

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO
PPGMHR

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO PULMONAR
AMBULATORIAL NA FUNÇÃO PULMONAR, NA PRESSÃO INSPIRATÓRIA
MÁXIMA, NA FORÇA DE PREENSÃO PALMAR, NA CAPACIDADE DE
EXERCÍCIO, NA DISPNEIA E NO STATUS FUNCIONAL DE PACIENTES
PÓS-COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO

MIRIÃ CANDIDA OLIVEIRA

Anápolis, GO

2024

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO
PPGMHR

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO PULMONAR
AMBULATORIAL NA FUNÇÃO PULMONAR, NA PRESSÃO INSPIRATÓRIA
MÁXIMA, NA FORÇA DE PRENSÃO PALMAR, NA CAPACIDADE DE
EXERCÍCIO, NA DISPNEIA E NO STATUS FUNCIONAL DE PACIENTES
PÓS-COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Movimento Humano e Reabilitação da Universidade
Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA para a
obtenção do título de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira

Anápolis, GO

2024

O48

Oliveira, Miriã Candida.

Efeitos de um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial na função pulmonar, na pressão inspiratória máxima, na força de preensão palmar, na capacidade de exercício, na dispneia e no status funcional de pacientes pós-COVID-19: um ensaio clínico / Miriã Candida Oliveira - Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás, 2025.

79 p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira

Tese (Doutorado) – Programa de Pós graduação em Movimento

Dedicatória

Dedico esse trabalho ao meu pai e minha mãe, pelo exemplo de coragem e simplicidade, agradeço imensamente por todo amor, incentivo e ensinamentos no decorrer dessa trajetória.

Agradecimentos

À Deus, em primeiro lugar, que me presenteia todos os dias com a vida, por me guiar em todos os momentos e me dar força e coragem para alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, José Luiz e Rosa Aparecida, por todo amor e cuidado para comigo, por sempre me apoiarem quanto aos estudos e se orgulharem disso. Agradeço o exemplo de dedicação, determinação e por todos os ensinamentos.

Ao meu orientador, professor Luís Vicente, pela oportunidade de realizar esse sonho. Agradeço imensamente pela confiança depositada, por tantos aprendizados e contribuição não somente nesse projeto, mas também como pessoa e profissional.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), pela concessão do Programa de Bolsas de Doutorado.

Aos pacientes que participaram deste estudo, expresso minha mais profunda gratidão pela confiança e disposição em contribuir para esta pesquisa.

Ao meu namorado, Kenzo Sato, que sempre me apoiou e incentivou durante esta jornada.

As minhas irmãs, Laís e Aline, que sempre foram minhas incentivadoras desde o começo desta trajetória.

Aos Professores do Curso de Doutorado pelos ensinamentos que me transmitiram.

A minha amiga, Shayra Kellen, por todo auxílio e amizade nesta caminhada.

A todos amigos que de alguma forma contribuíram na realização deste trabalho.

Epígrafe

Àquele que é capaz de fazer infinitamente mais do que tudo o que pedimos ou pensamos, segundo o seu poder que atua em nós, a ele seja a glória!

Efésios 3:20

Sumário

1. Introdução	8
2. Revisão de literatura	9
1.1 Imunopatologia da COVID-19	9
1.2 Características epidemiológicas e clínicas da infecção pela COVID-19 ..	11
1.3 Manifestações pulmonares e extra pulmonares pós-COVID-19	12
1.4 Programa de reabilitação pulmonar ambulatorial no pós-COVID-19	15
2. Objetivos	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	17
3. Material e métodos	17
3.1 Desenho do estudo	17
3.2 Aspectos Éticos	19
3.3 Seleção dos participantes	19
3.4 Critérios de inclusão e exclusão	19
3.5 Desfechos e instrumentos de medidas	20
3.5.1 Função pulmonar – Espirometria	20
3.5.2 Pressão inspiratória máxima – POWERbreathe	21
3.5.3 Força de preensão palmar – Dinamômetro	22
3.5.4 Capacidade de exercício – Teste de caminhada de seis minutos	22
3.5.5 Severidade de dispneia – Escala de dispneia do MRC	23
3.5.6 Status Funcional – Escala de estado funcional pós-COVID-19	23
3.6 Intervenções	23
3.7 Avaliação de segurança	26
3.8 Estratégias de retenção de pacientes	26
3.9 Gestão de dados	27
3.10 Cálculo amostral	27
3.11 Análise dos Dados	27
3.12 Periodização do estudo	28
4. Resultados preliminares	29
5. Discussão	40
6. Considerações finais	51
Referências	51
Anexos	68
Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP	68
Anexo 2 - Registro no CLINICALTRIALS.GOV	74

Resumo

Introdução: A COVID-19 pode causar um déficit pulmonar significativo, devido a resposta inflamatória intensa nos pulmões causada pelo vírus, que pode levar à formação de fibrose e resultar em redução da capacidade respiratória. A participação de pacientes pós COVID19 em um programa de reabilitação pulmonar (PRP) torna-se essencial para a recuperação da função respiratória e da capacidade funcional. **Objetivo:** Avaliar os efeitos de um PRP ambulatorial na função pulmonar, na pressão inspiratória máxima (PIM), na força de preensão palmar (FPP), na capacidade de exercício, na dispneia e no status funcional em pacientes pós alta hospitalar por complicações da COVID-19. **Material e métodos:** Trata-se de um ensaio clínico, prospectivo, consecutivo que envolveu indivíduos com sintomas presentes após a infecção pela COVID-19. Antes e após a participação no PRP ambulatorial foi realizada uma avaliação clínica, da função pulmonar através da espirometria, da PIM através do *POWERbreathe*, da FPP através do dinamômetro, da capacidade de exercício através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6'), da sensação de dispneia durante as atividades de vida diária através da escala de dispneia do *Medical Research Council (MRC)* e do status funcional através da escala de estado funcional pós-COVID-19 (PCFS). O PRP Ambulatorial foi composto por treino cardiorrespiratório em esteira ou bicicleta ergométrica e fortalecimento muscular, com duração de seis semanas, três vezes por semana. **Resultados:** Foram incluídos neste estudo, 54 pacientes estratificados em dois grupos, 29 pacientes no grupo enfermaria (GENF) e 25 pacientes no grupo Unidade de Terapia Intensiva (GUTI). Os valores referentes à função pulmonar, a PIM, da FPP, do TC6', das escalas MRC dispneia e PCFS apresentaram melhora significativa entre os pacientes pré e pós PRP ambulatorial, tanto do GENF quanto no GUTI. **Conclusão:** Foi observado que um PRP ambulatorial de seis semanas melhorou a função pulmonar, a PIM, a FPP e a capacidade de exercício; além disso, reduziu a sensação de dispneia e as limitações funcionais durante as AVD's em pacientes pós-COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Função pulmonar; Pressão inspiratória máxima; Força de pressão palmar; Capacidade de exercício; Dispneia; Status funcional; Reabilitação pulmonar.

Lista de quadros e tabelas

Quadro 1. Desfechos e instrumentos de avaliação.....	20
Quadro 2. Treinamento cardiorrespiratório e fortalecimento muscular.....	24
Quadro 3. Periodização da seleção, intervenção e avaliação dos pacientes....	28
Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes pós-COVID-19 envolvidos no estudo.....	30
Tabela 2. Principais comorbidades prévias à infecção pela COVID-19 apresentadas na admissão pelos pacientes envolvidos no estudo.....	31
Tabela 3. Principais sintomas apresentados pelos pacientes pós-COVID-19 envolvidos no estudo.....	32
Tabela 4. Função pulmonar em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial	32
Tabela 5. Pressão inspiratória máxima em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial	33
Tabela 6. Força de preensão palmar em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial.....	33
Tabela 7. Capacidade de exercício em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial	34
Tabela 8. Dispneia em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial.....	35
Tabela 9. Status funcional em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial.....	36

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	18
Figura 2. Correlações observadas entre a idade e os desfechos avaliados antes da admissão no programa de reabilitação pulmonar ambulatorial em pacientes pós-COVID-19	37
Figura 3. Correlações observadas entre o tempo de hospitalização e os desfechos avaliados antes da admissão no programa de reabilitação pulmonar ambulatorial em pacientes pós-COVID-19	38
Figura 4. Correlações observadas entre a função pulmonar, pressão inspiratória máxima, força de preensão palmar e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos avaliados antes da admissão no programa de reabilitação pulmonar ambulatorial em pacientes pós-COVID-19	39
Figura 5. Correlações observadas entre a severidade de dispneia e o status funcional em relação aos demais desfechos avaliados antes da admissão no programa de reabilitação pulmonar ambulatorial em pacientes pós-COVID-19	40

Lista de abreviaturas

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVD's	atividades de vida diárias
CNAF	catéter nasal de alto fluxo
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	doença do coronavírus do 2019
CVF	capacidade vital forçada
DLCO	capacidade de difusão de monóxido de carbono
DTC6'	distância percorrida no TC6'
ECA2	enzima conversora de angiotensina 2
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FC	frequência cardíaca
FITT	frequência, intensidade, tempo e tipo
FPP	força de preensão palmar
GENF	grupo enfermaria
GUTI	grupo UTI
IAM	infarto agudo do miocárdio
IMC	índice de massa corporal
MD	mão dominante
MMII	membros inferiores
MND	mão não dominante
MRC	<i>Medical Research Council</i>
mMRC	<i>modified Medical Research Council</i>
MMSS	membros superiores
MRC	<i>Medical Research Council</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	pressão arterial
PCFS	<i>Post-COVID-19 Functional Status</i>
PIM	pressão inspiratória máxima
PRP	programa de reabilitação pulmonar
PSE	percepção subjetiva de esforço

QVRS	qualidade de vida relacionada a saúde
RNA	ácido ribonucleico
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SDRA	síndrome do desconforto respiratório agudo
<i>SPIRIT</i>	<i>Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials</i>
SpO ₂	Saturação periférica da oxihemoglobina
<i>SPSS</i>	<i>Statistical Package for Social Science</i>
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
TC6'	teste de caminhada de seis minutos
TEP	tromboembolismo pulmonar
TGF-β	fator de transformação do crescimento beta
TVP	trombose venosa profunda
UTI	unidade de terapia intensiva
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VM	ventilação mecânica
VMI	ventilação mecânica invasiva
VNI	ventilação não invasiva
1RM	Uma repetição máxima

1. Introdução

A doença do coronavírus (COVID-19), provocada pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), surgiu no final de dezembro de 2019 na cidade Wuhan, província de Hubei, na China e foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020⁽¹⁻³⁾. A forma grave da doença causa danos alveolares difusos nos pulmões, podendo resultar em insuficiência respiratória, além de ocasionar inúmeras manifestações extrapulmonares, elevando a taxa de letalidade⁽⁴⁻⁷⁾.

