (ELBERS et al., 2008; WHITEHEAD L, 2009; KRUPP *et al.*, 2010; MITCHELL SA, 2010)

O mérito relativo das medidas objetivas e subjetivas de fadiga é dependente da situação clínica onde se objetiva estudá-la. Por exemplo, em uma população clínica onde a fadiga pode ser crônica e ter um impacto devastador na qualidade de vida (QV) e / ou função física, instrumentos específicos multidimensionais ou não são claramente justificados (DE FADIGA, 2010).

Em um último documento consensual brasileiro a fadiga é definida como uma sensação subjetiva e persistente de cansaço, exaustão física, emocional e/ou cognitiva, desproporcional à atividade recente, que não melhora com repouso e sono e que interfere nas atividades de vida cotidiana (DE FADIGA, 2010).

Estão descritos na literatura vinte e um instrumentos validados no mundo para avaliação da fadiga (Quadro 2). No Brasil, existem 7 instrumentos de fadiga transculturalmente validados (Quadro 3).

Quadro 2: Instrumentos internacionais para avaliação da fadiga (Modificado de: Consenso Brasileiro de Fadiga, 2010).

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA FADIGA VALIDADOS NO MUNDO

Fatigue Severity Scale

Visual analogue scale for fatigue

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

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

Quadro 3: Instrumentos validados no Brasil para avaliação da fadiga *Modificado de: Consenso Brasileiro de Fadiga, 2010.

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA FADIGA VALIDADOS NO BRASIL(*)

Escala de Gravidade da Fadiga
Escala de Fadiga de Chalder
Escala de Impacto da Fadiga
Escala Holandesa de Fadiga
Escala Holandesa Modificada de Fadiga
Escala Revisada de Fadiga de Piper
Picograma da Fadiga

1.1.3.3 Alteração da Capacidade Funcional na síndrome pós-COVID-19

A capacidade funcional pode ser definida como a forma com uma pessoa se comporta e age relação ao ambiente e ao gasto energético (RITTI-DIAS, QUINTELLA, 2021). Pacientes com COVID-19 e tempo prolongado de internação hospitalar podem apresentar várias limitações funcionais após a alta. Os sintomas pós-COVID-19 incluem distúrbios neurais e musculoesqueléticos, como neuropatia e fraqueza muscular, dispneia, hipoxemia grave, ansiedade e/ou depressão, perda de peso significativa, e sequelas cardiovasculares (MARTILO et al., 2021; WIERTZ et al., 2021). Assim, essas limitações funcionais precisam ser exploradas não só após a alta hospitalar, mas também no início da reabilitação, na fase de convalescença (SILVA et al., 2021). Embora se acredite que a grande maioria dos pacientes se recupere de suas limitações funcionais, o envolvimento na COVID-19 pode ser problemático, produzindo mialgia e fraqueza muscular com potencial para deteriorar ainda mais a qualidade de vida (TUZUN et al., 2021). A capacidade funcional reduzida pode estar relacionada a diversos fatores como a alteração na mecânica pulmonar, a ineficiência da troca gasosa, a diminuição da massa muscular, a fraqueza muscular periférica (RITTI-DIAS, QUINTELLA, 2021). Um estudo brasileiro mostrou que pacientes não hospitalizados por COVID-19 apresentam pior funcionalidade e equilíbrio postural do que controles, o que foi associado com menor força de preensão manual (FPM), fadiga geral e pior qualidade de vida (de SOUZA et al., 2021). Ainda na população brasileira, um outro estudo mostrou que a capacidade de exercício funcional reduzida em mulheres com síndrome pós-COVID-

19 foi fortemente explicada pela deterioração da força e função muscular (de OLIVEIRA et al., 2021).

Nesse contexto, uma equipe de mobilidade aliada à assistência interdisciplinar (REINA-GUTIÉRREZ et al., 2021) é essencial para fazer com que a funcionalidade desses pacientes melhore progressivamente, resultando em melhor qualidade de vida e permitindo que os pacientes retornem às suas atividades laborais (TOZATO et al., 2021).

1.1.4 REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR

O comprometimento funcional pós-COVID-19 pode prejudicar a capacidade de realizar atividades de vida diária e a funcionalidade, alterar o desempenho profissional e dificultar a interação social. Além da doença em si, a hospitalização prolongada pode levar a efeitos deletérios, como alterações pulmonares, cardiovasculares, musculares e cognitivas, além de ansiedade e depressão. Como é comum a hospitalização prolongada, pacientes necessitam de reabilitação cardiopulmonar (SANTANA et al, 2021).

Programas de reabilitação para pacientes com doenças crônicas pulmonares, como também para pacientes com sequelas de doenças pulmonares, são de grande eficácia objetivando principalmente restaurar o maior nível de independência, como também aliviar os sintomas e otimizar a capacidade funcional. Esse objetivo pode ser alcançado com a realização de atividade física, educação sobre a doença, e a reabilitação propriamente dita, visando reduzir os sintomas e incapacidade causada pela doença, normalmente composta por avaliação, treinamento físico e educação. Planos de reabilitação para doentes com DPOC podem ser aplicados em pacientes com outras doenças, como a síndrome pós-COVID-19, uma vez que o mesmo é eficaz em qualquer doença crônica. Programas de reabilitação podem ser realizados tanto no âmbito ambulatorial, como também em ambiente domiciliar com cartilhas de exercícios auto-explicativas e telereabilitação (RIES et al., 2007).

O programa de reabilitação cardiopulmonar objetiva controlar a dispneia através de exercícios respiratórios, melhorar a qualidade de vida por meio de exercícios de equilíbrio estático ou dinâmico e fortalecimento muscular. Pode ser realizado em centro de reabilitação com atendimentos em grupo ou em forma

remota, sendo que essa última forma de abordagem pode alcançar um maior número de pessoas tratadas (CARVALHO et al., 2006)

A reabilitação cardiopulmonar beneficia o paciente uma vez que diminui as disfunções musculares periféricas e respiratórias, anormalidades nutricionais, deficiências cardiovasculares, distúrbios esqueléticos, sensoriais e sociais, através de estratégias que integram ao manejo clínico e à manutenção da estabilidade clínica, principalmente nos pacientes continuam apresentando sinais e tendo sua capacidade funcional reduzida (RODRIGUES et al., 2002).

1.1.4.1 Programa de reabilitação pulmonar domiciliar

A reabilitação pulmonar é uma intervenção abrangente com base numa avaliação detalhada do paciente seguido por terapias que incluem treinamento físico, educação e mudança de comportamento. Foi projetada para melhorar a condição física e psicológica das pessoas com doença respiratória crônica e para desenvolver a adesão em longo prazo de comportamentos que melhore a saúde (BOWEN et al., 2015). Os principais objetivos da reabilitação pulmonar são minimizar os sintomas, melhorar o desempenho físico, a promoção da autonomia, o humor, a motivação, a aderência aos tratamentos recomendados, aperfeiçoar as AVD e conseqüentemente a qualidade de vida. O programa de reabilitação é composto por uma equipe multidisciplinar com intervenções individualizadas para as necessidades específicas de cada paciente com base na avaliação inicial, incluindo gravidade da doença, complexidade e comorbidades podendo ser iniciada em qualquer estágio, ou seja, no período de estabilidade clínica ou durante e imediatamente após uma exacerbação (SPRUIT et al., 2013).

Diretrizes internacionais suportam a reabilitação pulmonar como estratégia não-farmacológica padrão ouro para o manuseio terapêutico doenças pulmonares crônicas, uma vez que sabidamente melhora a capacidade de exercício, reduz a dispneia e impulsiona melhora na qualidade de vida, independentemente da gravidade da doença (HILL, 2006; NICI et al., 2006; PAZ- DIAZ et al., 2007; RIES et al., 2007; REIS et al., 2013; SPRUIT et al., 2013; MALTAIS et al., 2014; GARVEY et

al., 2016). Para se obter um resultado satisfatório, são necessários pelo menos oito a doze semanas de tratamento com frequência de duas a três vezes por semana (SPRUIT et al., 2013).

Então, o programa de treinamento físico deve fazer parte da rotina do tratamento dos pacientes com doenças pulmonares crônicas, assim como as avaliações e o monitoramento da dispneia durante a execução do mesmo (ACSM's, 2013). Além disso, o programa de reabilitação reduz a frequência das exacerbações agudas e internações hospitalares (RUBI et al., 2010), diminuindo o custo para o sistema de saúde, já que a maioria das despesas é atribuída durante a hospitalização (DATASUS 2019).

O programa de reabilitação domiciliar é um modelo alternativo seguro e com resultado clínico semelhante aos programas convencionais realizados nos centros especializados (GUELL et al 2008; MALTAIS et al., 2008; DIAS et al., 2013; LIU et al., 2014; HOLLAND et al., 2017).

De acordo com *American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement*, a reabilitação pulmonar domiciliar fornece os componentes essenciais para o tratamento, é acessível aos pacientes, de fácil execução e resulta em benefícios equivalentes aos realizados nos centros de referências (ROCHESTR et al., 2015).

Vários estudos corroboram com a aceitabilidade por parte dos pacientes, a viabilidade da participação da família e principalmente a eficácia clínica do programa de reabilitação domiciliar (MALTAIS et al., 2008; GHANEM et al., 2010; HOLLAND & HILL 2011; HOLLAND et al., 2017).

Holland e colaboradores compararam o número de pacientes, os benefícios clínicos e os custos do programa de reabilitação em domicílio com o realizado no centro de referência. Para a avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida, foi usada a distância do teste de caminhada de seis minutos (DTC6M) e o Chronic Respiratory Questionnaire, respectivamente. Estes autores concluíram que o programa de reabilitação pulmonar domiciliar usando recursos mínimos e pouca supervisão direta, proporciona melhorias de curto prazo na capacidade de exercício funcional e na qualidade de vida, equivalentes à reabilitação pulmonar convencional (HOLLAND et al., 2017).

Os benefícios do programa de reabilitação domiciliar também são observados nos pacientes que foram hospitalizados devido à exacerbação da DPOC. Um estudo

avaliou dois grupos de pacientes após a alta hospitalar, um foi submetido ao tratamento de reabilitação domiciliar e o outro recebeu o tratamento médico padrão sem exercícios de reabilitação e mudanças no estilo de vida. Foi identificado melhora na capacidade de exercício, na força muscular periférica, na qualidade de vida, na dispneia, bem como ausência de exacerbações subsequentes após um período de três meses. Diferentemente do grupo que não recebeu a reabilitação domiciliar, onde foram identificadas novas exacerbações (MURPHY et al., 2005).

Os eventos adversos da reabilitação domiciliar são pouco descritos nos estudos, porém os casos relatados se referem à exacerbação da doença e não ao programa de treinamento físico. Por tanto, esse tipo de tratamento é considerado de baixo risco para os pacientes (VIEIRA et al., 2010).

Os programas de reabilitação domiciliar apresentam boa aceitação dos pacientes, pois parece conveniente e possível adaptar de acordo com as suas necessidades. Um estudo avaliou qualitativamente por meio de uma entrevista, as perspectivas dos pacientes que participaram desse modelo de reabilitação pulmonar na última semana de tratamento. Os resultados mostraram vários benefícios percebidos por eles, tais como: a flexibilidade do treinamento, as vantagens de fazer exercícios em um momento conveniente, o impacto positivo no humor, o aumento da capacidade física e da confiança. Muitos relataram redução dos sintomas, que são capazes de realizar tarefas que anteriormente não era possível e perceberam que frequentar os centros de reabilitação teria sido difícil devido o ônus para o deslocamento. Então, levar o programa de reabilitação realizados nos centros de referências para a casa do paciente é mais fácil e acessível (LAHHAM et al., 2018).

1.2 Justificativas

Milhares de pacientes sobreviventes da COVID-19 tem apresentado a persistência de sintomas incluindo fadiga, dor, dispneia e disfunções osteomioarticulares que sabidamente reduzem a capacidade funcional e por sua vez a qualidade de vida dos pacientes pós-infecção viral pelo SARS-COV – 2 (AZUMA et al., 2020; MANDAL et al., 2020). Entretanto, embora a persistência de sintomas seja objeto de recentes publicações sobre a síndrome pós-COVID-19, ainda não está tão

claro a relação causal direta entre quais os fatores associados à cronificação destes sintomas.

No que tange o campo estratégias de reabilitação para o manuseio destas disfunções, ainda parece existir uma zona de penumbra ainda maior sobre a clara identificação de qual ou quais intervenções terapêuticas oferecem benefícios clínicos reais e sustentados e estão diretamente associados a evolução clínica dos sintomas da síndrome pós-COVID-19, ou quem sabe síndrome pós terapia intensiva, já tão bem descrita pela literatura e que apresentam forte interseção com a recém descrita síndrome pós-COVID-19.

A reabilitação cardiopulmonar, em sua essência, apresenta plausibilidade clínica e fisiológica para ser utilizada como ferramenta terapêutica para a reabilitação pulmonar e musculoesquelética destes pacientes, e possui como objetivos a melhora dos sinais e sintomas, e conseqüentemente leva a uma melhora na na qualidade de vida.

Por se tratar de uma doença infecciosa com alto risco de evolução grave e internação em unidade de terapia intensiva, é particularmente importante explorar as características clínicas da COVID-19, que podem auxiliar no manejo adequado de suas sequelas na fase pós-aguda, uma vez que estas sequelas levem a debilidade da capacidade funcional destas pessoas.

Com isso, conforme a Agenda 2030, objetivo 3 – “Saúde e Bem Estar”, podemos reduzir os agravos e comorbidades associadas às doenças não transmissíveis por meio de estratégias eficazes de tratamento, promovendo a saúde mental e o bem-estar.

1.2.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Sem dúvida, as manifestações descritas no escopo da síndrome pós – COVID- 19 trouxeram ainda mais importância para área das ciências da reabilitação, uma vez que milhares de pessoas em todo mundo, em um intervalo relativamente determinado, foram contaminadas por essa infecção viral, muitos inclusive desenvolveram a forma grave e experimentaram e experimentam sintomas persistentes da denominada síndrome pós – COVID-19. Diante do cenário, a busca por estratégias de tratamento eficazes, custo-efetivas e clinicamente relevantes são

temas emergentes e fundamentais para a área das ciências da reabilitação. que estamos vivenciando e a grande quantidade de pessoas acometidas pela COVID-19, a pesquisa de mais recursos de reabilitação funcional é de suma importância para a melhora da qualidade de vida e acrescenta mais um recurso em nossa atividade profissional.

1.2.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde¹

Diante da quantidade de pessoas acometidas pela COVID-19 e assim pela síndrome pós – COVID-19, pesquisas clínicas envolvendo estratégias de reabilitação funcional são de suma importância para a melhora da qualidade de vida da população e atende ao eixo 4 da agenda de prioridades do MS sobre desenvolvimento tecnológico e inovações em saúde assim como atende ao eixo 9, uma vez que comprovados efeitos clínicos do Programa de Reabilitação Cardiopulmonar por exemplo, este poderia ser incorporado ao rol de práticas assistências padronizadas do SUS e assim ampliar e democratizar o acesso à intervenções eficazes e que por sua vez permitem ampliar o número de usuários atendidos, uma vez que o Programa de Reabilitação Cardiopulmonar pode e deve ser feito em grupo.

1.2.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável²

A definição mais aceita para desenvolvimento sustentável é o desenvolvimento capaz de suprir as necessidades da geração atual, sem comprometer a capacidade de atender as necessidades das futuras gerações. É o desenvolvimento que não esgota os recursos para o futuro. A preocupação social é um dos eixos do desenvolvimento sustentável e assim, pesquisas clínicas que demonstrem com resultados sólidos, que estratégias terapêuticas capazes de assegurar a ampliação do acesso à população, apresentam forte relevância para o desenvolvimento sustentável. Com isso, conforme a Agenda 2030, objeto 3 - Saúde

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

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

e Bem Estar, podemos reduzir os agravos e comorbidades associadas às doenças não transmissíveis por meio de estratégias eficazes de tratamento, promovendo a saúde mental e o bem-estar.