Ao longo dos últimos anos a epidemiologia do vírus apresentou variações conforme a coorte estudada e o período avaliado, o estágio da vacinação, a presença de variantes do SARS-CoV-2 e devido à elevada taxa de infecções assintomáticas, que não representa o total de infecções existentes^(3,8). No Brasil, dados do Ministério da Saúde em dezembro de 2024 afirmam que os casos acumulados notificados passam de 39 milhões de infecção e 714 mil óbitos, o equivalente a 339,9 casos por 100 mil habitantes e 1,8% de mortalidade⁽⁹⁾.

Clinicamente, os danos sistêmicos causados pela COVID-19 manifestam-se de forma heterogênea, com sobreposição de sintomas. Com o crescente número de evidências científicas, cada vez mais as sequelas após a fase aguda da infecção têm sido identificadas e relacionadas ao aumento da morbidade⁽¹⁰⁻¹³⁾. No trato respiratório, a COVID-19 pode levar à lesão do parênquima pulmonar, inflamação intersticial, edemas assimétricos e fibrose pulmonar, associada à dispneia e queda da saturação aos esforços^(14,15). Entre as demais condições comuns apresentadas pelos pacientes pós-COVID-19, destacam-se a fadiga muscular, a redução da função pulmonar e da capacidade funcional, a fraqueza muscular adquirida e os distúrbios psicossomáticos, que comprometem diretamente a qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Em pacientes pós-COVID-19 graves que necessitaram de permanência prolongada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), associada ao uso de ventilação mecânica invasiva (VMI), corticosteroides e bloqueadores neuromusculares, a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6') se demonstrou reduzida (<200 m), além de acentuar a fraqueza da musculatura ventilatória e periférica e se tornarem mais propensos a desenvolver a síndrome pós-cuidados intensivos, caracterizada por um conjunto de alterações físicas, cognitivas e mentais⁽¹⁹⁻²³⁾.

Portanto, a identificação de potenciais fatores de risco, o estabelecimento de critérios diagnósticos e o entendimento da gravidade e frequência das manifestações clínicas e funcionais são cruciais, pois permitem a implementação de medidas preventivas e terapêuticas^(13,24,25). A comunidade científica e os profissionais de saúde têm discutido o desafio de reabilitar estes pacientes, que apresentam uma variedade de manifestações clínicas. Nesse contexto, o conhecimento se torna uma variável fundamental para a formulação de diretrizes que busquem estruturar o tratamento clínico e a reabilitação, com foco na implementação de ações preventivas e terapêuticas^(26,27).

A Força-Tarefa da *European Respiratory Society (ERS)* e da *American Thoracic Society (ATS)* recomenda um programa de reabilitação pulmonar (PRP) de 6 a 8 semanas para sobreviventes da COVID-19. Este programa é descrito como uma "intervenção multidisciplinar baseada em avaliação e tratamento individualizados, incluindo, entre outros, treinamento físico, educação e modificação comportamental, com o objetivo de melhorar a condição física e psicológica de pessoas com doenças respiratórias" ⁽²⁸⁾.

2. Revisão de literatura

1.1 Imunopatologia da COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples em envelope, pertencente ao gênero β , com formato geralmente arredondado ou elíptico, variando em forma, medindo entre 60 e 140 nm de diâmetro, que infecta exclusivamente mamíferos⁽²⁹⁾. O coronavírus é composto por quatro proteínas estruturais spike, membrana, envelope e núcleo capsídeo, de modo que, o mecanismo principal pelo qual o vírus penetra nas células hospedeiras envolve a ligação da proteína spike à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A proteína spike é uma glicoproteína trimérica que se projeta da superfície viral, sendo responsável pela diversidade do coronavírus e pelo tropismo do hospedeiros⁽³⁰⁾.

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre predominantemente por vias respiratórias através de gotículas e, principalmente por aerossóis ^(11,30). Após a infecção humana pelo COVID-19, o vírus utiliza o receptor da ECA2 como principal porta de entrada nas células, sendo que a subunidade S1 da proteína se liga ao receptor da ECA2, enquanto a S2 é responsável pela fusão das membranas viral e celular, processo que depende da protease tripsina, catepsina L, furina e serina protease transmembrana 2 ^(4,31-34).

O vírus se replica dado a elevada taxa de ECA2 presente na mucosa do trato respiratório, nas células endoteliais, no coração, intestino e rins⁽³⁴⁾. Inicialmente, a replicação ocorre na mucosa do trato respiratório superior (nariz e faringe), seguido pela migração para os pulmões, onde o vírus continua a se replicar, resultando em viremia transitória⁽³⁵⁾. No interior das células-alvo, o vírus se replica novamente, causando disfunção epitelial e endotelial significativa, que leva a uma resposta inflamatória intensa, com produção de grandes quantidades de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que resulta na ativação e migração dos neutrófilos, desencadeando uma tempestade de citocinas^(36,37).

A redução na regulação imunológica da ECA2 pelo vírus contribui para lesões pulmonares agudas e para as sequelas pós-agudas da COVID-19, que podem evoluir para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), disfunção de múltiplos órgãos, estados pró-trombóticos, sepse e agravamento da disfunção orgânica^(35,38,39). A gravidade do quadro é influenciada tanto pelo dano direto causado pelo vírus quanto pela resposta inflamatória do hospedeiro à infecção⁽⁴⁰⁾. A patogênese da COVID-19 é dividida nas fases pulmonar, pró-inflamatória e pró-trombótica. A primeira fase, a pulmonar, ocorre a infecção das células epiteliais alveolares, especialmente os pneumócitos tipo 1 e 2. Esta fase é marcada pelo desequilíbrio no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), agravamento da deficiência de ECA2 e ativação da cascata da bradicinina nos pulmões⁽⁴¹⁾.

A segunda fase, chamada de pró-inflamatória, se inicia com a ativação da imunidade inata. Durante o ataque aos pneumócitos tipo 2, diversas células imunes, como macrófagos alveolares, células epiteliais pulmonares e células dendríticas, são ativadas, produzindo citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias⁽⁴²⁾.

A tempestade de citocinas pode ter efeitos extrapulmonares significativos em diversos órgãos, como coração (miocardite), rins (distúrbios hidroeletrolíticos e insuficiência renal aguda), fígado (hepatite) e intestinos (dor abdominal, colite, diarreia e vômitos)⁽⁴³⁾. O desequilíbrio no SRAA leva a um estado pró-inflamatório, com excesso de citocinas circulantes, maior liberação de aldosterona, danos aos tecidos e disfunção em vários órgãos. A terceira fase da doença pode evoluir para uma coagulopatia, que se desenvolve de forma sistêmica, resultando em trombose de órgãos e coagulação intravascular disseminada, características da forma grave da COVID-19^(44,45).

1.2 Características epidemiológicas e clínicas da infecção pela COVID-19

O SARS-CoV-2 é extremamente contagioso e se distingue de outros vírus respiratórios, pois a transmissão entre pessoas ocorre de 2 a 10 dias antes do surgimento de sintomas em um indivíduo⁽⁴⁶⁾. A transmissão acontece principalmente por meio de gotículas respiratórias e aerossóis liberados ao falar, tossir, espirrar ou através do contato⁽⁴⁷⁾. O risco de transmissão aumenta significativamente quando as pessoas são expostas a altas concentrações de aerossóis em ambientes fechados por períodos prolongados⁽⁴⁸⁾. Dados epidemiológicos relatados pela OMS, em 21 de julho de 2024, registram 775.731.698 casos confirmados de COVID-19, incluindo 7.054.891 mortes e um total de 5,47 bilhões de doses totais de vacina administradas⁽⁴⁹⁾.

O período de incubação da COVID-19 varia de 2 a 14 dias, com média de 3 a 7 dias e embora os casos assintomáticos variem entre 27 a 40% dos casos, nos casos sintomáticos os sinais e sintomas se desenvolvem principalmente após o quinto dia de infecção. Durante o pico da pandemia, cerca de 80% dos casos de COVID-19 eram considerados assintomáticos ou apresentavam sintomas leves, 15% eram graves (requerendo oxigenoterapia), e 5% eram críticos (necessitando de suporte intensivo e VMI)^(50,51). A triagem adequada de pacientes com COVID-19 para internação em enfermarias ou UTIs foi crucial para otimizar o manejo clínico e a alocação de recursos, especialmente em cenários de alta demanda nos serviços de emergência. Conforme Ahmadi et al. (2021), fatores como sinais de insuficiência respiratória, hipoxemia persistente, alterações hemodinâmicas e necessidade de suporte ventilatório são determinantes na decisão de encaminhar o paciente para a UTI.

Pacientes com manifestações leves a moderadas, sem comprometimento sistêmico significativo, podem ser manejados com segurança na enfermaria, permitindo priorizar a UTI para casos graves e críticos. Essa abordagem estruturada contribuiu para melhorar os desfechos clínicos e a eficiência dos sistemas de saúde⁽⁵²⁾. O tempo médio desde o início dos sintomas de dispneia até a hospitalização e o desenvolvimento da SDRA variava de 5 a 8 dias^(50,53,54). A maioria dos pacientes admitidos em UTI precisavam de suporte ventilatório, seja invasivo ou não invasivo, para manter a oxigenação⁽⁵⁵⁾. Aproximadamente 42% dos pacientes hospitalizados requereram oxigenoterapia, e cerca de 25% dos pacientes em cuidados intensivos necessitavam de cuidados intensivos (75% com ventilação invasiva e 25% com hemodiálise)^(38,39,56).

Nos casos leves, os sintomas incluem anosmia, ageusia, tosse, febre e fadiga muscular^(50,53). Em casos graves, a dispneia e/ou hipoxemia podem evoluir rapidamente para SDRA, acidose metabólica difícil de corrigir, e disfunção da coagulação e da função renal, o que pode levar a sequelas pulmonares graves ou até falência de múltiplos órgãos e morte⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

A oxigenoterapia administrada por catéter nasal de alto fluxo (CNAF) e ventilação não invasiva (VNI) tem demonstrado ser eficaz na redução do esforço respiratório relacionado à hipoxemia. Em muitos casos, a utilização de CNAF e VNI diminuiu a necessidade de VMI e os riscos associados, como pneumonia associada ao ventilador, lesão pulmonar e instabilidade hemodinâmica⁽⁵⁵⁾.

Os indivíduos mais propensos a desenvolver formas graves de COVID-19, que exigem internação em UTI e têm um prognóstico mais desfavorável, incluem idosos, pessoas imunossuprimidas, hipertensos e aqueles com doenças cardíacas ou pulmonares crônicas. Outros fatores que podem piorar o prognóstico são níveis elevados de dímero-D, linfocitopenia, ser do sexo masculino e a presença de múltiplas comorbidades^(7,16,59-61).

1.3 Manifestações pulmonares e extra pulmonares pós-COVID-19

Embora a COVID-19 seja uma doença multissistêmica, ela compromete principalmente o sistema respiratório, em que os sintomas variam por inúmeras condições, como comorbidades pré-existentes, sobrecarga viral, fatores genéticos, reações imunológicas e tempestade de citocinas⁽⁶²⁾.

Assim, apesar do aumento das evidências científicas, os sintomas com persistência prolongada e desfechos tardios, de natureza imprevisível, variando em intensidade e recaindo ao longo do tempo, ainda estão sendo reconhecidos e carecem de informações que os correlacionem com o aumento na morbimortalidade e comprometimento da QVRS em muitos indivíduos⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Além disso, há uma crescente conscientização sobre o risco elevado de alterações tromboembólicas e fibrose pulmonar em sobreviventes da COVID-19, condições que contribuem para a persistência da dispneia⁽⁶⁶⁾. As alterações pulmonares intersticiais acometem entre 7% e 10% dos pacientes pós-COVID-19⁽⁶⁷⁾. Em pulmões com predisposição os danos podem ser irreversíveis, pois o vírus induz de forma direta ou indireta uma cascata fibrótica, desencadeando um aumento da sinalização alveolar do fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), responsável por estimular a produção de fibronectina, a síntese de colágeno e a proliferação, maturação e diferenciação de fibroblastos⁽⁶⁸⁻⁷³⁾.

O estudo de Huang et al. (2021), demonstra que os pacientes pós-COVID-19 classificados em três grupos pela modalidade de suporte ventilatório, que 52,6% dos indivíduos apresentaram alterações radiológicas na tomografia computadorizada 6 meses após a infecção, principalmente opacidades em vidro fosco, que reduziram significativamente após 1 ano. Entretanto, nos pacientes graves, este quadro foi irreversível, coincidindo com as alterações espirométricas, onde 39% dos pacientes apresentaram redução na capacidade pulmonar total (<80%) e 57% na capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) (<80%)⁽⁷⁴⁾. A fibrose pulmonar também foi confirmada em pacientes pós-COVID-19 por biópsia pulmonar cirúrgica após 5 meses⁽⁷⁵⁾. Além disso, cerca de metade dos pacientes que se recuperam da COVID-19 relataram a presença dispneia crônica meses após a infecção⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾.

Deste modo, a gravidade da COVID-19 tem sido correlacionada a uma maior carga viral e a uma resposta imune de anticorpos mais intensa, conforme evidenciado por estudos que investigaram a cinética viral e a produção de anticorpos em diferentes fases da doença. Esses achados, destacam que pacientes com quadros mais severos apresentam níveis virais mais elevados durante a fase aguda, além de uma resposta imunológica exacerbada que persiste mesmo durante a convalescença⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾.

Especialmente aqueles que passaram um longo período hospitalizados, frequentemente enfrentam várias limitações funcionais, como é o caso da síndrome pós-cuidados intensivos, que se caracteriza por sequelas físicas, psicológicas e cognitivas que podem persistir por meses ou anos após a alta⁽⁸²⁻⁸⁴⁾. Fatores associados a essa condição incluem ventilação mecânica (VM), imobilidade prolongada, SDRA, uso de bloqueadores neuromusculares, corticoterapia, disfunção mitocondrial, hiperglicemia, delírio, sepse e insuficiência renal^(85,86).

A literatura também destaca que a fraqueza muscular adquirida durante a internação em UTI tem se tornado um problema crescente, afetando diretamente o sistema musculoesquelético, pois o corpo sofre mudanças metabólicas que resultam em perda significativa da musculatura estriada, especialmente nos membros inferiores (MMII). A falta de estímulos mecânicos reduz a atividade neuromuscular, provocando uma resposta adaptativa que resulta em síntese proteica lenta, além da degradação e apoptose das células musculares⁽⁸⁷⁾.

Esse quadro clínico causa atrofia das fibras musculares e redução da força, além de levar ao desuso e adaptação dos membros à inatividade física prolongada, o que compromete a funcionalidade do indivíduo^(85,88,89). Análises histológicas de músculos de pacientes pós-COVID-19 revelam redução no tamanho das fibras musculares, mudanças no metabolismo e presença de células imunológicas infiltradas, comprovando as alterações verificadas na prática clínica⁽⁹⁰⁾.

As queixas mais frequentes após a COVID-19 incluem dispneia e fadiga persistente. No entanto, também são relatados alterações como fraqueza muscular adquirida, redução da função pulmonar, intolerância ao exercício, insuficiência respiratória, taquicardia, miopatias, neuropatias, ansiedade, depressão, estresse pós-traumático e outros sintomas psicossomáticos, que contribuem para o declínio da capacidade funcional e da qualidade de vida desses pacientes^(16-18,91). Portanto, não é surpreendente que cerca de um em cada dez sobreviventes sintomáticos da COVID-19 desenvolvam uma síndrome, seja em razão de alterações fisiológicas induzidas pelo vírus, modificações no sistema imunológico e danos inflamatórios provocados pela infecção aguda, ou sequelas esperadas após a fase crítica da doença^(36,37).

Devido à frequência e a gravidade das manifestações após infecção aguda da COVID-19 não serem exclusivas de pacientes com doença grave, torna-se fundamental que sejam observados clinicamente, visando identificar a frequência e os preditores de risco, estabelecendo critérios para diagnóstico e entender o espectro e a gravidade das manifestações clínicas associadas à síndrome pós-COVID-19^(16,83,92). Com esta compreensão, é possível implementar medidas preventivas e terapêuticas em nível individual e populacional, atribuindo programas de reabilitação para minimizar as consequências^(24,93).

1.4 Programa de reabilitação pulmonar ambulatorial no pós-COVID-19

Os prejuízos sistêmicos decorrentes das consequências da hospitalização prolongada demonstram a necessidade de acompanhamento clínico e reabilitação^(94,95). Evidências sugerem que a reabilitação pulmonar pode acelerar o processo de recuperação de pacientes com sintomas persistentes, tais como fadiga crônica, limitações na capacidade de exercício, além de otimizar as funções pulmonares comprometidas pela infecção e melhorar a QVRS⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾. A abordagem interdisciplinar em reabilitação também é fundamental, englobando não apenas aspectos físicos, mas também psicoemocionais, o que potencializa a efetividade da resposta terapêutica⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾.

Pesquisas anteriores também demonstraram que o treinamento cardiorrespiratório pode aprimorar a QVRS em indivíduos comprometidos pela COVID-19⁽¹⁰²⁾. A Força-Tarefa da ERS/ATS recomenda um PRP com duração de 6 a 8 semanas para os sobreviventes da COVID-19. Experiências iniciais na China sugerem que um PRP de 6 semanas melhora a função pulmonar, as variáveis da QVRS, e reduz os sintomas de ansiedade e depressão^(27,103).

O PRP é descrito como "uma intervenção multidisciplinar baseada em avaliação e tratamento personalizados, que inclui, treinamento com exercícios, educação e modificação comportamental, com o objetivo de melhorar a condição física e psicológica de pessoas com doenças respiratórias". Este programa deve incluir uma avaliação detalhada, seguida por terapias que englobem treinamento físico, educação em saúde, auto manejo e alterações comportamentais⁽¹⁰⁴⁾.

Os exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular progressivo devem ser prescritos para ajudar os pacientes a recuperarem gradualmente o nível de atividade física presente antes do início da doença e a retomar suas atividades de vida diárias (AVD's). O treinamento aeróbico combinado com exercícios de resistência tem mostrado uma associação significativa com a melhoria da capacidade funcional cardiorrespiratória^(105,106).

Exercícios de resistência muscular têm se revelado particularmente benéficos para pacientes com sequelas da COVID-19. Os programas de treinamento que incluem exercícios aeróbicos e de resistência, tanto para fortalecimento quanto para potência, promovem melhoras na capacidade funcional e na QVRS. Deste modo, a personalização do PRP deve ser considerada, respeitando as limitações específicas de cada paciente⁽¹⁰⁷⁻¹¹¹⁾. Quanto à frequência e duração do treinamento, recomenda-se que sejam realizados pelo menos duas vezes por semana, com ênfase em grandes grupos musculares dos membros superiores (MMSS), MMII e tronco. Assim, a reabilitação cardiopulmonar se mostra uma intervenção crucial para aliviar o impacto da doença e suas sequelas⁽¹¹²⁾.