1.3 Objetivos

1.3.1 Primário/Geral

Comparar os efeitos clínicos e funcionais entre um programa supervisionado de 12 semanas de exercícios supervisionados e um programa de exercícios domiciliares autorrealizáveis, orientados por uma cartilha de exercícios em voluntários com síndrome pós-COVID-19.

1.3.2 Secundários/Específicos

- Comparar os efeitos sobre a força muscular e a resistência periférica entre um programa supervisionado de 12 semanas de exercícios supervisionados e um programa de exercícios domiciliares autorrealizáveis, orientados por uma cartilha de exercícios, de mesmo tempo de duração;

- Correlacionar os efeitos entre um programa supervisionado de 12 semanas de exercícios supervisionados e um programa de exercícios domiciliares autorrealizáveis, orientados por uma cartilha de exercícios, de mesmo tempo de duração sobre a níveis de fadiga e dispneia em pacientes com síndrome pós-COVID-19;

- Comparar os efeitos sobre a qualidade de vida relacionada a saúde e no estado funcional pós-COVID-19 entre participantes de um programa supervisionado de 12 semanas de exercícios supervisionados e um programa de exercícios domiciliares autorrealizáveis, orientados por uma cartilha de exercícios, de mesma duração..

1.4 Hipóteses

1.4.1 HIPÓTESE NULA(H0)

Um programa trimestral de exercícios não tem efeito clínico sobre a força e resistência muscular periférica e não reduzem fadiga e nem dispneia em participantes com síndrome pós-COVID-19 e tem resultados similares ao autocuidado orientado por uma cartilha validade de exercícios.

1.4.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA(H1)

Um programa trimestral de exercícios apresenta efeitos clínicos sobre a força e resistência muscular periférica, reduzindo a fadiga e a dispneia em participantes com síndrome pós-COVID-19 e produz melhores desfechos quando comparados ao autocuidado centrado em exercício orientado por uma cartilha validada de exercícios.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Este protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) via Plataforma Brasil (<https://plataformabrasil.saude.gov.br>) antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012³. Todos os participantes assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice 1) após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado. Os itens obrigatórios para apreciação do CEP encontram-se identificados no *Checklist Ético Preliminar* (Anexo 1).

2.2 Delineamento do estudo

O estudo é um ensaio clínico randomizado previamente por sistema de randomização eletrônica (www.random.org) e a alocação dos voluntários nos braços do estudo foi feita sem a participação dos pesquisadores. O estudo é duplo cego uma vez que nem os voluntários e nem o profissional que executou o protocolo de reabilitação cardiopulmonar tem ciência dos objetivos e valências clínicas que serão aferidas pelo estudo.

2.2.1 Local de realização do estudo

O ensaio clínico está sendo realizado no Centro de Reabilitação da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro.

A declaração da Instituição coparticipante encontra-se no Anexo 2.

2.2.2 Pré-registro do protocolo

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

Após a aprovação do comitê de ética e pesquisa da UNISUAM, o protocolo do ensaio clínico foi registrado no *Clinical trials* (<https://clinicaltrials.gov/>) com o número de protocolo NTC20457. As informações encontram-se no anexo 9.

2.3 Amostra

A amostra será composta por 90 participantes, divididos em três grupos:

- 1- Grupo intervenção(n=30): que fará um programa de 12 semanas, 2x/semana de exercícios de reabilitação cardiopulmonar;
- 2- Grupo de intervenção domiciliar (n=30): que realizará exercícios orientados por uma cartilha autoexplicativa;
- 3- Grupo controle (n=30): que realizará cuidados usuais.

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Os participantes foram recrutados no Hospital Central da Polícia Militar e no ambulatório especializado multidisciplinar de follow-up pós COVID-19.

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Participantes com diagnóstico prévio de COVID-19 que necessitaram de internação hospitalar e de ventilação mecânica invasiva por no mínimo 7 dias, pois apresentariam polineuropatia do doente crítico, e que tenham recebido alta hospitalar entre agosto 2020 e dezembro 2021;
2. Ambos os sexos;
3. Maiores de 18 anos e menores de 65 anos.

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Necessidade de oxigênio suplementar domiciliar;
2. Alteração motora ou neurológica ou cognitiva que contraindique a participação do programa de reabilitação cardiopulmonar.

3. Persistência de sinais clínicos de trombose venosa profunda

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

Características demográficas e clínicas: Foi realizada avaliação inicial, onde foram colhidos os dados pessoais e histórico clínico.

2.4.2 Avaliação Muscular Periférica

2.4.2.1 Dinamometria de preensão palmar

A avaliação da FPM será feita por um único investigador previamente treinado, no período da manhã entre 8 e 12 horas, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Terapeutas da Mão (SBTM, 2008), utilizando um dinamômetro hidráulico. Os indivíduos serão posicionados sentados com o braço aduzido paralelo ao tronco, ombro em rotação neutra, cotovelo flexionado a 90°, antebraço em posição fundamental. Hiperextensão do punho de até 30° e desvio ulnar de até 15° serão permitidos durante os testes. Serão tomadas três medidas de ambas as mãos, com intervalo mínimo de 30 segundos entre elas. Os testes serão realizados alternadamente entre o lado dominante e não-dominante, para minimizar a influência da fadiga muscular. Para análise dos dados será considerado o maior valor obtido para cada mão. A mão dominante é definida como a preferida para a realização das atividades diárias. Os voluntários serão inquiridos sobre a mão de preferência para a realização de atividades como escrever, comer e carregar objetos. Durante a execução da preensão manual, o braço permanecerá imóvel, havendo somente permissão para a movimentação das articulações do punho e dedos.

Serão utilizados como fórmulas de predição (NOVAES *et al.*, 2009):

- FPM-D, kgf = $39,996 - (0,382 \times \text{idade,anos}) + (0,174 \times \text{peso,kg}) + (13,628 \times \text{sexo (homens=1;mulheres=0)})$
- FPM-ND, kgf = $44,968 - (0,420 \times \text{idade,anos}) + (0,110 \times \text{peso,kg}) + (9,274 \times \text{sexo (homens=1;mulheres=0)})$

2.4.2.2 Teste de Carga Máxima do Quadríceps

O teste de uma repetição máxima (1 RM) será realizado em cadeira extensora, com ajustes que mantenham o quadril e tornozelo com flexão de 90° e o joelho fletido para garantir após a extensão uma trajetória angular de 120°. Os testes de 1 RM serão conduzidos conforme o protocolo proposto por Brown e Weir (Brown & Weir, 2001). Antes de cada teste será realizado atividades livres, leves envolvendo p músculo testado, seguido de 1 min de alongamento para o músculo testado (no caso será testado o quadríceps). Após o alongamento foi realizado 3 repetições com carga moderada e após 5min de intervalo e repouso, será realizado o teste de 1 RM, acrescentando-se, pesos quando necessário, 0,4 a 5kg, totalizando até cinco tentativas. Registraremos como carga máxima, como a maior carga levantada em um único movimento de extensão completa do joelho em cadeia cinética aberta (Brown & Weir, 2001).

Para os valores de referência, será utilizado o maior valor dentre as três medidas de contração voluntária máxima no teste de 1 RM, normalizadas pelo peso corporal de cada indivíduo testado, de acordo com a fórmula proposta por Magalhães em 2010: $(\text{Força (kg)}/\text{Peso} \times 100)$

2.4.2.3 Teste de Endurance Muscular do Quadríceps

O teste de endurance muscular do quadríceps será realizado após 30 min de repouso após o teste de 1 RM. Utilizaremos uma carga de 40% da carga obtida no teste de 1 RM, arredondando para carga imediatamente superior em caso de frações de carga (Brown & Weir, 2001).

O teste de endurance muscular será feito na mesma cadeira extensora, com quadris, e tornozelo a 90° e joelho fletido para garantir uma velocidade angular de 1'20°/s utilizando o membro inferior dominante (MId). Os voluntários serão orientados a contar 1 segundo para extensão do MId e 1 segundo para retornar à flexão (velocidade angular de 120°/s). O desfecho deste teste será o tempo até a exaustão caracterizada por falha ou impossibilidade de completar o arco de movimento (BROWN & WEIR, 2001).

2.4.3 Avaliação da Fadiga pelo Pictograma da Fadiga

Avaliação da Fadiga será feita pelo Pictograma da Fadiga. O *Fatigue Pictogram* (FITCH MI et al., 2003) é um instrumento ilustrado para a avaliação de fadiga (ANEXO 2). Possui dois conjuntos de figuras que avaliam a intensidade e o impacto da fadiga nas atividades usuais e, por ser breve e de fácil aplicação, é útil para a assistência e pesquisa. Visando a comparabilidade entre populações mundiais ou populações com diferentes doenças, e frente às recomendações de se fazer adaptações culturais dos instrumentos existentes ao invés de se criar novos, optamos por utilizá-lo, atribuindo números a cada uma das imagens para facilitar a análise quantitativa. Esta escala foi validada no Brasil em relação as suas propriedades psicométricas na população brasileira (MOTA et al., 2009)

2.4.4 Avaliação da dispneia pela escala modificada do *Medical Resource Council* (mMRC)

A escala de dispneia modificada do *Medical Resource Council* (mMRC): é composta por apenas cinco itens, sendo que o paciente escolhe o item que corresponde a quanto a dispneia limita suas AVD. O participante relata seu grau subjetivo de dispneia escolhendo um valor entre 0 e 4, onde 0 (só sofre de falta de ar durante exercícios intensos), 1 (sofre de falta de ar quando andando apressadamente, subindo escada ou rampa), 2 (anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar), 3 (para respirar depois de andar menos de 100 m ou

após alguns minutos) e 4 (sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou preciso de ajuda para vestir ou tomar banho sozinho)(ANEXO 1). A escala de dispneia mMRC mostrou confiabilidade e validade satisfatórias (KOVELIS et al., 2008).

Para percepção do esforço durante os exercícios do grupo intervenção será utilizada a escala modificada de Borg: que é uma escala subjetiva para qualificar o grau de desconforto respiratório durante o exercício, onde a opção 0 quer dizer nenhum esforço e 10 máximo esforço e será utilizada exclusivamente durante as sessões de exercícios supervisionados e domiciliares para controle da intensidade do exercício.

2.4.5 Avaliação da Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida será feita pelo instrumento genérico de 36 itens, validado no Brasil e denominado SF-36 (Short Form Health Survey). Este instrumento é um questionário genérico de avaliação de qualidade de vida, de fácil administração e compreensão. Formado por 36 itens, subdivididos em 8 domínios, que são: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore que vai de 0 (zero) a 100 (obtido por meio de cálculo do Raw Scale), onde o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 corresponde ao melhor estado de saúde. Para calcular o domínio (aspecto a ser analisado), aplica-se uma fórmula específica, conforme o SF-36 traduzido e validado (BRAZIER et al., 1992; LINS; CARVALHO, 2016).

2.4.6 *Post COVID functional scale (PCFS)*

A escala de estado funcional pós-COVID é uma ferramenta de avaliação longitudinal do participante para a identificação de alterações do estado funcional pós-COVID-19 e sua evolução. A escala PCFS abrange todo o conjunto de áreas funcionais, em particular as limitações nas atividades de vida diária (AVD) e no local de trabalho, bem como as mudanças no estilo de vida. A escala pode ser administrada ao participante pela equipe treinada ou conduzida pelo paciente como

uma auto avaliação. No projeto, seguindo as orientações da PCFS, com esta será utilizada com fins de pesquisa, será conduzida por avaliador treinado e seguindo todas as orientações descritas para este fim. Esta escala consiste em seis categorias ordinais que refletem condições de gravidade crescente, de 0 a 4. A morte é codificada como "D". O grau 0 implica a ausência de quaisquer sintomas residuais. Se um ou mais sintomas residuais estiverem presentes, mas não afetarem as atividades normais do participante, será atribuído o grau 1. Se forem limitados em intensidade / frequência ou ocasionalmente evitados, o grau 2 será atribuído; o grau 3 implica limitações que obrigam o participante a reprogramar as atividades habituais, refletindo a incapacidade de realizar algumas atividades. O grau 4, o mais severo, é reservado para restrições funcionais severas que requerem assistência contínua nas atividades diárias (CORSI *et al.*, 2020; KLOK *et al.*, 2020).

2.4.7 Protocolo de exercícios

O protocolo de Reabilitação Cardiopulmonar foi elaborado baseado em protocolos de ensaios clínicos previamente publicados cujo objetivo tivesse sido fortalecimento muscular, melhora da fadiga muscular e capacidade funcional. Assim, o protocolo desenvolvido de exercícios do repertório clássico de reabilitação cardiopulmonar, com a utilização dos equipamentos exclusivos do Programa – como Esteira ergométrica, cicloergômetro, equipamentos para treinamento muscular respiratório e aparelhos de musculação, com o objetivo de realizar treinamento aeróbico, treinamento de força e resistência muscular localizada.

Cada sessão teve duração de aproximadamente 80 a 90 minutos, em grupos de até 3 participantes, sempre pela manhã, e consistiu das seguintes etapas (Ries *et al.*, 2007):

- 1- Treinamento aeróbico: 10 min de aquecimento na esteira ou cicloergometro;
- 2- Treinamento aeróbico: 30 a 45 min de exercícios na esteira ou cicloergometro;
- 3- Treinamento de força e resistência muscular: Exercícios para os membros superiores e inferiores levando em consideração os grupos musculares que geralmente são usados em suas vidas diárias, incluindo elevação frontal e

lateral; flexão e extensão; movimentos diagonais funcionais; exercícios de agachamento; dorsiflexão e flexão plantar. Os participantes serão orientados a realizar 30 min de exercícios com carga para fortalecimento muscular, com 20 repetições de cada atividade com intervalo de 1 minuto entre os exercícios para recuperação;

- 4- Exercícios de relaxamento: 15 min de exercícios de relaxamento e volta a calma.

Todas as sessões de atendimento serão executadas por fisioterapeuta especializada no programa, em ambulatório específico. O profissional que conduzirá as sessões de reabilitação cardiopulmonar executará o protocolo proposto e desconhece os desfechos a serem estudados pelo projeto.

2.4.8 Protocolo de exercícios domiciliares

O programa de treinamento domiciliar terá duração de dois meses, duas vezes por semana, com um total de 12 sessões, composto por um conjunto de exercícios respiratórios, alongamentos, fortalecimento muscular, equilíbrio e resistência aeróbica; ilustrados em formato de livreto (APÊNDICE 2). Esse material será entregue após a avaliação inicial e a execução do treinamento será esclarecida por um fisioterapeuta especializado em ciências da reabilitação. Todos os exercícios foram projetados de forma simples, com baixo risco, sem custo para os participantes e não foram fornecidos equipamentos. Será orientado preferencialmente realizarem os exercícios no mesmo horário, com roupa confortável. Semanalmente o mesmo profissional que prestou os esclarecimentos iniciais entrou em contato por telefone para retirar possíveis dúvidas a respeito do treinamento, checar a regularidade dos exercícios e se necessário oferecer orientações. Cada sessão teve duração de aproximadamente 80 a 90 minutos e consistiu das seguintes etapas (LIMA et al., 2019):

- 1- Exercícios respiratórios: Os participantes serão orientados a realizar a respiração freio labial, que consiste em inspiração nasal com a boca fechada, seguida de uma expiração com os lábios cerrados o máximo possível, por cinco minutos;

2- Alongamentos: Serão instruídos a alongar os músculos (esternocleidomastóideo, escalenos, trapézio, deltóides laterais, glúteos e região lombar) até o limite tolerado confortavelmente, mantendo cada alongamento de 20 a 30 segundos. Os alongamentos tiveram duração de aproximadamente de 5 minutos;

3- Fortalecimento e resistência muscular: Exercícios para os membros superiores e inferiores levando em consideração os grupos musculares que geralmente são usados em suas vidas diárias, incluindo elevação frontal e lateral; flexão e extensão; movimentos diagonais funcionais; exercícios de agachamento; dorsiflexão e flexão plantar. Os exercícios foram realizados na posição ortostática e sentado em uma cadeira, usando o peso do próprio membro e objetos como pesos leves, além de degraus e as paredes do próprio ambiente. Os participantes foram instruídos a realizar 20 repetições de cada atividade com intervalo de 1 minuto entre os exercícios para recuperação. Duração total de aproximadamente 20 minutos;

4- Treinamento de equilíbrio através de exercícios proprioceptivos em posição ortostática, com duração de 10 minutos;

5- Treinamento aeróbico por meio de caminhada por 30 minutos;

6- Exercícios respiratórios e alongamentos: Os mesmos realizados no início, com duração de 10 minutos aproximadamente.