Para pacientes com sintomas e sequelas persistentes da COVID-19, a reabilitação pulmonar tem como principais objetivos melhorar a dispneia, aliviar a ansiedade e a depressão, reduzir complicações, prevenir novas disfunções, diminuir a morbidade e melhorar a qualidade de vida. Ensaios clínicos têm mostrado que um PRP é eficaz, viável e seguro para melhorar o status funcional, a capacidade de exercício, a força muscular, a função pulmonar e a qualidade de vida em pacientes com complicações persistentes da COVID-19^(109,113).

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos de um PRP ambulatorial na função pulmonar e na pressão inspiratória máxima (PIM) em pacientes pós alta hospitalar por complicações da COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil demográfico e clínico dos pacientes pós-COVID-19 na admissão do PRP ambulatorial;
- Identificar as principais comorbidades prévias, sintomas persistentes e complicações da COVID-19 nos pacientes que na admissão do PRP ambulatorial;
- Avaliar os efeitos de um PRP ambulatorial na força de preensão palmar (FPP), na capacidade de exercício, na dispneia e no status funcional em pacientes pós alta hospitalar por complicações da COVID-19.
- Correlacionar o perfil demográfico e clínico com a função pulmonar, a PIM, a FPP, a capacidade de exercício, a dispneia e o status funcional de pacientes pós-COVID-19 submetidos a um PRP ambulatorial.

3. Material e métodos

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico, prospectivo e consecutivo, envolvendo pacientes com sintomas persistentes após a infecção pela COVID-19. O estudo foi realizado no Laboratório de Reabilitação Pulmonar da UniEVANGÉLICA e seguiu as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)⁽¹¹⁴⁾ conforme demonstra a Figura 1. Após a triagem inicial, os pacientes foram distribuídos em dois grupos levando em conta o local da hospitalização: (I) grupo enfermaria (GENF) e (II) grupo UTI (GUTI).

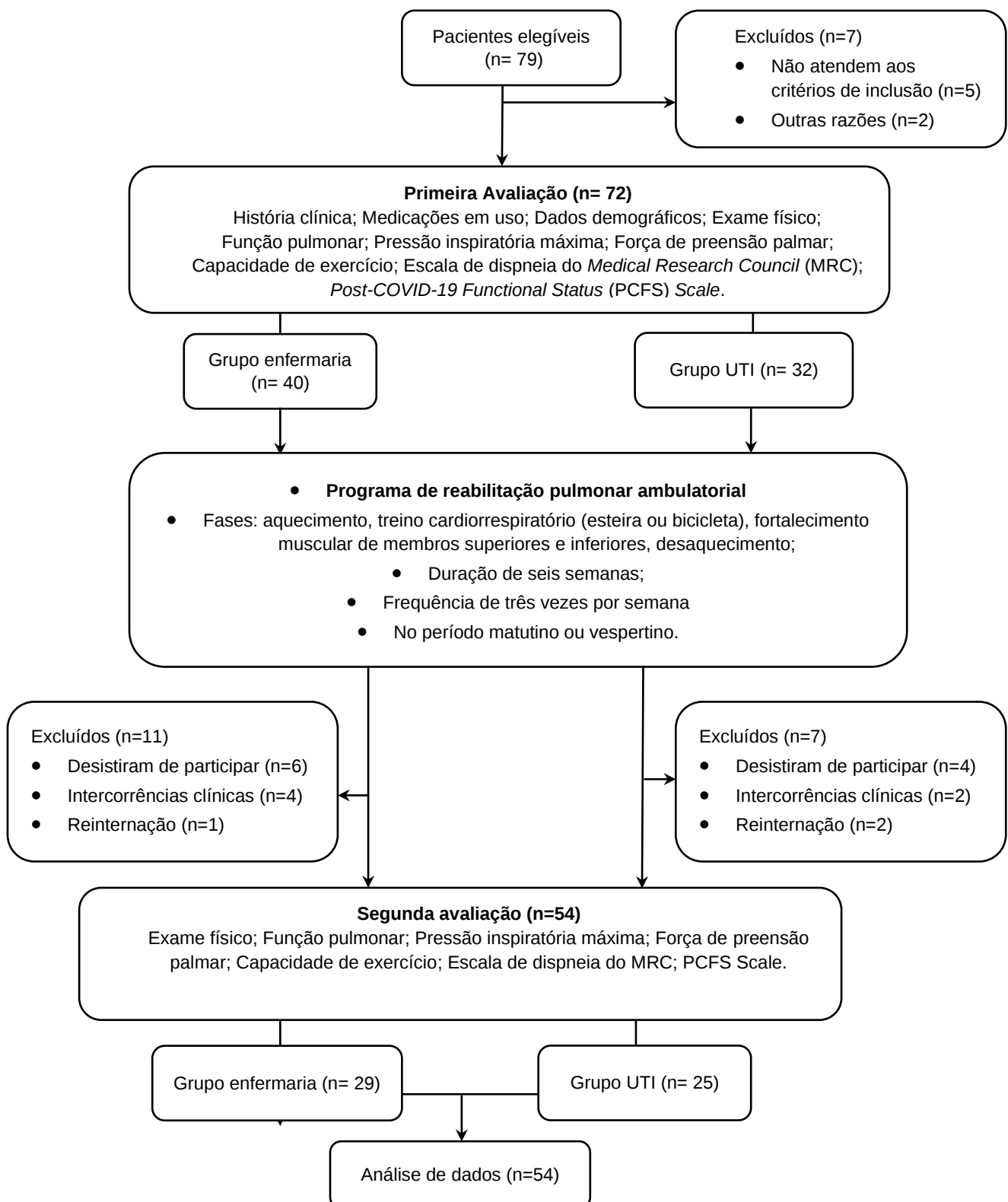


Figura 1. Fluxograma do estudo.

3.2 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, sob o nº 4.296.707 (Anexo I) e registrado no ClinicalTrials.org (ID: COVID-19 PULMONARY REHAB NCT04982042) (Anexo II). Para a participação no estudo os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo permitido o afastamento a qualquer tempo, sem nenhum ônus.

3.3 Seleção dos participantes

Os participantes foram recrutados entre maio de 2021 a dezembro de 2023, através de mídias sociais distribuídas nos hospitais de referência para tratamento de pacientes com COVID-19 e em serviços de saúde municipais e estaduais da cidade de Anápolis (GO) e região. Em seguida, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório de Reabilitação Pulmonar da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, onde foram avaliados por uma equipe de médicos e fisioterapeutas devidamente treinados.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes que apresentavam sintomas persistentes ou sequelas de infecção pela COVID-19, confirmada por sorologia, com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, clinicamente estáveis, portando encaminhamento médico para um programa de reabilitação. Foi definido como critério de estabilidade clínica a ausência de sintomatologia sem variação terapêutica, não utilização de antibiótico e ou de corticosteroides de uso crônico.

Foram excluídos do estudo indivíduos com hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares descompensadas que impendiam o desenvolvimento do protocolo de exercícios proposto, pacientes que apresentavam doenças reumatológicas em fase aguda e com lesões musculoesqueléticas recentes ou que não estavam totalmente recuperados e indivíduos com doenças de ordem neurológicas, psiquiátricas e/ou psicológicas crônicas que impossibilitam a compreensão e a realização de atividades físicas.

3.5 Desfechos e instrumentos de medidas

Inicialmente, na admissão do PRP ambulatorial, os pacientes passaram por uma avaliação estruturada, iniciando com a anamnese (dados clínicos e sociodemográficos, comorbidades preexistentes, complicações e sintomas agudos da COVID-19). Em seguida, foi aplicado a escala de severidade de dispneia (Escala de Dispneia do *Medical Research Council* - *MRC*)⁽¹¹⁵⁾ e da Escala de estado funcional pós-COVID-19⁽¹¹⁶⁾, na sequência foi avaliado a PIM⁽¹¹⁷⁾, o teste de função pulmonar (espirometria)⁽¹¹⁸⁾ e a FPP⁽¹¹⁹⁾, posteriormente foi realizado o teste de caminhada de 6 minutos (TC6')⁽¹²⁰⁾. A função pulmonar e a PIM foram consideradas desfechos primários e as demais avaliações foram caracterizadas como desfechos secundários, conforme demonstra o quadro 1.

Quadro 1. Desfechos e instrumentos de avaliação

Desfechos	Instrumentos	Avaliação	
		t1	t2
Desfechos primários			
Função pulmonar (CVF, VEF ₁ , VEF ₁ /CVF)	Espirometria	X	X
Pressão inspiratória máxima	POWERbreathe	X	X
Desfechos secundários			
Força de preensão palmar	Dinamômetro	X	X
Capacidade de exercício	Teste de Caminhada de 6 Minutos	X	X
Severidade de dispneia	Escala MRC de dispneia	X	X
Status funcional	Escala de estado funcional pós-COVID-19	X	X

Nota: t1: antes da intervenção, t2: depois da intervenção; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado em um segundo; MRC: *Medical Research Council*;

3.5.1 Função pulmonar – Espirometria

A espirometria é um exame funcional importante na investigação da função e estratificação da condição respiratória geral⁽¹²¹⁾. Os testes de espirometria foram realizados com o espirômetro Koko Sx 1000 (Koko PFT, Fordham, Longmont, CO, EUA) de acordo com as Diretrizes da ERS/ATS^(118,122) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia⁽¹²³⁾.

Para a realização do teste, o paciente foi orientado a respirar no volume corrente de repouso através de um bocal colocado entre os dentes, com os lábios vedados para não ocorrer vazamento de ar pela boca e com um clipe nasal para não ocorrer o escape de ar pela nasofaringe. Em seguida, era solicitado uma inspiração máxima e ininterrupta até a capacidade pulmonar total, acompanhada do comando verbal para realização de uma expiração forçada abrupta, explosiva e máxima.

Na sequência, a expiração deveria alcançar o volume residual, sendo mantida por no mínimo 6 segundos. O melhor volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF) foram escolhidos para as análises, independentemente da melhor curva. Foram aplicados os critérios de aceitabilidade da ATS/ERS para espirometria, incluindo um mínimo de três manobras respiratórias livres de artefatos, com variação entre si menor que 5% ou 150mL^(118,122).

3.5.2 Pressão inspiratória máxima – *POWERbreathe*

A pressão gerada pelos músculos inspiratórios foi quantificada utilizando um dispositivo eletrônico de limiar conhecido como *PowerBreathe* (PowerBreathe Medic KH2, IMT Technologies Ltd., Birmingham, Reino Unido). O sistema possui um software de feedback ao vivo (Breathe-Link Medic), que permite que os resultados do paciente sejam visualizados em tempo real⁽¹²⁴⁾.

Conforme proposto pelas normas da ATS/ERS para a execução do teste, o paciente foi orientado a se sentar e a colocar o clipe nasal. Em seguida, é estimulado a expirar até o volume residual e então é dado o comando verbal para realizar um esforço inspiratório máximo^(117,125). Devido ao efeito de aprendizagem foram realizadas duas medidas de teste e posteriormente, cinco manobras satisfatórias e reproduzíveis em que os dois maiores valores apresentassem uma variação menor do que 10%, de modo que o paciente poderia descansar por até um minuto entre as repetições.

Para a análise dos dados obtidos, foram utilizados o maior valor absoluto e a porcentagem do valor predito que foi calculado com base em parâmetros para a população brasileira, utilizando uma equação previamente publicada, que leva em conta a idade, o sexo e o peso do paciente⁽¹²⁴⁾.

3.5.3 Força de preensão palmar – Dinamômetro

Para avaliar a FPP nos pacientes pós-COVID-19, foi utilizado o dinamômetro de mão digital Jamar® Plus Hand Dynamometer (JAMAR® Hydraulic Hand Dynamometer, Sammons Preston, Bolingbrook, IL, EUA), conforme as diretrizes da *American Society of Hand Therapists*. Os pacientes foram posicionados sentados, com os ombros aduzidos, cotovelos flexionados a 90° e antebraços em posição neutra⁽¹¹⁹⁾. A medição da FPP foi realizada em ambos os lados (dominante e não dominante), com a alça na posição escolhida pelo próprio paciente conforme o tamanho da sua mão⁽¹²⁶⁾. Após a instrução, o participante pressionou o dinamômetro até que a força máxima fosse exibida, e os resultados foram registrados em quilogramas com uma casa decimal⁽¹²⁷⁾. Foram feitas três tentativas alternadas em cada lado, com um intervalo de descanso de pelo menos um minuto entre as medições da mesma mão, de modo que, o maior valor registrado em cada lado foi utilizado para representar a FPP^(128,129).

3.5.4 Capacidade de exercício – Teste de caminhada de seis minutos

O TC6' avalia a distância máxima que um paciente consegue percorrer em seis minutos, sendo uma ferramenta simples, confiável, acessível e segura para medir a tolerância ao esforço e a capacidade funcional em indivíduos com comprometimentos cardiorrespiratórios, além de apresentar forte correlação com índices de morbidade e mortalidade⁽¹³⁰⁻¹³³⁾. No presente estudo, o TC6' foi realizado conforme as diretrizes da ATS (2002), com monitoramento dos sinais vitais, como frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), pressão arterial (PA) e aplicação da escala de Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) de Borg, para dispneia e fadiga de MMII. O teste foi conduzido em um percurso plano e rígido de 30 metros, localizado no Ginásio Poliesportivo da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA⁽¹²⁰⁾. Os valores preditos foram calculados com base em referências estabelecidas para a população brasileira saudável⁽¹³⁴⁾.

3.5.5 Severidade de dispneia – Escala de dispneia do MRC

A escala de dispneia do MRC é uma ferramenta validada que avalia a sensação de dispneia durante as AVDs e também tem sido aplicada a indivíduos com sequelas da COVID-19. A escala é na literatura internacional devido à sua simplicidade e facilidade de compreensão, sendo composta por cinco itens, onde o paciente seleciona o item que melhor representa o impacto da dispneia na AVDs^(115,135,136).

3.5.6 Status Funcional – Escala de estado funcional pós-COVID-19

A escala de estado funcional pós-COVID-19 (*Post-COVID-19 Functional Status [PCFS]*), desenvolvida a partir da *Post-Venous Thromboembolism Functional Status*, é uma ferramenta simples e útil para identificar as limitações funcionais da COVID-19, além disso possui validação no Brasil^(116,137,138). Ela deve ser utilizada como um complemento a outros instrumentos de avaliação e não como substituta. A escala categoriza as limitações nas AVD's em quatro graus, além do grau cinco, que foi deixada de fora neste estudo por se referir a "morte". Os pacientes são questionados sobre seu estado de saúde com base nos últimos sete dias^(139,140).

3.6 Intervenções

Considerando que no período pandêmico ainda não havia recomendações específicas para o manejo da COVID-19, o presente PRP ambulatorial proposto foi baseado na *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*⁽¹⁴¹⁾. O programa teve duração de seis semanas, três sessões semanais compostas por quatro etapas, sendo estas o aquecimento, o treino cardiorrespiratório, o fortalecimento muscular periférico e desaquecimento ou relaxamento, podendo ser realizados tanto no período matutino quanto vespertino (Quadro 2).

Quadro 2. Treinamento cardiorrespiratório e fortalecimento muscular.

	PRP Ambulatorial	
	Semana 1-3	Semana 4-6
	Séries x Repetições	Séries x Repetições
Treinamento cardiorrespiratório		
Esteira ou bicicleta ergométrica		
Volume	30 minutes	40 minutes
Intensidade, % FC TC6'	60-70% (4-5 PSE)	70-80% (5-6 PSE)
Exercício de fortalecimento muscular		
MMSS		
Diagonal de MMSS (D1, adaptada kabat) ¹	3 x 10-12	3 x 13-15
Diagonal de MMSS (D2, adaptada kabat) ¹	3 x 10-12	3 x 13-15
MMII		
Flexores de quadril com joelho em extensão	3 x 10-12	3 x 13-15
Extensores de joelho	3 x 10-12	3 x 13-15
Flexores de joelho	3 x 10-12	3 x 13-15
Flexores plantar	3 x 10-12	3 x 13-15
Volume	20 minutos	30 minutos
Intensidade, % 1RM	50-60% (4-5 PSE)	60-70% (5-6 PSE)

Nota: PRP: programa de reabilitação pulmonar; FC: frequência cardíaca; TC6': teste de caminhada de seis minutos; PSE: percepção subjetiva de esforço; 1RM: teste de uma repetição máxima; MMSS: Membros Superiores; D: diagonal; MMII: Membros Inferiores;

¹Adler SS, Beckers D, Buck M. PNF in practice: an illustrated guide. Springer Science & Business Media, 2007.

Inicialmente, quando os pacientes chegavam para o atendimento após a coleta dos sinais vitais, o protocolo de exercícios iniciava-se com o aquecimento que consistia em exercícios calistênicos intercalados abrangendo os principais grupos musculares dos MMSS e MMII, respeitando a tolerância de cada paciente. Em seguida, era realizado o treinamento cardiorrespiratório, fundamentado na metodologia FITT (frequência, intensidade, tempo e tipo). Essa abordagem foi escolhida por sua capacidade de promover adaptações musculoesqueléticas e cardiovasculares associadas ao exercício, além de ajudar a reduzir os sintomas respiratórios adversos.

O treino cardiorrespiratório foi baseado no modelo contínuo, realizado em esteira ou bicicleta ergométrica conforme a preferência de cada indivíduo, iniciando com períodos de 30 minutos e progredindo para 40 minutos após três semanas de participação no PRP^(28,142), assim como a intensidade que iniciou em 60-70% da frequência cardíaca máxima atingida no TC6' e progrediu a 70-80% nas últimas três semanas do programa⁽¹⁴³⁻¹⁴⁶⁾.

O teste de uma repetição máxima (1RM) foi realizado para determinar a maior carga que os participantes conseguiam levantar em uma única repetição, completando o movimento de forma correta e sem a possibilidade de repeti-lo. Inicialmente, foram fornecidas orientações detalhadas aos participantes, seguidas de uma série com 20 repetições do exercício no qual o teste seria aplicado, utilizando cargas baixas. Essa série única teve como objetivo familiarizar os indivíduos e proporcionar um aquecimento pré-teste⁽¹⁴⁷⁾.

Durante a execução do teste, os pacientes foram orientados a evitar períodos de isometria na transição das fases do movimento (concêntrica e excêntrica), assim como a apneia (manobra de Valsalva). O protocolo abrangeu os principais grupos musculares de MMSS e MMII, iniciando-se com uma carga abaixo do nível máximo estimado, sendo ajustada progressivamente caso o movimento fosse realizado mais de uma vez de maneira correta. Intervalos de cerca de cinco minutos foram respeitados entre as tentativas para evitar sobrecarga muscular em curto prazo⁽¹⁴⁸⁾. Seguindo as recomendações de Kramer e Fry, o teste foi concluído em até seis tentativas para minimizar a fadiga muscular e assegurar a confiabilidade dos resultados, quando não alcançado nesse limite, o teste foi reagendado para a próxima sessão⁽¹⁴⁹⁾.

Com base nos resultados obtidos pelo teste de 1RM, a carga inicial do fortalecimento muscular foi ajustada utilizando 50-60% da carga máxima atingida no teste e após três semanas de treinamento, passou para 60-70%^(28,150). O treino da musculatura periférica teve por objetivo o ganho de força, hipertrofia e eficiência muscular, além de otimizar a resposta hemodinâmica ao esforço e propiciar um menor gasto energético ao paciente^(28,151-153). A prescrição do treinamento físico considerou alguns aspectos essenciais à proporção que o corpo se adapta, como a progressão de carga, a especificidade e a periodização^(154,155). Na fase de desaquecimento, foram realizados os exercícios globais de alongamento e relaxamento.