A intensidade do nível do esforço durante os exercícios foi avaliada pelo próprio paciente e foram orientados a reduzir as repetições ou aumentar o intervalo de descanso entre os exercícios, se apresentassem dispneia intensa (equivalente a Borg >7 ou aumentar a intensidade dos exercícios se a percepção do esforço fosse representada por um Borg < 4) (GANDERTON et al., 2011). Para a conclusão do programa de treinamento domiciliar foi considerado uma adesão de 70% das sessões (HOLLAND et al., 2017).

Todos os participantes serão avaliados antes e após a execução do programa de exercícios domiciliares.

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

Como variáveis para o desfecho primário desta pesquisa, analisaremos a função muscular periférica, a persistência dos sintomas e as atividades de vida diária comparando diferentes propostas de intervenção.

2.5.2 Desfecho secundário

A melhora da qualidade de vida (Questionário SF36) e a redução da percepção de dispneia durante atividades física.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

O cálculo do tamanho da amostra foi feito com o pacote “pwr” (CHAMPELY S, 2018) (R package, versão 1.2-2, <https://CRAN.R-project.org/package=pwr>). Consideramos, para o cálculo, a média de 41,3, o desvio padrão de 5,05 e uma mínima diferença clinicamente importante de 4,7 Kg entre as médias de carga máxima no teste de contração voluntária máxima (OLIVEIRA IO, 2016) e o poder baseado no modelo de *Cohen* de 0,8 com desvio-padrão de 5,05. Assumindo $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,8$, desvio-padrão = 5,05 e um tamanho de efeito proposto por Cohen de 0,93.

Este tamanho de efeito “*d*” é calculado por:

$$d = [(Média de referência + Mínima mudança detectada) - média de referência] / desvio - padrão$$

$$d = [(41,3 + 4,7) - 41,3] / 5,05 \Rightarrow d = 0,93.$$

Assim no pacote *pwr*. no R temos:

```
n=pwr.t.test(n=NULL, d=0.93, sig.level=0.05, power=0.8, type="two.sample",  
alternative="two.sided")
```

n = 19.15925

d = 0.93

sig.level = 0.05

power = 0.8

alternative = two.sided

Desta forma, utilizamos o n=estabelecido foi arredondado para o primeiro número inteiro imediatamente superior(n=20) + 20% para cobrir eventuais perdas. Assim o número mínimo de pacientes necessários em cada grupo será de 24 pacientes.

2.7 Variáveis de controle

A principal variável de controle é a força, que será medida através de teste preensão manual e do teste de contração voluntária máxima. Além disso, terão também como variáveis de controle o *endurance*, a dispneia, a fadiga, o estado funcional e a qualidade de vida.

2.7.1 Variáveis de exposição

As variáveis de exposição serão o programa de exercícios supervisionados de 12 semanas, 2 x por semana, por um programa de exercícios autorrealizado e orientados por uma cartilha validade de exercícios (anexo) 2x/semana, por 12 semanas, e um grupo que não realizará qualquer intervenção no período.

2.7.2 Variáveis de confusão

O tempo de internação, o grau de disfunções adquiridas na UTI pode

representar variáveis de confusão. Assim, evitando a regressão para média, a inclusão no estudo só pode ocorrer transcorrido 3 meses (90 dias) após alta hospitalar. Este é o tempo descrito para minimizar eventuais complicações inerentes a síndrome do paciente crítico e homogeneizar os grupos (RIBEIRO; OLIVEIRA; YAMAUCHI, 2022).

2.7.3 Plano de análise estatística

A análise dos dados será realizada utilizando o programa SPSS 23.0 (*Statistical Package for Social Sciences*). Análise descritiva será realizada para todas as variáveis (média e desvio padrão). *General Linear Model* (GLMs) com delineamento misto será realizado para comparar o tamanho do efeito do tratamento entre os grupos. A comparação por pares (*pairwise comparisons*) será realizada para verificar a diferença média entre os grupos de intervenção e o Grupo Controle em todas as variáveis em cada período independentemente. Será utilizada a análise por intenção de tratar com a utilização do método *Last Observation Carried Forward* (LOCF) para dados dos participantes perdidos. Será adotado o nível de significância 0,05 e um intervalo de confiança de 95%.

2.7.4 Disponibilidade e acesso aos dados

Todos os dados poderão ser disponibilizados para consulta e acesso full no local de registro do ensaio clínico.

2.8 Resultados

2.8.1 Registro do Protocolo no Clinical Trials

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: May 31, 2022

ClinicalTrials.gov ID: NCT05402007

Study Identification

Unique Protocol ID: NTC20457
 Brief Title: Effects of Cardiopulmonary Rehabilitation on Patients With POS-COVID Syndrome 19.
 Official Title: Effects of Cardiopulmonary Rehabilitation on Peripheral Muscle Strength, Dyspnea and Fatigue of Patients With POS-COVID Syndrome 19: Randomized Controlled Clinical Trial.
 Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: May 2022
 Overall Status: Not yet recruiting
 Study Start: July 30, 2022 [Anticipated]
 Primary Completion: July 30, 2022 [Anticipated]
 Study Completion: August 30, 2022 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Centro Universitário Augusto Motta
 Responsible Party: Principal Investigator
 Investigator: Ana Carolina Sebastião da Silva [carol.marques_125]
 Official Title: Master's Degree
 Affiliation: Centro Universitário Augusto Motta
 Collaborators:

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No
 U.S. FDA-regulated Device: No
 U.S. FDA IND/IDE: No
 Human Subjects Review: Board Status: Approved
 Data Monitoring: No
 FDA Regulated Intervention: No

CLINICAL AND FUNCTIONAL EFFECTS OF SUPERVISED AND UNSUPERVISED CARDIOPULMONARY REHABILITATION IN POST-COVID-19 SYNDROME: STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL

Ana Carolina Sebastião da Silva¹, Agnaldo José Lopes¹, Arthur de Sá Ferreira¹, Luis Felipe da Fonseca Reis¹

1 Graduate Program in Rehabilitation Sciences, Centro Universitário Augusto Motta/UNISUAM, Rio de Janeiro 21032-060, Brazil; carol.marques_125@hotmail.com (Da S.A.C.S.); luisfelipefreis@gmail.com (L.F.F.R.); alopes@souunisuam.com.br (A.J.L.); asferreira@unisuam.edu.br (A.S.F).

Correspondent: Ana Carolina Sebastião da Silva (email: carol.marques_125@hotmail.com)

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a pandemic disease caused by severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). Although most infected people are asymptomatic or have mild symptoms, some develop severe symptoms that worsen their quality of life and functional capacity. SARS-CoV-2 leads to systemic impairment and sequelae. Some symptoms persist for a long period, called post-COVID-19 syndrome (PCS), directly interfering with functional capacity and quality of life. Cardiopulmonary rehabilitation exercises aim to restore functional capacity in patients affected by cardiopulmonary diseases.

Objectives: To evaluate the effects of a quarterly program of cardiopulmonary rehabilitation exercises on the clinical and independent aspects of participants with PCS.

Methods: A double-blind, three-parallel, randomized, controlled study. This study will be carried out in Rio de Janeiro, Brazil. Recruitment started in July 2022. A total of 90 participants will be randomly allocated into one of three groups: control (usual care); face-to-face cardiopulmonary rehabilitation exercises (12 weeks, twice a week); and cardiac rehabilitation at home (12 weeks of exercises guided by a self-explanatory workbook). We will primarily analyze the peripheral muscle function, the persistence of symptoms and activities of daily living comparing intervention proposals and also the improvement in quality of life and reduction of dyspnea. Data will be analyzed using linear mixed models under an intention-to-treat analysis.

Discussion: Results assisting in the clinical decision regarding the need for a supervised or unsupervised cardiopulmonary rehabilitation program, understanding if it is possible for the effectiveness of the treatment in this population.

Trial registration: This trial was prospectively registered with Clinical Trials (NTC20457) in May 2022.

Keywords: Post-Acute COVID-19 Syndrome; rehabilitation; activities of daily life.

2 BACKGROUND

Severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in December 2019 in Wuhan, China. An outbreak of viral pneumonia of unknown etiology began, which can lead to rapid death from acute respiratory failure. This outbreak quickly turned into a pandemic with a high rate of spread and mortality (1). Regarding the evidence on multisystemic sequelae of COVID-19, several studies are emerging on the sequelae in the respiratory system after infection by SARS-CoV-2 coronavirus, suggesting that these may vary in individuals who presented mild, moderate, or severe cases. The resolution of the abnormalities may occur in the next 6 to 12 months after the infection, or they may become permanent (2). Taking into consideration individuals hospitalized due to severe COVID-19 infection, they may be susceptible to central and peripheral nervous system lesions, so that their inherent neurological sequelae are not only limited to functional damage. There are also complications such as confusion syndromes, cerebrovascular accidents, encephalopathies, encephalitis, polyneuropathy, and Guillan-Barre syndrome, corroborating a significant functional impact and also the quality of life (QoL) (3).

Post-COVID-19 syndrome (PCS) presents as a set of signs and symptoms that develop after 3 weeks of symptom onset and continue for more than 12 weeks, often can affect any system of the body (4). It may be related to autonomic nervous system breakdown or virus-mediated immunity, leading to short- or long-term postural intolerance syndrome (5). People with (PCS) present prevalent signs and symptoms, such as fatigue, dyspnea, and decreased functional capacity, among others (6). A person with decreased functional capacity presents difficulty and limitation during the performance of activities of daily living, and consequently a

decrease in QoL, and can also lead to dependence, institutionalization, and care (7,8).

Rehabilitation programs (RP) for patients with chronic lung diseases, as well as for patients with sequelae of lung diseases, are of great effectiveness. There are mainly aimed to restore the highest level of independence, as well as alleviating symptoms and optimizing functional capacity. This goal can be achieved through physical activity, education about the disease, and rehabilitation itself, aimed at reducing the symptoms and disability caused by the disease, usually consisting of assessment, physical training, and education. RP can be performed both in the outpatient setting, as well as in the home environment with self-explanatory exercise booklets and telerehabilitation (8). The cardiopulmonary RP aims to control dyspnea through breathing exercises, and improve QoL through static or dynamic balance and strengthening exercises. It can be performed in a rehabilitation center with a group or remote services, thus reaching a larger number of treated people. It is a safe alternative model with clinical results similar to conventional programs performed in specialized centers (8,9). According to the American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement, home pulmonary rehabilitation provides the essential components for treatment, is accessible to patients, easy to perform, and results in benefits equivalent to those performed at referral centers (8). Several studies corroborate the acceptability on the part of patients, the feasibility of family participation, and especially the clinical effectiveness of home rehabilitation programs (10,11). The adverse events of home rehabilitation are mostly mild, but the cases reported refer to the exacerbation of the disease and not to the physical training program. Therefore, this type of treatment is considered low-risk for patients (12,13).

The purpose of this protocol is to evaluate the clinical and functional effects of a quarterly cardiopulmonary rehabilitation (CP) exercise program for participants with PCS, analyzing whether a quarterly exercise program has no clinical effect on peripheral muscle strength and endurance and does not reduce fatigue, or dyspnea in participants with PCS and has similar outcomes to self-care guided by an exercise validity booklet, or whether a quarterly exercise program has clinical effects on peripheral muscle strength and endurance, fatigue motivation, and dyspnea in participants with PCS and achieving better outcomes when compared to exercise-centered self-care guided by a validated exercise booklet.

METHODS

Design and setting

The protocol was written according to the SPIRIT statement (Fig.1), increasing its transparency and complement (14). (14).The findings will be reported following the CONSORT statement Th(15) This study is a research protocol for a double-blind, three-group, parallel arms, randomized controlled trial with intention-to-treat analysis (Fig. 2). The study is double-blind since neither the volunteers nor the professional who performed the CR protocol is aware of the objectives and clinical valences that will be measured by the study.

Recruitment and participants

The study will be conducted in Rio de Janeiro, Brazil. We will screen patients of both sexes with PCS. Initially, the participants will be evaluated by a blinded physical therapist for allocation to the groups of face-to-face intervention and self-explanatory home exercise booklet, confirming their eligibility according to the inclusion and

exclusion criteria (Table 1). This screening will involve the survey of a brief history and the application of a questionnaire related to disability, for characterizing one of the inclusion criteria. Eligible participants will not be informed about the objectives and procedures of the study. Eligible patients who agree to participate in the study will sign a printed informed consent form prior to enrollment. The study began in May 2022. Baseline characteristics will include sociodemographic information, duration of symptoms, and past illnesses.

Treatment allocation and randomization

Initially, a block-randomized sequence will be generated using a randomization program (www.random.org) by a researcher not involved in data collection. After the initial evaluation, inclusion in the study, and baseline data collection, a researcher will allocate the participants to the groups according to the number drawn. The patient will start treatment in the same week, with groups of up to 4 participants for the face-to-face group, or individually for the home-based group.

Interventions

Participants included in the study will be randomized to perform CR exercises either in person at a rehabilitation center, or at home through a self-explanatory exercise booklet. Participants will be assessed before the treatment period and after returning from treatment.

Cardiopulmonary rehabilitation exercises in person

CR protocol was elaborated based on previously published clinical trial protocols whose objective had been muscle strengthening, improvement of muscle fatigue, and

functional capacity. Thus, the protocol developed exercises from the classic repertoire of CR, with the use of equipment exclusive to the program - such as treadmill, cycle ergometer, respiratory muscle training equipment, and weight-training equipment, with the objective of performing aerobic training, strength training, and localized muscle endurance. All sessions will be carried out by a physical therapist specialized in the program, in a specific outpatient clinic. The professional who will conduct the CP sessions will execute the proposed protocol and is unaware of the outcomes to be studied by the project. Each session lasts approximately 80 to 90 minutes, in groups of up to 3 participants, always in the morning, and consisted of the following steps (8):

- Aerobic training: 10 min warm-up on the treadmill or cycle ergometer;
- Aerobic training: 30 to 45 minutes of exercise on a treadmill or cycle ergometer;
- Strength training and muscular endurance: upper and lower limb exercises taking into consideration the muscle groups that are generally used in their daily lives, including frontal and lateral raising; flexion and extension; functional diagonal movements; squatting exercises; dorsiflexion and plantar flexion. Participants will be instructed to perform 30 min of loaded exercises for muscle strengthening, with 20 repetitions of each activity with a 1 min interval between exercises for recovery;
- Relaxation Exercises: 15 min of relaxation exercises and back to calm.

Home-based cardiac rehabilitation

The home training program will last two months, twice a week, with a total of 12 sessions, consisting of a set of breathing exercises, stretching, muscle strengthening,

balance, and aerobic resistance; illustrated in a booklet format. This material will be delivered after the initial evaluation and the execution of the training will be explained by a physical therapist specialized in rehabilitation sciences. All exercises were designed to be simple, with low risk, at no cost to the participants, and no equipment was provided. It will be oriented preferentially to perform the exercises at the same time, wearing comfortable clothing. Every week the same professional who provided the initial explanations contacted them by phone to answer possible questions about the training, check the regularity of the exercises, and, if necessary, offer advice. Each session lasted approximately 80 to 90 minutes and consisted of the following steps (16):

- Breathing exercises: Participants will be guided to perform labial frenum breathing, which consists of nasal inhalation with the mouth closed, followed by an exhalation with the lips closed as much as possible, for five minutes;
- Stretching: They will be instructed to stretch the muscles (sternocleidomastoid, scalene, trapezius, lateral deltoids, gluteal muscles, and lumbar region) to the limit comfortably tolerated, holding each stretch for 20 to 30 seconds. The stretches lasted approximately 5 minutes;
- Strengthening and muscular endurance: exercises for the upper and lower limbs taking into consideration the muscle groups that are generally used in their daily lives, including frontal and lateral raising; flexion and extension; functional diagonal movements; squatting exercises; dorsiflexion and plantar flexion. The exercises were performed in the standing and sitting position on a chair, using the weight of the limb itself and objects such as light weights, as well as steps and the walls of the room itself. The participants were instructed

to perform 20 repetitions of each activity with a 1-minute interval between exercises for recovery. Total duration was approximately 20 minutes;

- Balance training through proprioceptive exercises in standing position, lasting 10 minutes;
- Aerobic training by walking for 30 minutes;
- Breathing exercises and stretching: Same as performed at the beginning, lasting approximately 10 minutes.

The intensity of the effort level during the exercises was evaluated by the patient themselves and they were instructed to reduce the repetitions or increase the rest interval between exercises if they presented intense dyspnea (Borg equivalent >7 or increase the intensity of the exercises if the perception of effort was represented by a Borg < 4) (17). An adherence of 70% of the sessions was considered for the completion of the home training program (18).

Assessments

Peripheral Muscle Evaluation (handgrip dynamometry)

The evaluation of handgrip strength (HGS) will be done by a single previously trained researcher, in the morning between 8 AM and 12 noon, according to the recommendations of the Brazilian Society of Hand Therapists (14), using a hydraulic dynamometer. The individuals will be positioned seated with the arm adducted parallel to the trunk, shoulder in neutral rotation, elbow flexed to 90° , and forearm in neutral position. Hyperextension of the wrist up to 30° and ulnar deviation up to 15° will be allowed during the tests. Three measurements of both hands will be taken, with a minimum interval of 30 seconds between measurements. The tests will be

performed alternately between the dominant and non-dominant sides to minimize the influence of muscle fatigue. For data analysis, the highest value obtained for each hand will be considered. The dominant hand is defined as the one preferred for performing daily activities. The volunteers will be asked about their preferred hand for activities such as writing, eating, and carrying objects. During the execution of the handgrip, the arm will remain immobile, with only the wrist and finger joints allowed to move.

Quadriceps Maximum Load Test

The one repetition maximum (1 RM) test will be performed in an extension chair, with adjustments that keep the hip and ankle in 90° flexion and the knee flexed to ensure, after extension, an angular trajectory of 120°. The 1RM tests will be conducted according to the protocol proposed by Brown and Weir (20–23). Before each test we will perform free, light activities involving the tested muscle, followed by 1 min of stretching for the tested muscle (in this case the quadriceps will be tested). After stretching, 3 repetitions with moderate load will be performed, and after a 5 min interval and rest, the 1RM test will be performed, adding weight when necessary, 0.4 to 5 kg, totaling up to 5 attempts. We will register the maximum load as the greatest load lifted in a single movement of complete knee extension in open kinetic chain (16-19). For the reference values, the highest value among the three measurements of maximum voluntary contraction in the 1 RM test will be used, normalized by the body weight of each tested individual, according to the formula proposed by Magalhães in 2010: $(\text{Strength (kg)}/\text{Weight} \times 100)$.

Quadriceps Muscle Endurance Test

The quadriceps muscle endurance test will be performed after 30 min of rest following the 1 RM test. We will use a load of 40% of the load obtained in the 1 RM test, rounding up to the next higher load in case of load fractions (16-18). The muscle endurance test will be performed on the same extension chair, with hips, and ankle at 90° and knee flexed to ensure an angular velocity of 1'20°/s using the dominant lower limb (dlb). Volunteers will be instructed to count 1 second for extension of the ILd and 1 second to return to flexion (angular velocity 120°/s). The endpoint of this test will be the time to exhaustion characterized by failure or inability to complete the arc of motion (16-18).

Fatigue

Fatigue assessment will be done by the Fatigue Pictogram. The Fatigue Pictogram (24) is an illustrated fatigue assessment tool. It has two sets of pictures that assess the intensity and impact of fatigue on usual activities, and because it is brief and easy to apply, it is useful for care and research. Aiming at comparability between world populations or populations with different diseases, and in view of the recommendations to make cultural adaptations of existing instruments instead of creating new ones, we chose to use it, assigning numbers to each of the images to facilitate quantitative analysis. This scale was validated in Brazil regarding its psychometric properties in the Brazilian population (19).

Dyspnea

The modified dyspnea scale of the Medical Resource Council (mMRC) is composed of only five items, and the patient chooses the item that corresponds to how much dyspnea limits his/her activities of daily living (ADLs). The participant reports their

subjective degree of dyspnea by choosing a value between 0 and 4, where 0 (only experiences shortness of breath during intense exercise), 1 (experiences shortness of breath when walking briskly, climbing stairs or a ramp), 2 (walks slower than people of the same age because of shortness of breath or has to stop to breathe even when walking slowly), 3 (stops to breathe after walking less than 100 m or after a few minutes), and 4 (feels so short of breath that does not leave the house anymore or need help to dress or bathe alone). The mMRC dyspnea scale showed satisfactory reliability and validity (24)(24).

For the perception of effort during the exercises in the intervention group, the modified Borg scale will be used: this is a subjective scale to qualify the degree of respiratory discomfort during exercise, where 0 means no effort and 10 means maximum effort, and will be used exclusively during the supervised and home exercise sessions to control the intensity of the exercise.

Quality of life

The evaluation of QoL will be made by the generic instrument of 36 items, validated in Brazil and called SF-36 (Short Form Health Survey). This instrument is a generic questionnaire for QoL evaluation, easy to administer and understand. It consists of 36 items, subdivided into 8 domains, which are: functional capacity, physical aspects, pain, general health status, vitality, social aspects, emotional aspects, and mental health. It presents a score that goes from 0 (zero) to 100 (obtained by calculating the Raw Scale), where zero corresponds to the worst general state of health and 100 corresponds to the best state of health. To calculate the domain (aspect to be analyzed), a specific formula is applied, according to the translated and validated SF-36 (26,27).

Functional status

The post-COVID functional status scale (PCFS) is a longitudinal participant assessment tool for identifying changes in post-COVID-19 functional status and its evolution. The PCFS scale covers the full range of functional areas, in particular limitations in ADLs and in the workplace, as well as changes in lifestyle. The scale can be administered to the participant by trained staff or conducted by the patient as a self-assessment. In the project, following the guidelines of the PCFS, with this will be used for research purposes, it will be conducted by a trained assessor and following all the guidelines described for this purpose. This scale consists of six ordinal categories that reflect conditions of increasing severity, from 0 to 4. Death is coded as "D". Grade 0 implies the absence of any residual symptoms. If one or more residual symptoms are present, but do not affect the participant's normal activities, a grade of 1 will be assigned. If they are limited in intensity/frequency or occasionally avoided, grade 2 will be assigned; grade 3 implies limitations that require the participant to reschedule usual activities, reflecting the inability to perform some activities. Grade 4, the most severe, is reserved for severe functional restrictions requiring continuous assistance in daily activities (27,28)(27,28).

Outcome measures

As variables for the primary outcome of this research, we will analyze whether or not there was an improvement in peripheral muscle function, persistence of symptoms and ADLs comparing different intervention proposals. As a secondary outcome, we will evaluate the improvement in QoL (SF36 questionnaire) and the reduction in the perception of dyspnea during physical activities.

Statistical analysis plan

Data analysis will be performed using SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences) software. Descriptive analysis will be performed for all variables (mean and standard deviation). General linear model (GLMs) with mixed design will be performed to compare the treatment effect size between groups. Pairwise comparisons will be performed to verify the mean difference between the intervention groups and the Control Group on all variables in each period independently. Intent-to-treat analysis using the last observation carried forward (LOCF) method will be used for data from missed participants. A significance level of 0.05 and a 95% confidence interval will be adopted.

Sample size estimation

The required sample size for this study will be 90 (30 per group). The sample size calculation was done with the package "pwr" (30) (R package, version 1.2-2, <https://CRAN.R-project.org/package=pwr>). We considered, for the calculation, the mean of 41.3, the standard deviation of 5.05, and a minimal clinically important difference of 4.7 kg between the means of maximum load in the maximal voluntary contraction test (29)(29) and the power based on Cohen's model of 0.8 with a standard deviation of 5.05. Assuming $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.8$, standard deviation = 5.05, and an effect size proposed by Cohen of 0.93.

Discussion

Thousands of surviving COVID-19 patients have exhibited the persistence of symptoms including fatigue, pain, dyspnea, and osteoarticular dysfunction that are

known to reduce functional capacity and in turn the QoL of post-COVID-19 patients (29,30,31)(29,30,31). However, although the persistence of symptoms is the subject of recent publications on the PCS, it is still not as clear the direct causal relationship between which factors are associated with the chronification of these symptoms.

Regarding the field of rehabilitation strategies for the management of these dysfunctions, there still seems to exist an even greater grey area in the clear identification of which therapeutic interventions offer real and sustained clinical benefits and are directly associated with the clinical evolution of the symptoms of PCS, or even if certain interventions alone, for example, the cardiopulmonary RP as a single therapeutic intervention strategy would be effective as a therapeutic intervention for adults with PCS (or perhaps post-intensive care syndrome, already well described in the literature and which have a strong intersection with the recently described PCS). The findings of this study will help in clinical decision-making as to the need for an in-person or home-based cardiopulmonary RP, understanding whether it is essential for the effectiveness of treatment in this population.

Trial registration in a clinical trials database

This study was prospectively registered with Clinical Trials (registration number: NTC20457) and approved by the UNISUAM Research Ethics Committee- Centro Universitário Augusto Motta/ UNISUAM (Plataforma Brasil CAAE 57251222.3.0000.5235). Recruitment began in May 2022 and should continue until June 2023.

Authors' contributions

The authors have contributed substantially to this protocol and accept responsibility for the content of the manuscript. All authors have read and approved the manuscript. ACSS: Conceptualization, Writing - original draft, Writing - proofreading and editing, Supervision. ASF: Methodology, Research, Data curation. AJL: Methodology, Data curation, Formal analysis, Writing - proofreading & editing LFFR: Conceptualization, Writing - proofreading & editing, Supervision, Project Management.

Funding

This study was supported by the Fundação Carlos Chagas Filho de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, No. E-26/211.104/2021) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal (CAPES, Finance Code 001; No. 88881.708719/2022-01, and No. 88887.708718/2022-00).

Availability of data and materials

All data measured and/or manipulated during the study will be available from the corresponding author upon reasonable request. Patients will be followed up by the physiotherapist responsible for their treatment. All possible adverse effects or events during the intervention will be recorded daily. An auxiliary researcher will act as data coordinator at baseline and at re-evaluations, and will be responsible for all the processes involved until the end of the research (completion of tables and data processing). All documents will be stored in a secure location, accessible only to the researchers involved. The electronic data will be protected in a computer with password and restricted access, and only authorized researchers will be able to

manipulate them. All names or personally identifiable information will be encrypted.

The statistician who will do the final analysis will receive the coded data.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Approval was obtained from the Human Research Ethics Committee of the Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM) under number CAAE 57251222.3.0000.5235 and prospectively registered at [https://www.clinicaltrials.gov/\(Registration: NTC20457\)](https://www.clinicaltrials.gov/(Registration: NTC20457)).

Participation in the study will be voluntary and conditioned to the completion and signing of a printed informed consent form by all individuals included, containing information about the research objectives and procedures.

Participation is not compulsory, and the confidentiality of information about the participants will be guaranteed. The research will end only when the entire sample has been collected.

Subjects will also know that regardless of the treatment group to which they will be allocated, the intervention will consist of a physical therapy treatment that is considered effective for low back pain that does not pose health risks.

Consent for publication

Not applicable.

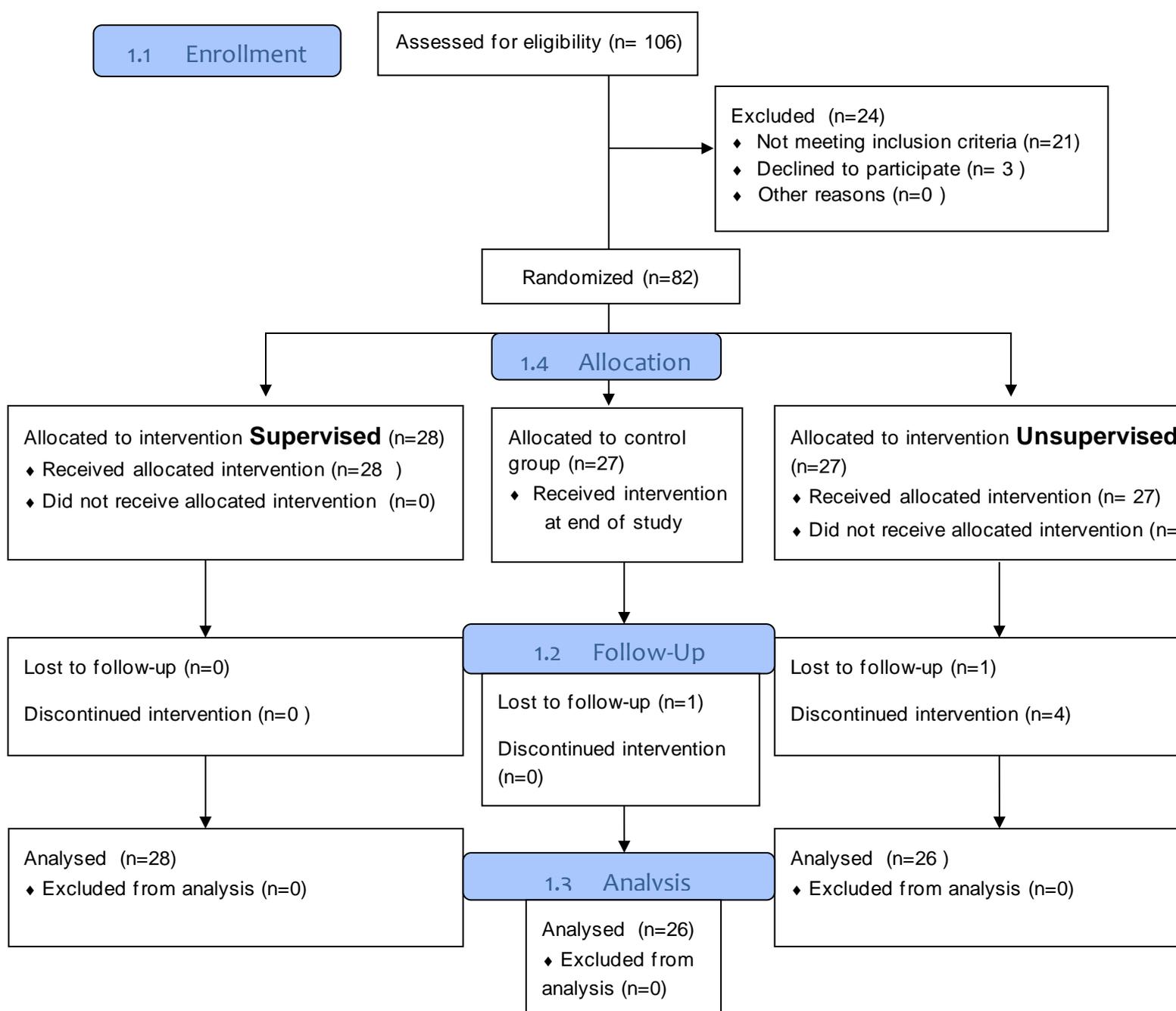
Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

Clique aqui para introduzir texto.