3.7 Avaliação de segurança

Durante todas as atividades do PRP os pacientes foram supervisionados por um fisioterapeuta, membro da equipe de pesquisa. Os sinais vitais como, FC, SpO₂ e PA foram verificados no início, durante e ao final de cada sessão e registrados em uma ficha de monitoramento para cada paciente^(143,156). A escala de dispneia e de fadiga de MMII de Borg também foi utilizada para graduar a PSE durante o treinamento cardiorrespiratório e de força⁽¹⁵⁷⁾. O Oxímetro de Pulso Oled Graph G Tech (Choice Electronic Technology Co., Ltd. - Beijing, PR, China) foi utilizado continuamente para aferição da FC e SpO₂, monitorando para que se mantivesse acima de 88%, evitando quadros de hipoxemia. Os pacientes que apresentaram dessaturação da oxihemoglobina (SpO₂<88%) durante o treino cardiorrespiratório receberam oxigênio (3 litros/minuto) através do cateter nasal⁽¹⁵⁸⁾.

Foi permitido aos pacientes reduzirem a intensidade ou cessarem o treino, caso necessário, de acordo com o grau de dispneia ou sintomatologia, como tonturas ou desconforto incomum no peito ou em MMII. As pressões arteriais periféricas foram aferidas por meio de um esfigmomanômetro e um estetoscópio clínico Premium (Wenzhou Medical Instruments Co. Ltd. - Ningbo, China) ao início e final da sessão ou caso o paciente apresentasse algum desconforto pressórico. Em casos que a PA sistólica e/ou diastólica atingiram os limites máximos pré-estabelecidos, os pacientes foram orientados a reduzirem o esforço e/ou interromper a atividade por alguns minutos até que as pressões se estabilizassem e retornassem aos valores normais. Na persistência dessa condição clínica, o paciente era encaminhado a um médico especialista para reavaliação clínica.

3.8 Estratégias de retenção de pacientes

Na fase inicial da reabilitação, os pacientes receberam informações sobre o desenvolvimento da doença, possíveis complicações, estratégia de prevenção, tratamento dos sintomas presentes, uso correto do oxigênio quando fosse necessário e a importância de participar de um PRP. Todos os pacientes envolvidos no estudo também receberam uma cartilha de educação em saúde, contendo orientações sobre a prática de atividades físicas, como a frequência, intensidade, tempo e tipo de exercício.

3.9 Gestão de dados

Todos os dados foram coletados por fisioterapeutas e médicos pesquisadores da equipe por meio de fichas de avaliação padronizadas específicas que posteriormente foram tabuladas e armazenadas em banco de dados Microsoft Excel criado em um computador protegido por senha no Laboratório de Reabilitação Pulmonar da UniEVANGÉLICA. Para manter a confidencialidade dos dados coletados, a identificação dos pacientes foi substituída por códigos.

3.10 Cálculo amostral

O cálculo do tamanho amostral, foi realizado de acordo com o estudo de Hockele et al. (2022)⁽⁸⁹⁾, que demonstrou serem necessários 51 participantes, para obter um poder estatístico de 80%, com nível de significância (alfa) de 5%, em se considerando um tamanho de efeito estimado de 0,41 e já considerando perdas de 10%. O programa utilizado foi o software *G*Power Statistical Power Analysis for Mac*^(159,160), disponível em: <http://www.gpower.hhu.de/>.

3.11 Análise dos Dados

Os dados foram expressos em frequência, porcentagem, média e desvio padrão. Para testar a normalidade da distribuição das variáveis estudadas foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as comparações intragrupo, foi utilizado o teste t de student pareado para amostras que apresentaram distribuição paramétrica ou o teste de Wilcoxon, para as variáveis cuja distribuição foi não-paramétrica. Para a comparação intergrupo, foi utilizado o teste t student não pareado para as variáveis paramétricas, enquanto para a comparação das variáveis não paramétricas foi empregado o teste de Mann-Whitney.

Para avaliar as correlações intragrupos foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para as amostras que apresentaram distribuição paramétricas e o coeficiente de correlação de Spearman para as amostras que apresentaram distribuição não paramétricas. Todas as análises foram realizadas com uso do programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 21.0 para Windows (Chicago, IL, EUA) e o nível de significância determinado foi de 5% para todas as análises ($p < 0,05$)⁽¹⁶¹⁾.

3.12 Periodização do estudo

Para a realização deste estudo, foram observadas as etapas de seleção, intervenção e avaliação de pacientes segundo as Diretrizes do *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT) ⁽¹⁶³⁾, conforme demonstra o Quadro 3.

Quadro 3. Periodização da seleção, intervenção e avaliação dos pacientes

	Período do estudo			
	Avaliação	Alocação	Pós-alocação	Encerramento
PONTO DE TEMPO (semanas)	-1	0	1-6	7
INSCRIÇÃO:				
Elegibilidade	X			
Consentimento informado	X			
Medidas antropométricas		X		X
Alocação		X		
INTERVENÇÕES:				
PRP ambulatorial com duração de seis semanas, três vezes por semana: treinamento cardiorrespiratório (bicicleta/esteira) e exercícios de fortalecimento muscular.			X	
AVALIAÇÕES:				
Desfechos primários				
Função pulmonar (CVF, VEF1, VEF1/CVF)		X		X
Pressão inspiratória máxima		X		X
Desfechos secundários				
Força de preensão palmar		X		X
Capacidade de exercício		X		X
Severidade de dispneia		X		X
Status funcional		X		X

Nota: PRP: Programa de Reabilitação Pulmonar; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.

4. Resultados preliminares

Um total de 79 pacientes pós-COVID-19 foram elegíveis para participação no estudo, destes 72 foram avaliados na admissão do PRP ambulatorial, entretanto, somente 54 concluíram o PRP e foram incluídos no estudo. Com base nos critérios metodológicos estabelecidos, o GENF foi composto por 29 pacientes que precisaram ser internados em unidade hospitalar convencional, reconhecida como enfermaria devido ao desenvolvimento de sintomas moderados; e GUTI foi composto por 25 pacientes que desenvolveram sintomas graves e precisaram ser internados em UTI, devido a complicações do quadro clínico.

A tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas de pacientes pós-COVID-19 submetidos ao PRP. A maioria dos participantes eram predominantemente do sexo masculino 34 (62,96%), de raça parda 22 (40,74%), a idade variou entre 24 e 77 anos, com média de $50,81 \pm 12,41$ e índice de massa corporal (IMC) de $30,53 \pm 12,41$, sem diferenças significativas entre os GENF e GUTI. Pacientes do GUTI apresentaram maior gravidade clínica, evidenciada por maior tempo de internação ($19 \pm 10,48$ dias versus $10,59 \pm 5,78$ dias) e maior necessidade de suporte ventilatório invasivo. Além disso, houve um intervalo mais longo entre a alta hospitalar e o início da reabilitação no GUTI ($49,04 \pm 29,1$ dias) em comparação ao GENF ($20,17 \pm 19,79$ dias).

Estes dados indicam que a gravidade da condição respiratória e a necessidade de suporte ventilatório mais avançado são maiores em pacientes internados em UTI, o que é consistente com a natureza crítica dos casos tratados nesses ambientes. Além disso, na anamnese, 6 (11,11%) pacientes referiram que ao receber alta hospitalar ainda continuaram fazendo uso de oxigenioterapia em domicílio por alguns dias. No entanto, nenhum dos pacientes quando admitidos no PRP fazia uso contínuo do cateter nasal de oxigênio. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao sexo, raça, idade, peso, IMC, e pressões arteriais (sistólica e diastólica), o que sugere que essas características não apresentaram uma influência clara sobre a determinação entre a internação em enfermaria ou UTI no presente estudo.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes pós-COVID-19

Variáveis	Total (n=54)	Grupo Enf (n=29)	Grupo UTI (n=25)	p
Sexo				ns
Masculino	34 (62,96%)	16 (55,17%)	18 (72%)	
Feminino	20 (37,04%)	13 (44,83%)	7 (28%)	
Raça				ns
Branco	21 (38,89%)	13 (44,83%)	8 (32%)	
Pardo	22 (40,74%)	9 (31,03%)	13 (52%)	
Negro	11 (20,37%)	7 (24,14%)	4 (16%)	
Idade (anos)	50,81 ± 12,41	51,97 ± 12,07	49,48 ± 12,91	ns
Peso (kg)	84,64 ± 17,83	82,24 ± 15,32	87,43 ± 20,32	ns
IMC	30,53 ± 6,28	29,89 ± 6,09	31,28 ± 6,53	ns
PAS (mmHg)	122,78 ± 14,06	123,10 ± 13,91	122,40 ± 14,51	ns
PAD (mmHg)	81,30 ± 9,72	80,69 ± 8,84	82 ± 10,80	ns
Tempo de internação (dias)	14,40 ± 9,19	10,59 ± 5,78	19 ± 10,48	***
Tempo de internação na UTI (dias)	11,88 ± 8,63	N/A	11,88 ± 8,63	-
Manejo ventilatório				***
Oxigenoterapia	16 (29,63%)	13 (44,83%)	3 (12%)	
VNI	30 (55,56%)	16 (55,17%)	14 (56%)	
VMI	8 (14,81%)	N/A	8 (32%)	-
Endotraqueal	5 (9,26%)	N/A	5 (20%)	-
Traqueal	3 (5,56%)	N/A	3 (12%)	-
Tempo entre alta hospitalar e admissão no PRP (dias)	33,82 ± 28,78	20,17 ± 19,79	49,04 ± 29,1	***

Nota: Enf: enfermaria; UTI: unidade de terapia intensiva; kg: quilogramas; mmHg: milímetro de mercúrio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; N/A: não apresenta; PRP: programa de reabilitação pulmonar; ns: não significante; ***: p<0,0001.