CONSORT 2010 Flow Diagram



TIMEPOINT	STUDY PERIOD			
	Recruitment	Baseline	Intervention	Re-evaluation
	Before randomization	t_0	12 weeks	12 weeks after randomizations
ENROLMENT:				
Eligibility screen	X			
Informed consent	X			
Allocation	X			
INTERVENTIONS:				
Rehabilitation presential		↔		
Home rehab		↔		
ASSESSMENTS:				
Demographic data		X		
Clinics data		X		
Personal data		X		
Clinical history		X		

Fig. 1 Content for the schedule of enrolment, interventions, and assessments (SPIRIT 2013)

Table 1 Execution schedule- recruitment, intervention, and reassessemet (SPIRIT schedule of enrollment, interventions, and assessments)

	Recruitment	Baseline	Intervention period 12 weeks	Re-evaluation 12 weeks after intervention
Before randomization				
Eligibility Criteria	X			
Selection	X			
Informed consent	X			
Primary outcomes				
Dispnea intensity		X		X
Peripheral muscle function		X		X
Secondary outcomes				
Dispnea intensity		X		X
Activities of daily living		X		X
Characteristics of participants				
Demographic data		X		

Clinics data	X
Personal data	X
Clinical history	X
Activities of daily living	X

Table 2 Inclusion and exclusion criteria for research participants

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Participants with a previous diagnosis of COVID-19, who required hospitalization and need for invasive mechanical ventilation for at least 7 days and who were discharged between August and December 2021 to minimize regression to the mean; Both sexes;	Need for home supplemental oxygen;
Over 18 years old and under 65 years old.	Motor or neurological or cognitive alteration that contraindicates participation in the cardiopulmonary rehabilitation program; Persistence of clinical signs of deep vein thrombosis.

2.9 Considerações Finais

Este ensaio clínico é inovador e pela primeira vez comparará programas de reabilitação supervisionados com programas domiciliares autoexecutáveis para pacientes com síndrome pós-COVID-19 ou mesmo síndrome pós-terapia intensiva. Esta apresenta-se como um conjunto de sinais e sintomas que se desenvolvem após internações hospitalares em especial àqueles que necessitaram de suporte avançado a vida, que muitas vezes podendo afetar qualquer sistema do corpo. Os principais sintomas apresentados são tosse, fadiga, dispneia e limitações físicas, que levam a uma debilidade na qualidade de vida desta população.

Um programa de reabilitação cardiopulmonar apresenta grande evidência na reabilitação de pessoas com doenças crônicas, podendo ser realizado de forma supervisionada em um centro de reabilitação, ou não supervisionada através de exercícios domiciliares orientados por uma cartilha de exercícios validada autoexplicativa.

Com isso, hipotetiza-se que a reabilitação cardiopulmonar, supervisionada ou não supervisionada, são de suma importância para a reabilitação desses participantes, uma vez que há clara plausibilidade fisiológica apresenta eficácia na melhora dos sintomas e na qualidade de vida. Entretanto, ainda existem dificuldades na realização do programa de reabilitação, uma vez que o tratamento é longo.

2.10 Referências

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

American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013, 9ª ed, pp 334-338.

BARKER-DAVIES, R. M. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, n. 16, p. 949-959, 1 ago. 2020.

BEHZAD, S. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview **Clinical Imaging** Elsevier Inc., 1 out. 2020.

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

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

Bowen JM, Campbell K, Sutherland S, Bartlett A, Brooks D, Qureshi R, Goldstein R, Gershon AS, Prevost S, Samis L, Kaplan AG, Hopkins RB, Macdougald C, Nunes E, O'reilly DJ, Goeree R. Pulmonary Rehabilitation in Ontario: A Cross-Sectional Survey. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015;15 (8):1-67.

BRAZIER, J. E. et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: New outcome measure for primary care. **British Medical Journal**, v. 305, n. 6846, p. 160–164, 1992.

CARVALHO, Tales de et al. Diretriz de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. **Arq Bras Cardiol**, v. 86, n. 1, p. 74-82, 2006.

CIOTTI, M. et al. The COVID-19 pandemic. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, n. 6, p. 365–388, 2020.

CORRÊA, K. S. et al. O teste de AVD-Glittre é capaz de diferenciar a capacidade funcional de indivíduos com DPOC da de saudáveis? **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 15, n. 6, p. 467–473, 2011.

CORSI, G.; NAVA, S.; BARCO, S. Un nuovo strumento per misurare lo stato funzionale globale a lungo termine dei pazienti con malattia da coronavirus 2019: La scala PCFS (Post-COVID-19 Functional Status). **Giornale Italiano di Cardiologia**, v. 21, n. 10, p. 757, 2020.

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

DANI, M. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, v. 21, n. 1, p. E63–E67, 2021.

DATASUS 2020- <http://datasus.saude.gov.br/nucleos-regionais> (acesso em Junho de 2020).

De Alegria, Samantha Gomes et al. 'A Reabilitação Domiciliar Melhora a Capacidade Funcional e a Qualidade de Vida em Mulheres com Esclerose Sistêmica: Um Estudo Preliminar'. 1 de janeiro de 2022: 1 a 9.

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

Demeco A, Marotta N, Barletta M *et al.* Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. **Journal of International Medical Research**. (2020), 48(8).

De Oliveira TCP, Gardel DG, Ghetti ATA, Lopes AJL. The Glittre-ADL test in non-hospitalized patients with postCOVID-19 syndrome and its relationship with muscle strength and lung function. *Clin Biomech*. 2022; 100: 105797.

De Sousa KCA, Gardel DG, Lopes AJ. Postural balance and its association with functionality and quality of life in nonhospitalized patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Physiother Res Int*. 2022; 27(4): e1967.

DISSER, N. P. et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. **THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY**, v. 102, p. 1197–1204, 2020.

FELIPPE FELIX MEDIANO, M. et al. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Functional capacity and rehabilitation strategies in Covid-19 patients: current knowledge and challenges. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 54, n. 07892020, p. 2021, 2020.

Fitch MI, Mota C, Pimenta D. Fatigue Pictogram: an option for assessing fatigue severity and impact Fatigue Pictogram: an option for assessing fatigue severity and impact. *Rev Esc Enferm USP* 2009; 43(Spe):1079-86. Available from: www.ee.usp.br/reeusp/

Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, Spruit MA. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. **J Cardiopulm Rehabil Prev.** 2016; 36 (2):75-83. DOI: <https://doi.org/10.1097/HCR.000000000000171>.

Guell M, De-Lucas P, Galdiz J, Montemayor T, Rodriguez Gonzalez-Moro J, Gorostiza A: Home vs hospital-based pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicentre trial. **Arch Bronconeumol** 2008, 44:512–518. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(08\)60096-8](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(08)60096-8).

Hill NS. Pulmonary Rehabilitation. **Proc Am Thor Society** 2006; 3(1):66-74. DOI: <https://doi.org/10.1513/pats.200511-121JH>.

HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, v. 397, n. 10270, p. 220–232, 16 jan. 2021. KLOK, FREDERIKUS A.; BOON, GUDULA J.A.M.; BARCO, S. ET AL. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. **European Respiratory Journal**, v. 56, 2020.

KOVELIS, D. et al. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 1008–1018, 2008.

LaBuzetta J, Rosand J, Vranceanu A. Review: Post-Intensive Care Syndrome: Unique Challenges in the Neurointensive Care Unit. **Neurocritical Care**, (2019), 534-545, 31(3).

Lahham A, McDonald CF, Mahal A, Lee AL, Hill CJ, Burge AT, Cox NS, Moore R, Nicolson C, O'Halloran P, Gillies R, Holland AE. Home-based pulmonary rehabilitation for people with COPD: A qualitative study reporting the patient perspective. **Chron Respir Dis.** 2018 May;15(2):123-130. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479972317729050>.

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

LAREAU, Suzanne C.; MEEK, Paula M.; ROOS, Philip J. Development and testing of the modified version of the pulmonary functional status and dyspnea questionnaire (PFSDQ-M). **Heart & Lung**, v. 27, n. 3, p. 159-168, 1998.

LAU, H. M. C. et al. A randomised controlled trial of the effectiveness of an exercise training program in patients recovering from severe acute respiratory syndrome. **Australian Journal of Physiotherapy**, v. 51, n. 4, p. 213–219, 2005.

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. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02011-x>.

LINS, L.; CARVALHO, F. M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. **SAGE Open Medicine**, v. 4, p. 205031211667172, 2016.

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

MACHADO, F. V. C. et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2021.

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

Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, Lacasse Y, Perrault H, Baltzan M: Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. **Ann Intern Med** 2008, 149(12):869–78. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-12-200812160-00006>.

Maltais, F. et al. ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**. 2014 1;189 (9):e15-62. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>.

Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol**. 2020 Jun 1;77(6): 683-90. Martillo M, Dangayach N, Tabacof L, Spielman LA, DamsO'Connor K, Chan CC, et al. Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study From a New York City Critical Care Recovery Clinic [published online ahead of print, 2021 Mar 16]. **Crit Care Med**. 2021;10.1097/CCM.0000000000005014. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005014>.

MARTINEZ, José Antônio Baddini; PADUA, Adriana Inacio; TERRA FILHO, João. Dispneia. **Medicina** (Ribeirão Preto), v. 37, n. 3/4, p. 199-207, 2004.

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

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment Postgraduate Medical Journal **BMJ Publishing Group**, , 1 maio 2021.

Paz -Díaz H, Montes de Oca M, López JM, Celli BR. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. **Am J Phys Med Rehabi** 2007;86(1):30-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/phm.0b013e31802b8eca>.

Pitscheider, L.; Karolyi, M.; Burkert, F.R.; Helbok, R.; Wanschitz, J.V.; Horlings, C.; Pawelka, E.; Omid, S.; Traugott, M.; RAGHU, Ganesh; WILSON, Kevin C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 9, p. 839-842, 2020.

RAGHU, Ganesh; WILSON, Kevin C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, no. 9, p. 839-842, 2020.

Reina-Gutiérrez S, Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Núñez de Arenas-Arroyo S, Fernández-Rodríguez R, Pozuelo-Carrascosa DP. Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease, Including Coronavirus Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;S0003-9993(21)00326-9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.03.035>

Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**. 2007; 131(5):4S-42S. DOI: .

Ritti-Dias RM, Quintella B. The Six-Minute Step Test as an Alternative for Functional Capacity Assessment in Patients with Cardiovascular Diseases. **Arq Bras Cardiol**. 2021 May;116(5):896-897. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210252. PMID: 34008810; PMCID: PMC8121458.

Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Policy Statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. **Am J Respir Crit Care Med** 2015;192(11):1373–86. DOI: .

RODRIGUES, Sérgio Leite; VIEGAS, Carlos Alberto de Assis; LIMA, Terezinha. Efetividade da reabilitação pulmonar como tratamento coadjuvante da doença pulmonar obstrutiva crônica. **Jornal de pneumologia**, v. 28, p. 65-70, 2002.

RONDELLI, Rafaella Rezende et al. Métodos de avaliação da fadigabilidade muscular periférica e seus determinantes energético-metabólicos na DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, p. 1125-1135, 2009.

SANTANA, André Vinícius; FONTANA, Andrea Daiane; PITTA, Fabio. Reabilitação pulmonar pós-COVID-19. **Jornal brasileiro de Pneumologia**, v. 47, 2021.

SBTM – Sociedade Brasileira de Terapeutas da Mão. Recomendações para avaliação do membro superior. São Paulo; 2008 [citado jul 2008]. Disponível em: www.sbtm.org.br.

Silva RN, Goulart CDL, Oliveira MR, Tacao GY, Back GD, Severin R, et al. Cardiorespiratory and skeletal muscle damage due to COVID-19: making the urgent case for rehabilitation [published online ahead of print, 2021 Mar 4]. *Expert Rev Respir Med*. 2021;1-14. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1893169>

Spruit, MA. et al. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. **Am J Respir Crit Care Med**. 2013;188(8):e13-64. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>.

Tozato C, Ferreira BFC, Dalavina JP, Molinari CV, Alves VLDS. Cardiopulmonary rehabilitation in post-COVID-19 patients: case series. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021;33(1):167-171. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210018>

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

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.

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

Vøllestad NK. Measurement of human muscle fatigue. **J Neurosci Methods**. 1997;74(2):219-27.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review *JAMA - Journal of the American Medical Association* **American Medical Association**, 25 ago. 2020.

Wiertz CMH, Vints WAJ, Maas GJCM, Rasquin SMC, van Horn YY, Dremmen MPM, et al. COVID-19: Patient Characteristics in the First Phase of Postintensive Care

Rehabilitation. Arch Rehabil Res Clin Transl. 2021;3(2):100108.

<https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100108>;

WU, M. Síndrome pós-Covid-19 - Revisão de Literatura : Cautelas após melhora dos sintomas da Covid-19 Post-Covid-19 syndrome - Literature review : Cautions after Covid-19 symptoms improvement. **Revista Biociência**, v. 27, n. 1, p. 1–14, 2021.

YE, Z. et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. **European Radiology**, v. 30, n. 8, p. 4381–4389, 1 ago. 2020.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

EFEITOS DA REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR NA FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA, NA DISPNEIA E NA FADIGA DE PACIENTES COM SÍNDROME PÓS - COVID-19: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANZOMIZADO

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

Breve justificativa e objetivos da pesquisa: Diariamente estamos em contato com as repercussões negativas das sequelas ocasionadas pela infecção da COVID-19. Queixas como falta de ar, cansaço, dores no corpo, dores nas articulações e fraqueza, pioram a qualidade de vida e a dificultam as atividades do dia a dia. O Programa de Reabilitação Cardiopulmonar pode ser utilizado para reduzir estes desconfortos, melhorando a qualidade de vida e mantendo a independência. O objetivo dessa pesquisa é avaliar os efeitos clínicos e funcionais do programa de exercícios de Reabilitação Cardiopulmonar para pacientes pós-COVID.

Procedimentos: Em um primeiro contato faremos uma avaliação inicial, onde serão coletados seus dados pessoais, histórico de doenças, utilização de medicações, hábitos de vida e informações sobre a infecção por Covid-19. Após esta avaliação, você responderá 2 questionários, um específico sobre as sequelas da Covid-19 e outro sobre qualidade de vida. Em uma terceira etapa, mediremos sua pressão arterial e verificaremos a saturação de oxigênio e frequência cardíaca, após estas medidas faremos alguns testes físicos, para avaliarmos seu cansaço e seu equilíbrio na realização de alguns movimentos similares ao seu dia a dia, como sentar e levantar. Sempre estaremos monitorando a sua sensação de falta de ar e de cansaço, além dos sinais vitais medidos na segunda etapa. Após esta avaliação, vocês serão aleatoriamente sorteados para sessões supervisionadas de Reabilitação Cardiopulmonar 2 x/por semana, ou receberão uma cartilha que orienta a autorrealização de exercícios domiciliares, também durante 3 meses, quando serão então reavaliados.

Potenciais riscos e benefícios: Os possíveis riscos são, aumento da sensação de falta de ar durante a execução dos exercícios, queda na saturação de O₂, possíveis dores musculares decorrentes da prática de exercícios. Como benefícios principais, vocês terão menos sensação de falta de ar com o tempo, terão aumento da disposição física para realizar as funções do dia a dia, melhorarão o equilíbrio, além da obtenção de ganhos em relação a qualidade de vida e a redução da sensação de fadiga e dor.

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

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

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

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

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

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

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

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

Propriedade das informações geradas: Não há cláusula restritiva para a divulgação dos resultados da pesquisa, e que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para comprovação do experimento. Os resultados serão submetidos à publicação, sendo favoráveis ou não às hipóteses do estudo.

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

Contato do pesquisador responsável e do comitê de ética: Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável, Ana Carolina Sebastião da Silva, que pode ser encontrada no telefone (21) 97008-4169. Se tiver

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa.

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

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Anexo 2 – Declaração de Instituição Coparticipante

Rio de Janeiro, 09 de Fevereiro de 2022.