As comorbidades apresentadas nos pacientes pós-COVID estão descritas na Tabela 2, sendo que as mais prevalentes foram hipertensão arterial sistólica (38,89%), ansiedade (25,93%) e obesidade (24,07%). Embora não houve diferença estatística das condições de saúde entre os grupos, a prevalência foi maior no GUTI, em relação ao GENF.

Tabela 2. Principais comorbidades prévias à infecção pela COVID-19 apresentadas na admissão pelos pacientes envolvidos no estudo

Variáveis	Total (n=54)	Grupo Enf (n=29)	Grupo UTI (n=25)	P
Ansiedade	14 (25,93%)	5 (17,24%)	9 (36%)	ns
Asma	2 (3,70%)	2 (6,90%)	0 (0,0%)	ns
Depressão	3 (5,56%)	2 (6,90%)	1 (4%)	ns
Dislipidemia	4 (7,14%)	2 (6,90%)	2 (8%)	ns
DM2	7 (12,96%)	2 (6,90%)	5 (20%)	ns
DPOC	1 (1,85%)	1 (3,45%)	0 (0,0%)	ns
Esteatose hepática	3 (5,56%)	1 (3,45%)	2 (8%)	ns
HAS	21 (38,89%)	10 (34,48%)	11 (44%)	ns
Hipotireoidismo	2 (3,70%)	2 (6,90%)	0 (0,0%)	ns
Obesidade	13 (24,07%)	5 (17,24%)	8 (32%)	ns

Nota: Enf: enfermaria; UTI: unidade de terapia intensiva; hipertensão arterial sistêmica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ns: não significante.

Após o diagnóstico positivo para COVID-19, alguns pacientes desenvolveram complicações clínicas, dentre estas, 1 (3,45%) paciente do GENF teve infarto agudo do miocárdio (IAM), 1 (3,45%) teve trombose venosa profunda (TVP), 2 (6,90%) teve tromboembolismo pulmonar (TEP) e 2 (6,90%) teve problemas renais. Já no GUTI, 1 (4%) paciente teve um ataque isquêmico transitório, 1 (4%) teve TEP e 3 (12%) tiveram problemas renais. Entretanto, para dar início as atividades no PRP, estes pacientes já se encontravam clinicamente estáveis.

Os principais sintomas observados na admissão do PRP foram fraqueza muscular, presente em 81,48% dos pacientes e a dispneia em 77,78%. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o GENF e GUTI nos sintomas relatados, refletindo a diversidade de manifestações pós-COVID-19 (Tabela 3). De acordo com os dados apresentados na Tabela 4, não foi observado diferença significativa intergrupos. Entretanto, na análise intragrupos observa-se uma melhora de todas as variáveis avaliadas na função pulmonar pré e pós PRP ambulatorial, de modo que somando os grupos foi observado um aumento de 13,83% na CVF ($p<0,0001$) e de 10,35% no VEF₁ ($p<0,001$). Estes resultados sustentam o benefício do PRP na recuperação funcional de pacientes com sequelas respiratórias pós-COVID-19, independentemente da gravidade da doença durante a internação.

Tabela 3. Principais sintomas apresentados pelos pacientes pós-COVID

Variáveis	Total (n=54)	Grupo Enf (n=29)	Grupo UTI (n=25)	p
Ageusia	10 (18,52%)	7 (24,14%)	3 (12%)	ns
Anosmia	9 (16,67%)	6 (20,69%)	3 (12%)	ns
Alterações no sono	25 (26,30%)	14 (48,28%)	11 (44%)	ns
Alterações visuais	9 (16,67%)	4 (13,79%)	5 (20%)	ns
Artralgia	14 (25,93%)	8 (27,59%)	6 (24%)	ns
Cefaleia	27 (50,00%)	14 (48,28%)	13 (52%)	ns
Déficit de concentração	20 (37,04%)	11 (37,93%)	9 (36%)	ns
Déficit no equilíbrio	26 (48,15%)	14 (48,28%)	12 (48%)	ns
Déficit de memória	21 (38,89%)	12 (41,38%)	9 (36%)	ns
Dispneia	42 (77,78%)	23 (79,31%)	19 (76%)	ns
Fraqueza muscular	44 (81,48%)	21 (72,41%)	23 (92%)	ns
Mialgia	25 (46,30%)	14 (48,28%)	11 (44%)	ns
Parestesia	15 (27,78%)	5 (17,24%)	10 (40%)	ns
Taquicardia	26 (48,15%)	14 (48,28%)	12 (48%)	ns
Vertigem	20 (37,04%)	11 (37,93%)	9 (36%)	ns
Tosse	30 (55,56%)	17 (58,62%)	13 (52%)	ns

Nota: Enf: enfermaria; UTI: unidade de terapia intensiva; ns: não significativo.

Tabela 4. Função pulmonar em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial

Variáveis	Total (n=54)		Grupo Enf (n=29)		Grupo UTI(n=25)		p
	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	
Espirometria							
CVF (L/s)	3,34 ± 1,0	3,85 ± 1,1 ^a	3,35 ± 1,1	3,90 ± 1,1 ^b	3,32 ± 1,0	3,79 ± 1,1 ^c	***
CVF pred (%)	80,13 ± 18,4	93,96 ± 17,6 ^a	80,89 ± 16,7	96,48 ± 15,6 ^b	79,14 ± 20,9	90,71 ± 19,9 ^c	***
VEF ₁ (L/s)	2,69 ± 0,9	3,01 ± 0,9 ^a	2,64 ± 1,0	2,97 ± 1,0 ^b	2,76 ± 0,9	3,06 ± 0,9 ^c	*
VEF ₁ pred (%)	78,90 ± 20,0	89,25 ± 18,6 ^a	77,96 ± 18,1	89,85 ± 18,2 ^b	80,10 ± 22,7	88,48 ± 19,5 ^c	*
VEF ₁ /CVF	0,80 ± 0,1	0,77 ± 0,1 ^a	0,79 ± 0,1	0,75 ± 0,1 ^b	0,83 ± 0,1	0,80 ± 0,1	*
VEF ₁ /CVF pred (%)	98,38 ± 11,1	95,00 ± 12,6 ^a	96,67 ± 12,7	93,15 ± 12,3	100,57 ± 8,1	97,50 ± 12,9	*

Nota: Enf: enfermaria; UTI: unidade de terapia intensiva; PRP: programa de reabilitação pulmonar; CVF: capacidade vital forçada; L/s: Litros por segundo; pred: predito; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; ns: não significativo; *: p<0,05; ***: p<0,0001. ^a: diferença estatisticamente significativa pré e pós PRP; ^b: diferença estatisticamente significativa entre grupo enfermaria pré e pós PRP; ^c: diferença estatisticamente significativa ente grupo UTI pré e pós PRP.

Quanto a PIM, observa-se um aumento de 18,49% nos valores preditos após o PRP ($p<0,0001$), conforme demonstra a Tabela 5. Esses resultados destacam a eficácia do PRP em melhorar a função respiratória e a força inspiratória dos pacientes pós-COVID-19, tanto em pacientes internados em enfermaria quanto em UTI.

Tabela 5. Pressão inspiratória máxima em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial

Variáveis	Total (n=54)		Grupo Enf (n=29)		Grupo UTI(n=25)		p
	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	
PIM (cmH ₂ O)	83,64 ± 37,1	100,77 ± 35,8 ^a	82,61 ± 40,3	102,03 ± 37,5 ^b	84,94 ± 33,6	98,93 ± 34,0 ^c	***
PIM pred (%)	86,25 ± 34,6	104,74 ± 33,6 ^a	87,60 ± 37,0	108,30 ± 35,4 ^b	84,54 ± 32,0	99,58 ± 31,1 ^c	***

Nota: Enf: enfermaria; UTI: unidade de terapia intensiva; PRP: programa de reabilitação pulmonar; PIM: pressão inspiratória máxima; cmH₂O: centímetros de água; pred: predita; ***: $p<0,0001$. ^a: diferença estatisticamente significativa pré e pós PRP; ^b: diferença estatisticamente significativa entre grupo enfermaria pré e pós PRP; ^c: diferença estatisticamente significativa ente grupo UTI pré e pós PRP.

Na avaliação da FPP, os resultados demonstram que o PRP foi eficaz, apresentando um aumento significativo na força absoluta medida e nos valores preditos da mão dominante (MD) em ambos os grupos, com destaque para o GUTI, que apresentou maior recuperação devido a déficits iniciais mais pronunciados ($p<0,05$). Na mão não dominante (MND), a força absoluta medida também melhorou, embora os valores relativos ao predito não tenham atingido significância estatística, de modo que esses achados destacam o impacto positivo do PRP na recuperação funcional (Tabela 6).

Tabela 6. Força de preensão palmar em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial

Variáveis	Total (n=54)		Grupo Enf (n=29)		Grupo UTI(n=25)		p
	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	
FPP MD (kg)	33,67 ± 11,9	36,21 ± 11,8 ^a	33,98 ± 12,5	36,15 ± 12,5	33,32 ± 11,3	36,27 ± 11,2 ^b	*
FPP MD pred (%)	77,20 ± 22,2	82,27 ± 17,2	81,03 ± 21,9	84,32 ± 16,4	72,75 ± 22,2	79,96 ± 18,2 ^b	*
FPP MND (kg)	31,70 ± 12,4	33,75 ± 12,0 ^a	31,87 ± 13,1	33,27 ± 12,8	31,50 ± 11,8	34,28 ± 11,3 ^b	*
FPP MND pred (%)	82,28 ± 30,7	86,39 ± 21,8	85,57 ± 32,7	86,83 ± 21,5	78,46 ± 28,4	85,90 ± 22,5	ns

Nota: Enf: enfermaria; UTI: unidade de terapia intensiva; PRP: programa de reabilitação pulmonar; FPP: força de preensão palmar; MD: mão dominante; kg: quilo; pred: predita; MND: mão não dominante; ns: não significativo; *: $p<0,05$. ^a: diferença estatisticamente significativa pré e pós PRP; ^b: diferença estatisticamente significativa ente grupo UTI pré e pós PRP.