Declaro estar ciente da coparticipação na pesquisa com o título **EFEITOS DA REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR NA FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA, NA DISPNEIA E NA FADIGA DE PACIENTES COM SÍNDROME PÓS - COVID-19: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANZOMIZADO..** O projeto será realizado em parceria com o(a) CENTRO DE FISIATRIA E REABILITAÇÃO DA POLÍCIA MILITAR

Pesquisador Principal: ANA CAROLINA SEBASTIÃO DA SILVA

CPF: 173.479.837-89

Telefone: 21 970084160

E-mail: carol.marques_125@hotmail.com

Assinatura: 

Instituição Proponente: Centro Universitário Augusto Motta/UNISUAM

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

Área predominante: 4.08.00.00-8: Fisioterapia e Terapia Ocupacional

Propósito Principal do Estudo: Clínico

Instituição Coparticipante: CENTRO DE FISIATRIA E REABILITAÇÃO DA POLÍCIA MILITAR

Nome do contato: TEN CEL PM FISIO Luis Felipe da Fonseca Reis – RG 76.995 – ID: 2448583-7

Assinatura: 

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

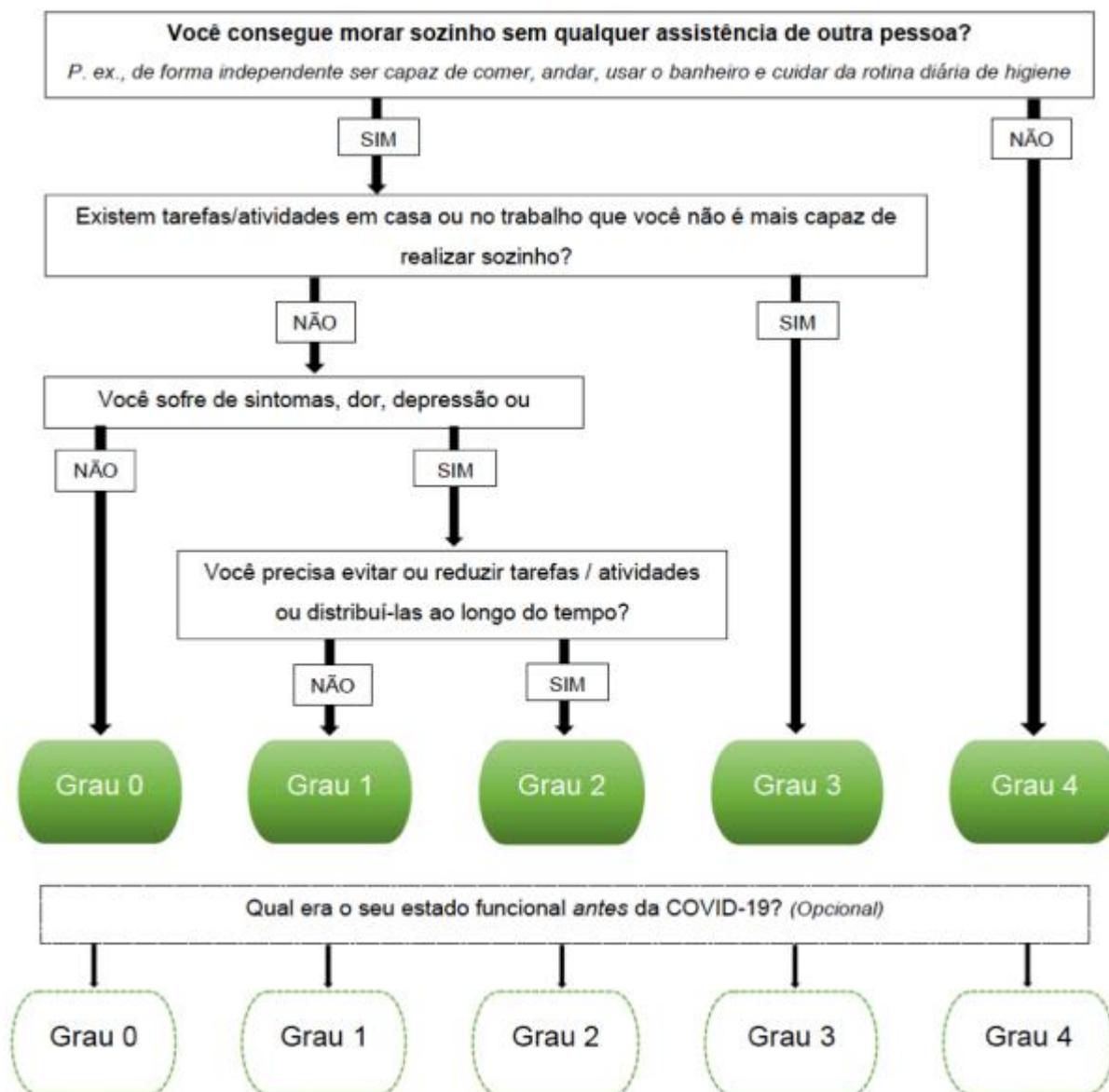
Anexo 3 – Escala do Estado Funcional Pós- COVID-19

Tabela 1: Questionário auto aplicado da escala do Estado Funcional Pós-COVID-19 (PCFS) para o paciente. Informação ao paciente: Quanto você está afetado atualmente em sua vida diária pela COVID-19? Por favor, indique qual das afirmações seguintes mais se aplica a você. Assinale apenas uma opção.

Graus da escala PCFS	Descrição
0 Nenhuma limitação Funcional	Sem sintomas, dor, depressão ou ansiedade
1 Limitações Funcionais Muito Leves	Todas as tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho podem ser realizadas com a mesma intensidade, apesar de alguns sintomas, dor, depressão ou ansiedade.
2 Limitações Funcionais Leves	Tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho podem ser realizadas em menor intensidade ou são ocasionalmente evitadas devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.
3 Limitações Funcionais Moderadas	Tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho foram modificadas estruturalmente (reduzidas) devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.
4 Limitações Funcionais Graves	Necessário assistência para as Atividades de Vida Diária (AVD), devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade: requer atenção de cuidadores.
M Morte	-

Fonte: <https://osf.io/tgwe3/>

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento



Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

Anexo 4 – Cartilha de orientação para reabilitação domiciliar

Cartilha de orientação para reabilitação domiciliar

Informações importantes:

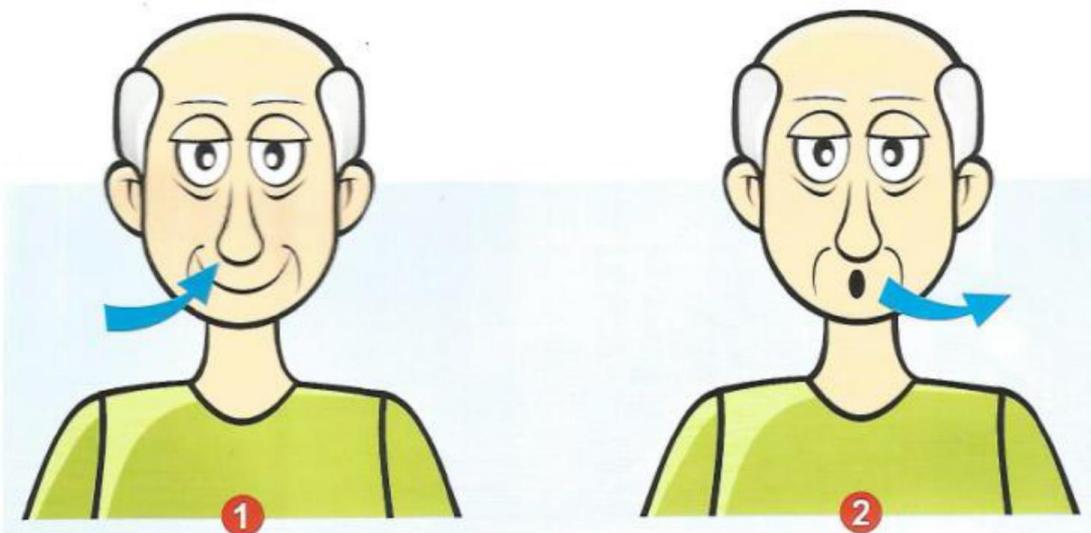
Você está participando de um programa de reabilitação domiciliar, portanto será de extrema importância que você cumpra com todo o programa para poder identificar o resultado esperado.

Respire corretamente durante os exercícios, nunca prenda a respiração.
Mantenha a sensação de esforço entre 4 (inclusive) e 6 (inclusive) seguindo a escala de esforço em anexo
Faça todos os exercícios, no mínimo, três (3) vezes por semana por um período de 2 meses.
Procure fazer os exercícios sempre no mesmo horário, esteja bem alimentado e com roupas confortáveis.
Procure seguir corretamente as instruções de cada exercício.
Se sentir algum mal estar, pare o exercício e comunique ao fisioterapeuta (whatsapp Ana Carolina: 970084169).

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

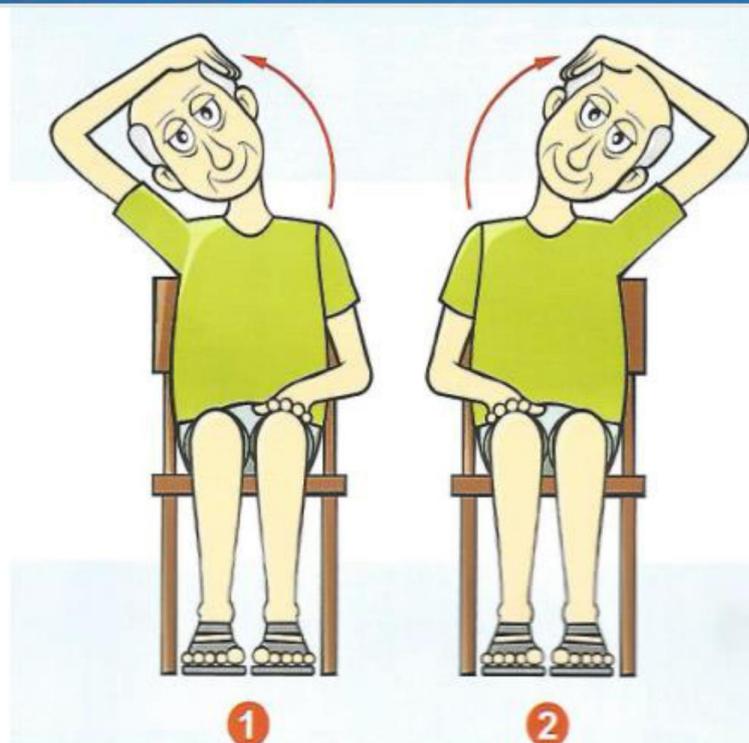
alongamento, preparação e relaxamento

Puxe o ar lentamente pelo nariz e solte o ar pela boca, bem devagar, fazendo um biquinho, como se estivesse soprando um canudo. Faça isso por 5 minutos. Se quiser pode fechar os olhos e relaxar, esse é o objetivo.



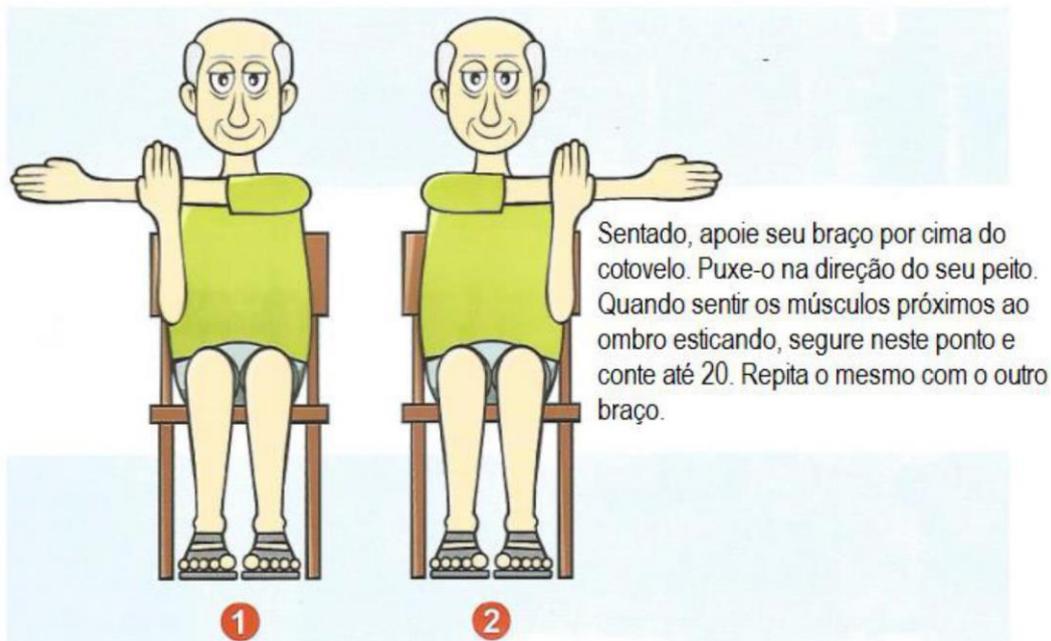
alongamento, preparação e relaxamento

Passa um de seus braços por cima da cabeça e com a mão puxe levemente a cabeça até sentir os músculos do pescoço esticando. Quando sentir, conte até 20 de forma bem lenta. Repita o mesmo com o outro braço, para o outro lado.



Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

alongamento, preparação e relaxamento



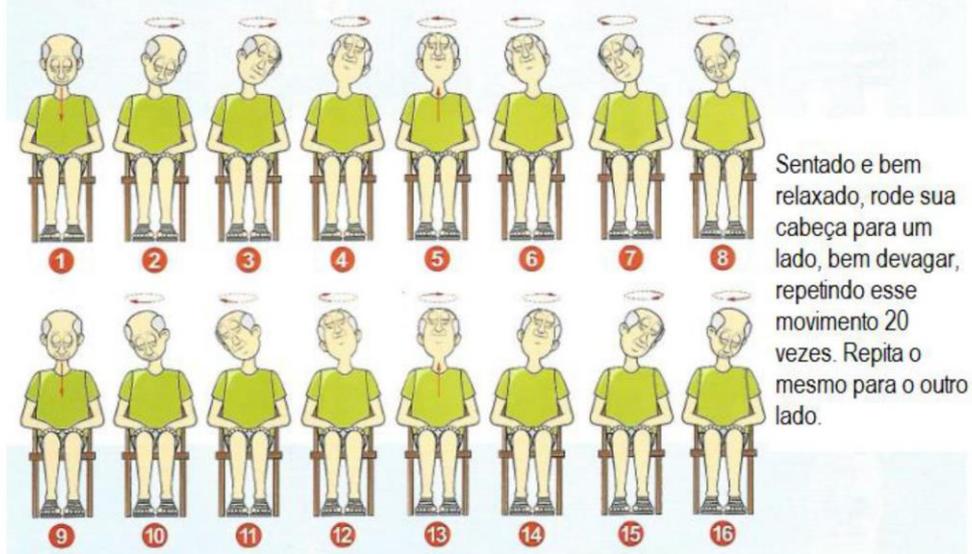
alongamento, preparação e relaxamento

Sentado, abrace seu joelho e puxe-o em direção à sua barriga. Quando sentir que chegou ao máximo, segure e conte até 20 bem devagar. Repita o mesmo com a outra perna.



Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

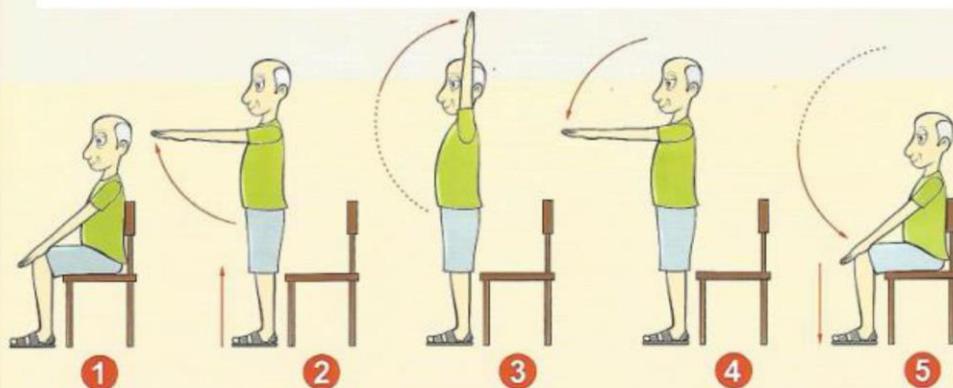
alongamento, preparação e relaxamento



Exercícios de Fortalecimento

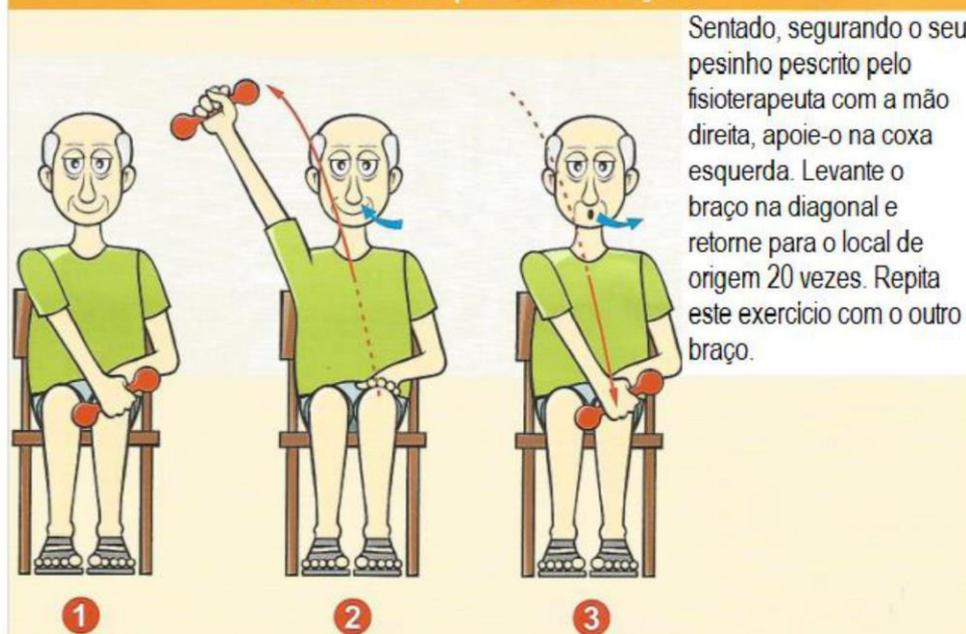
exercícios para os braços

Comece sentado. Você vai levantar da cadeira, levantando seus braços o mais alto que puder, e depois sentar devagar, trazendo seus braços para a posição inicial. Repita isso 20 vezes.



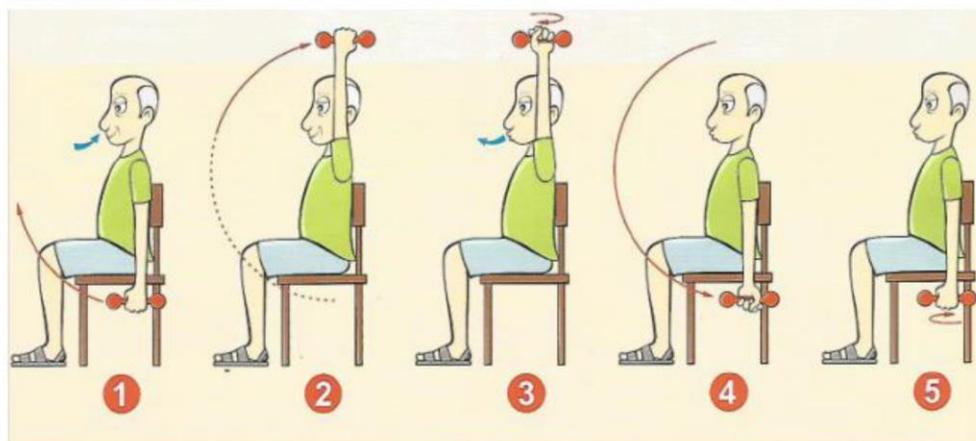
Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

exercícios para os braços



exercícios para os braços

Sentado segure o pesinho prescrito pelo seu fisioterapeuta com a mão direita. encha o peito de ar pelo nariz enquanto levanta o braço esticado pelo lado do seu corpo. Ao chegar o mais alto que puder, vire o pesinho para baixo e desça o braço esticado, enquanto põe o ar para fora pela boca, bem devagar, fazendo biquinho. Faça isso 20 vezes. Depois repita o mesmo com o outro braço.

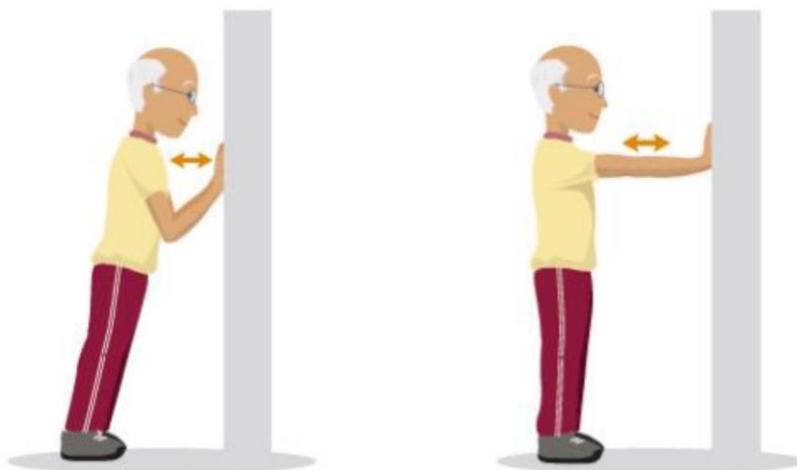


Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

exercícios para os braços

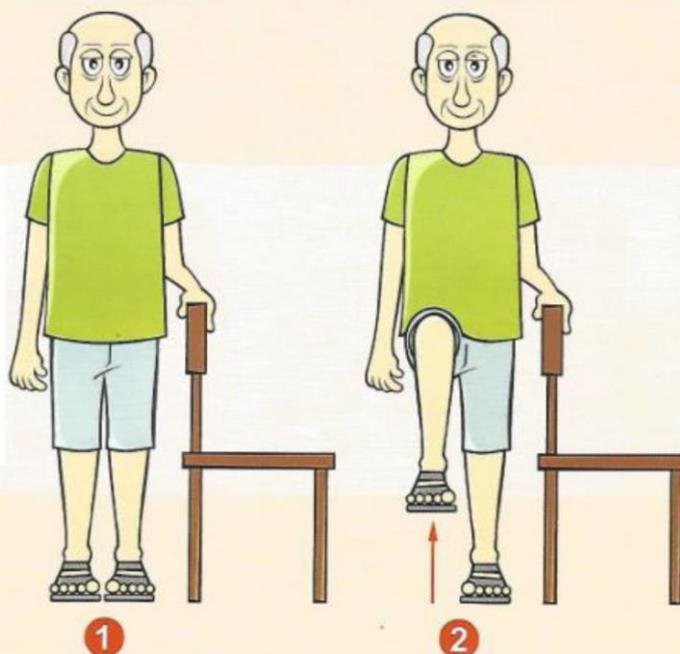
De frente para a parede incline o corpo para frente (como se fosse cair) apoiando as mãos na parede, dobre os cotovelos, depois faça força para retornar à posição inicial.

Faça 10x.



exercícios para as pernas

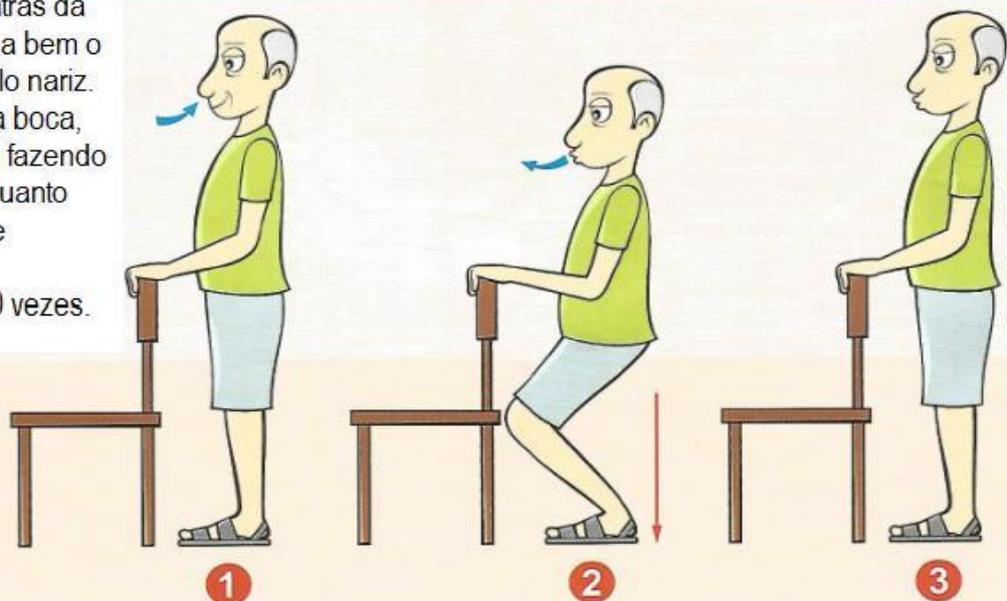
De pé, apoiando-se no encosto da cadeira, levante seu joelho o mais alto que puder e depois abaixe. Faça isso 20 vezes e depois repita com a outra perna.



Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

exercícios para as pernas

Fique de pé atrás da cadeira. Encha bem o peito de ar pelo nariz. Solte o ar pela boca, bem devagar, fazendo biquinho, enquanto abaixa e sobe novamente. Repita isso 20 vezes.



exercícios para as pernas

Ficar na ponta dos pés e descer lentamente. Tente fazer sem apoio. Se ficar difícil pode apoiar um dedo, uma mão ou as duas mãos. Mas, tente o mínimo de apoio. Faça 3 séries de 15 repetições cada.



Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

exercícios para as pernas

Levante a perna para trás com o joelho esticado e o pé virado para fora. Tente fazer sem apoio. Se ficar difícil pode apoiar um dedo, uma mão ou as duas mãos. Mas, tente o mínimo de apoio. Faça 3 séries de 10 repetições em cada perna.



exercícios para as pernas

Fique de pé de frente para um degrau, escada ou um banquinho, onde tenha um apoio para sua segurança. Suba e desça este degrau 20 vezes, iniciando com a perna direita. Logo depois faça o mesmo iniciando com a perna esquerda.



Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

exercícios para as pernas

Ou faça desta forma. Se não tiver uma escada por perto, utilize um banquinho próximo a uma cadeira.

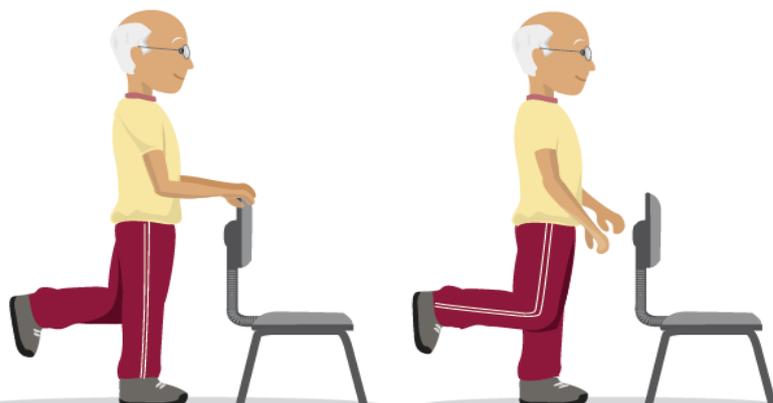


Exercícios de Equilíbrio

(Faça sempre com a ajuda de outra pessoa)

- 1 Permanecer durante um minuto com os pés unidos e com os olhos abertos. Depois com os olhos fechados. Depois lance uma bola para uma pessoa por um minuto.

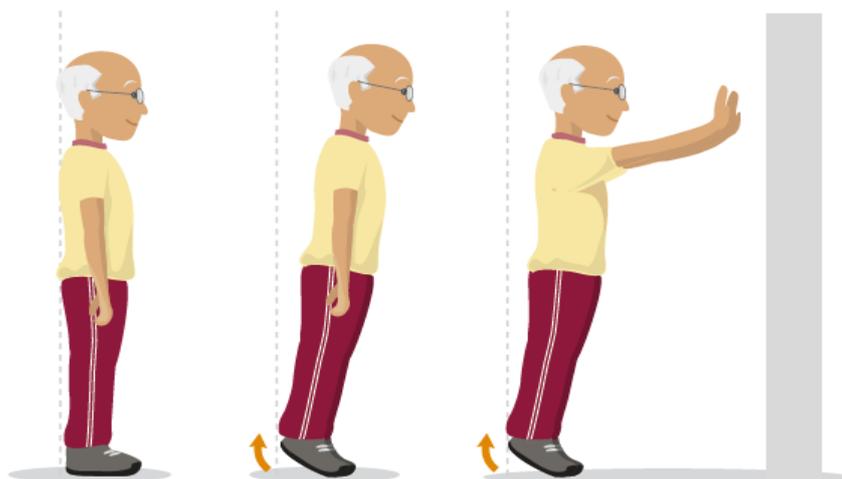
- 2 Ficar em pé em uma perna só durante 30 seg. Repetir com a outra perna. Fazer 2x alternadamente. Tente fazer sem apoio. Se ficar difícil pode apoiar um dedo, uma mão ou as duas mãos. Mas, tente o mínimo de apoio. Se conseguir, repita com os olhos fechados.



Part

ntimento

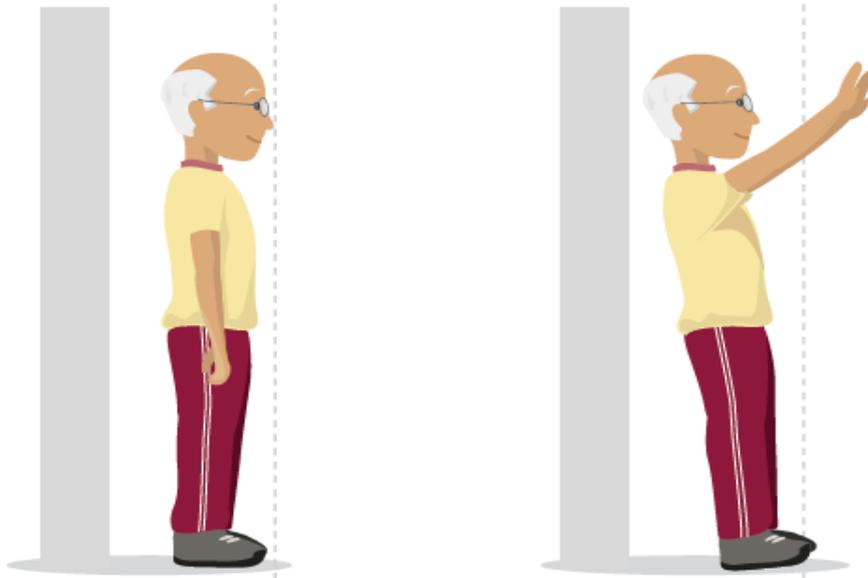
- 3 Deslocar o tronco o máximo que conseguir para frente e retornar (de frente para cadeira ou parede). Tente retirar o calcanhar do chão. Fazer 15x.



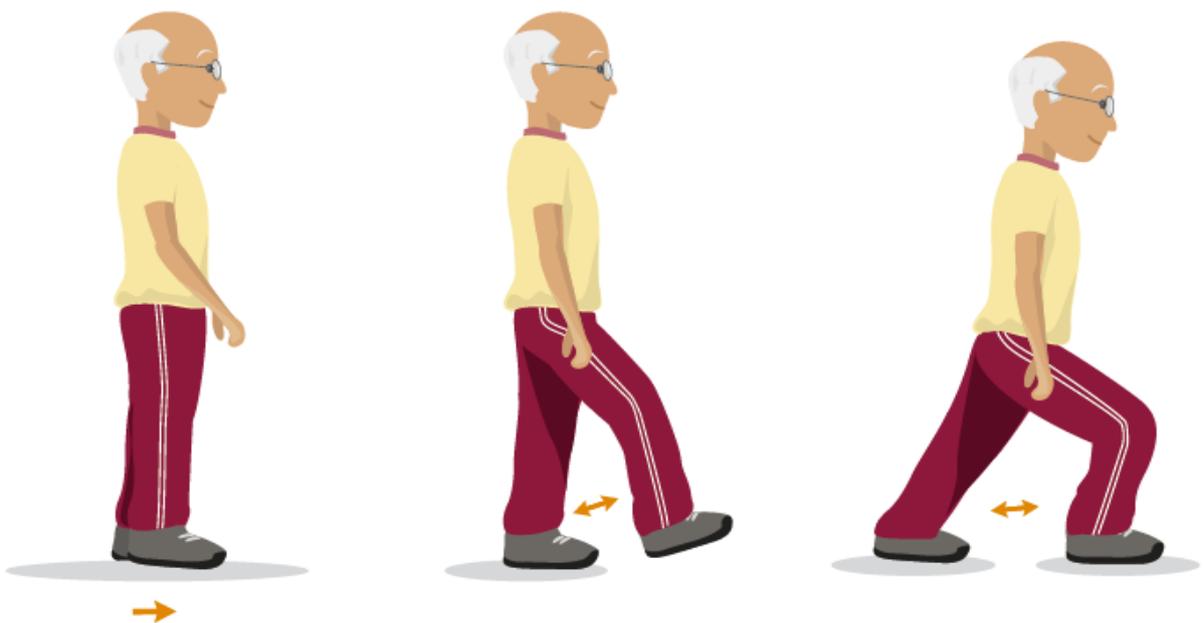
Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

- 4 Deslocar o tronco o máximo que conseguir para trás e retornar. Tente retirar os dedos do pé do chão. Fazer 15x.



- 5 Pés unidos, leva a perna o máximo que conseguir para frente, volta à posição inicial; depois realiza levando para o lado. Fazer 15x em cada sentido e em cada perna.



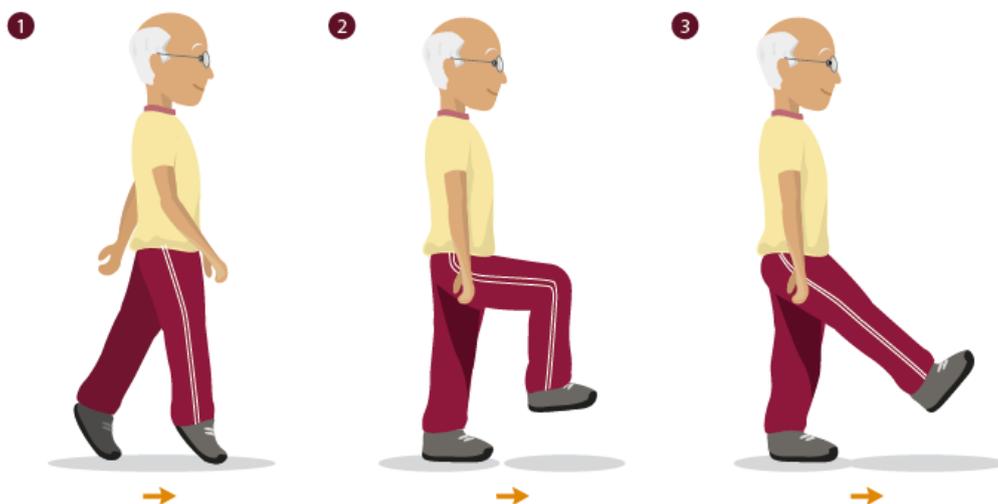
Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

- 6 Pés unidos, leva uma perna para o lado, depois volta a posição inicial. Fazer 15x em cada sentido e em cada perna.



- 7 Faça uma caminhada de 5 a 10 minutos. Durante a caminhada procure caminhar na ponta dos pés (1), caminhar levantando os joelhos (2) caminhar aumentando o comprimento do passo (3), caminhar de lado (4).



10 /	ATIVIDADE DE ESFORÇO MÁXIMO É quase impossível continuar. Completamente sem fôlego, incapaz de falar. Não é possível manter por mais tempo.
9 /	ATIVIDADE MUITO DIFÍCIL Muito difícil manter a intensidade do exercício. Mal consigo respirar e falar apenas algumas palavras.
7-8 /	ATIVIDADE VIGOROSA No limite do desconfortável. Falta de ar, consigo falar uma frase.
4-6 /	ATIVIDADE MODERADA Respirar profundo, posso manter uma conversa curta. Ainda um pouco confortável, mas cada vez mais desafiador.
2-3 /	ATIVIDADE LEVE Parece que podemos manter durante horas. Fácil de respirar e manter uma conversa.
1 /	ATIVIDADE MUITO LEVE Quase nenhum esforço, mas mais do que dormir, ver TV, etc.

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Anexo 5 – Escala de dispneia mMRC

Escala	Sintoma
0	Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso
1	Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira
2	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade
3	Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano
4	Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho

Fonte: Modified Medical Research Council dyspnoea scale. Escala para graduação da dispneia em pacientes com doença Pulmonar. (From the Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2023, © Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), all rights reserved. Available from <http://www.goldcopd.org>).

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Anexo 6 – Pictograma da Fadiga

Quanto cansado você se sentiu na última semana?



Quanto a sensação de cansaço te impede de fazer o que você quer fazer?



Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Anexo 8 – Questionário de Qualidade de Vida-SF-36

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Versão Brasileira do 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, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta 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

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

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 você 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

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

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

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

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	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>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 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>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)</p>	
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>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)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>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)</p>	

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10 \times 100}{20} = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2 \times 100}{10} = 74$$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Anexo 9 – Registro no Clinical Trials

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: May 31, 2022

ClinicalTrials.gov ID: NCT05402007

Study Identification

Unique Protocol ID: NTC20457
Brief Title: Effects of Cardiopulmonary Rehabilitation on Patients With POS-COVID Syndrome 19.
Official Title: Effects of Cardiopulmonary Rehabilitation on Peripheral Muscle Strength, Dyspnea and Fatigue of Patients With POS-COVID Syndrome 19: Randomized Controlled Clinical Trial.
Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: May 2022
Overall Status: Not yet recruiting
Study Start: July 30, 2022 [Anticipated]
Primary Completion: July 30, 2022 [Anticipated]
Study Completion: August 30, 2022 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Centro Universitário Augusto Motta
Responsible Party: Principal Investigator
Investigator: Ana Carolina Sebastião da Silva [carol.marques_125]
Official Title: Master's Degree
Affiliation: Centro Universitário Augusto Motta
Collaborators:

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No
U.S. FDA-regulated Device: No
U.S. FDA IND/IDE: No
Human Subjects Review: Board Status: Approved
Data Monitoring: No
FDA Regulated Intervention: No

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Study Description

Brief Summary: COVID-19 is an emerging pandemic disease caused by severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). Although most patients infected with SARS-CoV-2 are asymptomatic or have mild symptoms, some patients develop severe symptoms that can long-term impair their quality of life and functional capacity. SARS-CoV-2 is closely related to severe acute respiratory syndrome (SARS) with direct and indirect effects on several systems, especially the musculoskeletal system, in addition to the respiratory system. Some of these symptoms persist for a long time, called Post-Covid-19 Syndrome, directly interfering with the functional capacity and quality of life of these patients. Cardiopulmonary Rehabilitation exercises focus on restoring functional capacity with lung diseases. The main objective of this study is to evaluate the clinical and functional effects of a quarterly cardiopulmonary rehabilitation exercise program for patients with post-COVID syndrome.

The secondary objectives of the study presented are to evaluate the effects of Cardiopulmonary Rehabilitation exercises on muscle strength and peripheral endurance, to compare the effects of Cardiopulmonary Rehabilitation on fatigue and dyspnea levels in patients with post-COVID syndrome, correlating the effects of Cardiopulmonary Rehabilitation on peripheral muscle function and symptoms of fatigue and dyspnea in patients with post-COVID syndrome, and to value the effects of Cardiopulmonary Rehabilitation on the quality of life of patients with post-COVID syndrome.

Detailed Description: This is a randomized, controlled, double-blind treatment trial with a 1:1 allocation ratio.

Participants: Patients will be recruited at the Central Hospital of the Military Police and in the specialized multidisciplinary follow-up outpatient clinic after COVID-19. The participants will be adults (≥ 18 years), with a previous diagnosis COVID-19, who required hospitalization and need for invasive mechanical ventilation for at least 7 days and who were discharged from the hospital between August and Dec 2021.

Intervention and comparison:

This study will be divided into three groups: control group, face-to-face intervention group and home intervention group. Both groups will be evaluated before and after the study period, however the control group will only receive the treatment offered to the other groups after the end of the study. Physical functions and functional capacity will be evaluated.

After ensuring that patients meet the inclusion criteria, they will be divided into groups that will receive supervised care in a supervised Pulmonary Rehabilitation Center, with protocolized exercises, the other group will receive a booklet of self-explanatory exercises for performing the exercises in home, and the control group that will not receive intervention in this period.

The intervention groups should perform the exercises in the period of 12 weeks, 2 times a week, totaling 24 intervention sessions.

Conditions

Conditions: Post- COVID-19 Syndrome
Exercises
Pulmonary Rehabilitation
COVID-19
Randomized Clinical Trial

Keywords: COVID-19

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Post- COVID-19 syndrome
Pulmonary Rehabilitation
Exercises

Study Design

Study Type: Interventional
Primary Purpose: Treatment
Study Phase: N/A
Interventional Study Model: Parallel Assignment
Three pre-post assessment groups (control/face-to-face intervention/self-performed home intervention)
Number of Arms: 3
Masking: Single (Investigator)
The study will be a clinical trial previously randomized by electronic randomization system (www.random.org) and the allocation of volunteers in the study arms will be done without the participation of the researchers. The study will be double-blind since neither the volunteers nor the professional who will perform the Cardiopulmonary Rehabilitation protocol is aware of the objectives and clinical valences that will be measured by the study.
Allocation: Randomized
Enrollment: 90 [Anticipated]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
No Intervention: Control The control group will not receive intervention during the study.	
Active Comparator: Face-to-face intervention The face-to-face intervention group will perform pulmonary rehabilitation at the professional-oriented Rehabilitation Center.	Pulmonary rehabilitation exercises at the Rehabilitation Center Face-to-face intervention (12 weeks): Using the participants' assessment and personal characteristics, the therapist will prescribe pulmonary rehabilitation exercises that will be performed at the pulmonary rehabilitation center.
Active Comparator: Home intervention The home intervention group will carry out home intervention through a self-explanatory exercise booklet.	Home Intervention Home Intervention (12 weeks): Using the participants' assessment and personal characteristics, the therapist will provide a portfolio of self-explanatory exercises, and guide participants on safety precautions.

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Peripheral muscle function I
Will be assessed using the Palm Grip Dynamometry
[Time Frame: 12 weeks]
2. Peripheral muscle function II
Will be assessed using the Quadriceps Peak Load Test
[Time Frame: 12 weeks]

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

3. Peripheral muscle function III
Will be assessed using the Quadriceps Muscle Endurance Test.
[Time Frame: 12 weeks]
4. Daily living activity
It will be evaluated by the modified Medical Resource Council (mMRC) dyspnea scale
[Time Frame: 12 weeks]

Secondary Outcome Measure:

5. Quality of life improvement
The assessment of quality of life will be carried out using a generic instrument of 36 items, validated in Brazil and called the SF-36 (Short Form Health Survey).
[Time Frame: 12 weeks]

Eligibility

Minimum Age: 18 Years

Maximum Age:

Sex: All

Gender Based: No

Accepts Healthy Volunteers: Yes

Criteria: Inclusion Criteria:

- Patients previously diagnosed with COVID-19, who required hospitalization and required invasive mechanical ventilation for at least 7 days and who were discharged between August and December 2021 to minimize regression to mean;
- Both sexes;
- Over 18 years of age.

Exclusion Criteria:

- Need for supplemental home oxygen;
- Motor or neurological or cognitive alteration that contraindicates the participation in the cardiopulmonary rehabilitation program.
- Persistence of clinical signs of deep vein thrombosis

Contacts/Locations

Central Contact Person: Ana Carolina Sebastião da Silva
Telephone: +5521970084169
Email: carol.marques_125@hotmail.com

Central Contact Backup:

Study Officials: Ana Carolina Sebastião da Silva
Study Principal Investigator
Centro Universitário Augusto Motta

Locations:

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

Capítulo 3 PARTE II – PRODUÇÃO INTELECTUAL

Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

3.1 Disseminação da Produção



Participante ou seu responsável legal Responsável por obter o consentimento

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

EFEITOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS DA REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR SUPERVISIONADA E NÃO SUPERVISIONADA NA SÍNDROME PÓS-COVID-19: PROTOCOLO DE ESTUDO PARA UM ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO

Ana Carolina Sebastião da Silva¹, Luis Felipe da Fonseca Reis¹, Agnaldo José Lopes¹, Arthur de Sá Ferreira¹.

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta/UNISUAM, Rio de Janeiro 21032-060, Brasil; carol.marques_125@hotmail.com (Da S.A.C.S.); luisfelipefreis@gmail.com (L.F.F.R.); aletes@souunisuam.com.br (A.J.L.); asferreira@unisuam.edu.br (A.S.F).

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimento: Agradeço a Deus e a todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho.

Aprovação do Comitê de Ética: Centro Universitário Augusto Motta/ UNISUAM- CAAE 57251222.3.0000.5235; ClinicalTrials.gov- ID NTC20457.

Introdução: A COVID-19 é uma doença pandêmica emergente causada por quadro de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), e embora a maioria dos infectados sejam assintomáticos ou tenham sintomas leves, alguns desenvolvem sintomas graves que podem sua qualidade de vida e capacidade funcional. O SARS-CoV-2 leva ao acometimento e sequela dos sistemas, em especial o musculoesquelético, além do respiratório. Alguns destes sintomas persistem por um longo período, denominado de Síndrome Pós-Covid-19, interferindo diretamente na capacidade funcional e na qualidade de vida destes participantes. Os exercícios de Reabilitação Cardiopulmonar têm como foco restaurar a capacidade funcional em pacientes acometidos por doenças cardiopulmonares.

Objetivos: Avaliar os efeitos clínicos e funcionais de um programa trimestral de exercícios de Reabilitação Cardiopulmonar para participantes com síndrome pós-COVID-19.

Métodos: Ensaio clínico controlado e randomizado, aprovado pelo comitê de ética (CAAE 57251222.3.0000.5235) e submetido ao Clinical Trials (NTC20457), onde foram recrutados 90 participantes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos, que desenvolveram a forma grave de COVID-19 e necessitado de ao menos 7 dias de ventilação mecânica invasiva. Foram excluídos os participantes que necessitem atualmente de oxigênio suplementar em domicílio e que apresentem alteração motora, cognitiva ou neurológica que impeça participação no Programa de Reabilitação Cardiopulmonar. Foram randomizados previamente na proporção de 1:1 por sistema eletrônico e alocação cega para o grupo intervenção que fez um protocolo de exercícios baseado no protocolo de reabilitação cardiopulmonar, 2x/semana, por 12 semanas em sessões terapêuticas de protocolos idênticos com duração de 80 a 90 min. Todos os participantes foram avaliados antes e depois para força e endurance muscular periférica, estado funcional pós-COVID-19, dispneia, fadiga e qualidade de vida. A análise dos dados foi realizada utilizando o programa SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences). Análise descritiva foi realizada para todas as variáveis (média e desvio padrão). General Linear Model (GLMs) com delineamento misto foi realizado para comparar o tamanho do efeito do tratamento entre os grupos. A comparação por pares (pairwise comparisons) será realizada para verificar a diferença média entre os Grupos intervenção e o Grupo Controle em todas as variáveis em cada período independentemente. Foi utilizada a análise por intenção de tratar com a utilização do método Last Observation Carried Forward (LOCF) para dados dos participantes perdidos. Foi adotado o nível de significância 0,05 e um intervalo de confiança de 95%.

Palavras-chave: COVID-19; Reabilitação Cardiopulmonar; atividades cotidianas;