Na execução do TC6' pré PRP, 8 (14,81%) dos 54 pacientes interromperam o TC6' por dispneia, fadiga muscular de MMII ou dessaturação de O₂, destes 5 (17,24%) dos pacientes eram do GENF e 3 (12%) do GUTI, em contraste, após o PRP nenhum dos pacientes necessitaram interromper o teste (p<0,003). Além disso, houve aumento significativo na distância percorrida no TC6' (DTC6') (p<0,0001); e nos percentuais preditos em ambos os grupos, com maior progresso no grupo enfermaria (p<0,001) (Tabela7).

Tabela 7. Capacidade de exercício em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial

Variáveis	Total (n=54)		Grupo Enf (n=29)		Grupo UTI(n=25)		p
	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	
DTC6' (m)	428,52 ± 104,5	503,19 ± 98,0 ^a	433,4 ± 85,0	522,5 ± 93,9 ^b	422,8 ± 125,0	480,76 ± 99,6 ^c	***
TC6' pred (%)	73,45 ± 15,9	87,85 ± 20,5 ^a	75,3 ± 14,1	93,8 ± 23,0 ^b	71,27 ± 17,9	80,93 ± 14,8 ^{c,d}	**
PAS inicial (mmHg)	122,59 ± 10,7	120,19 ± 13,8	121,72 ± 10,0	120,00 ± 17,3	123,60 ± 11,5	120,40 ± 8,4	ns
PAD inicial (mmHg)	81,67 ± 9,9	80,56 ± 8,6	80,34 ± 8,7	80,00 ± 9,3	83,20 ± 11,1	81,20 ± 7,8	ns
FC inicial (bpm)	93,93 ± 16,3	85,38 ± 12,5 ^a	90,72 ± 14,2	83,00 ± 10,9 ^b	97,64 ± 18,1	88,25 ± 13,8 ^c	**
SpO ₂ inicial (%)	95,43 ± 2,0	96,26 ± 1,5 ^a	95,66 ± 1,7	96,59 ± 1,5 ^b	95,16 ± 2,3	95,88 ± 1,4	**
Borg dispneia inicial	1,44 ± 2,3	0,35 ± 1,2 ^a	1,31 ± 2,3	0,24 ± 0,8 ^b	1,60 ± 2,2	0,48 ± 1,5 ^c	*
Borg fadiga MMII inicial	2,19 ± 2,6	0,37 ± 1,1 ^a	2,14 ± 2,5	0,28 ± 0,8 ^b	2,24 ± 2,7	0,48 ± 1,3 ^c	**
PAS final (mmHg)	125,83 ± 11,8	124,44 ± 15,6	124,6 ± 11,3	125,2 ± 18,1	127,28 ± 12,4	123,60 ± 12,5	ns
PAD final (mmHg)	83,15 ± 11,0	84,26 ± 9,6	82,1 ± 9,0	83,1 ± 9,7	84,40 ± 12,9	85,60 ± 9,6	ns
FC final (bpm)	118,61 ± 19,5	116,47 ± 14,8	113,9 ± 16,1	113,9 ± 13,6	124,04 ± 22,0	119,38 ± 15,8	ns
SpO ₂ final (%)	92,15 ± 3,6	93,61 ± 2,8 ^a	92,6 ± 3,2	94,0 ± 3,0 ^b	91,64 ± 4,1	93,20 ± 2,7 ^c	*
Borg dispneia final	2,93 ± 2,9	0,98 ± 1,6 ^a	3,0 ± 3,2	1,0 ± 1,5 ^b	2,84 ± 2,6	0,96 ± 1,8 ^c	**
Borg fadiga MMII final	4,39 ± 2,6	1,33 ± 1,8 ^a	4,5 ± 2,7	1,2 ± 1,6 ^b	4,24 ± 2,7	1,52 ± 2,0 ^c	***
FC máxima (bpm)	125,64 ± 17,2	122,00 ± 12,8	121,5 ± 15,4	120,5 ± 10,8	130,52 ± 18,2	123,58 ± 14,7	ns
SpO ₂ mínima (%)	89,93 ± 3,4	92,26 ± 2,9 ^a	90,4 ± 3,7	92,2 ± 3,2 ^b	89,37 ± 3,1	92,32 ± 2,9 ^c	**

Nota: Enf: enfermaria; UTI: unidade de terapia intensiva; PRP: programa de reabilitação pulmonar; DTC6': distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; m: metros; TC6': teste de caminhada de seis minutos; pred: predito; PAS: pressão arterial sistólica; mmHg: milímetro de mercúrio; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; MMII: membros inferiores; ns: não significativo; *: p<0,005; **: p<0,001; ***: p<0,0001 ^a: diferença estatisticamente significativa pré e pós PRP; ^b: diferença estatisticamente significativa entre grupo enfermaria pré e pós PRP; ^c: diferença estatisticamente significativa ente grupo UTI pré e pós PRP; ^d: diferença estatisticamente significativa ente grupo enfermaria pós PRP e grupo UTI pós PRP

Não foram observadas alterações significativas na pressão arterial, entretanto, a frequência cardíaca inicial reduziu ($p<0,001$) e a SpO_2 aumentou ($p<0,001$) após o PRP, refletindo melhor controle cardiovascular e oxigenação. Os escores de dispneia ($p<0,01$) e fadiga nos MMII ($p<0,001$) também diminuíram substancialmente, indicando menor desconforto durante o esforço. Deste modo, foi possível observar que o PRP foi eficaz em melhorar a capacidade funcional e a tolerância ao esforço em pacientes pós-COVID-19.

Em relação ao escore do MRC dispneia, foi observado uma melhora 1,94% em relação ao início do PRP ($p<0,0001$), sendo que dos 55,56% dos pacientes que apresentavam entre grau 4 e 5, reduziram a sensação de dispneia durante os esforços e atribuíram entre grau 1 a 3 após o PRP ambulatorial (Tabela 8).

Tabela 8. Dispneia em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial

Variáveis	Total (n=54)		Grupo Enf (n=29)		Grupo UTI(n=25)		p
	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	
MRC dispneia	3,50 ± 1,31	1,56 ± 0,60 ^a	3,34 ± 1,34	1,55 ± 0,57 ^b	3,68 ± 1,28	1,56 ± 0,65 ^c	***
Grau 1	4 (7,41%)	27 (50%)	3 (10,34%)	14 (48,28%)	1 (4%)	13 (52%)	-
Grau 2	11 (20,37%)	24 (44,44%)	6 (20,69%)	14 (48,28%)	5 (20%)	10 (40%)	-
Grau 3	9 (16,67%)	3 (5,56%)	5 (17,24%)	1 (3,45%)	4 (16%)	2 (4%)	-
Grau 4	14 (25,93%)	0 (0%)	8 (27,59%)	0 (0%)	6 (24%)	0 (0%)	-
Grau 5	16 (29,63%)	0 (0%)	7 (24,14%)	0 (0%)	9 (36%)	0 (0%)	-

Nota: Enf: enfermária; UTI: unidade de terapia intensiva; PRP: programa de reabilitação pulmonar; MRC: *Medical Research Council*; ***: $p<0,0001$. ^a: diferença estatisticamente significativa pré e pós PRP; ^b: diferença estatisticamente significativa entre grupo enfermária pré e pós PRP; ^c: diferença estatisticamente significativa entre grupo UTI pré e pós PRP.

Os valores obtidos na escala PCFS, demonstram que houve uma redução de 2,28% no grau de sintomas autorrelatados pelos pacientes após o PRP, o que corresponde a uma melhora significativa ($p<0,0001$), reforçando que o PRP foi eficaz em restaurar a capacidade funcional dos pacientes pós-COVID-19. Além disso, foi observado que o GENF apresentou uma melhora mais elevada em relação ao GUTI ($p<0,0001$), conforme apresenta a tabela 9.

Tabela 9. Status funcional em pacientes pós-COVID-19 submetidos a um programa de reabilitação pulmonar ambulatorial

Variáveis	Total (n=54)		Grupo Enf (n=29)		Grupo UTI(n=25)		p
	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	Pré PRP	Pós PRP	
PCFS	2,91 ± 0,59	0,63 ± 0,76 ^a	2,69 ± 0,54	0,48 ± 0,74 ^b	3,16 ± 0,55 ^c	0,80 ± 0,76 ^d	**
Grau 0	0 (0%)	29 (53,70%)	0 (0%)	19 (65,52%)	0 (0%)	10 (40%)	-
Grau 1	0 (0%)	16 (29,63%)	0 (0%)	6 (20,69%)	0 (0%)	10 (40%)	-
Grau 2	12 (22,22%)	9 (16,67%)	10 (34,48%)	4 (13,79%)	2 (8%)	5 (20%)	-
Grau 3	35 (64,81%)	0 (0%)	18 (62,07%)	0 (0%)	17 (68%)	0 (0%)	-
Grau 4	7 (12,96%)	0 (0%)	1 (3,45%)	0 (0%)	6 (24%)	0 (0%)	-

Nota: Enf: enfermaria; UTI: unidade de terapia intensiva; PRP: programa de reabilitação pulmonar; PCFS: *Post-COVID-19 Functional Status*; **: p<0,001. ^a: diferença estatisticamente significativa pré e pós PRP; ^b: diferença estatisticamente significativa entre grupo enfermaria pré e pós PRP; ^c: diferença estatisticamente significativa entre grupo enfermaria pré PRP e grupo UTI pré PRP; ^d: diferença estatisticamente significativa entre grupo UTI pré e pós PRP.

No presente estudo, foi avaliada a relação entre a idade e os principais desfechos funcionais de pacientes antes da admissão PRP ambulatorial. Os resultados revelaram correlações importantes, indicando que o avanço da idade está associado à redução da capacidade funcional, força muscular e desempenho respiratório, além de maior comprometimento funcional pós-COVID-19, como é demonstrado na Figura 2.

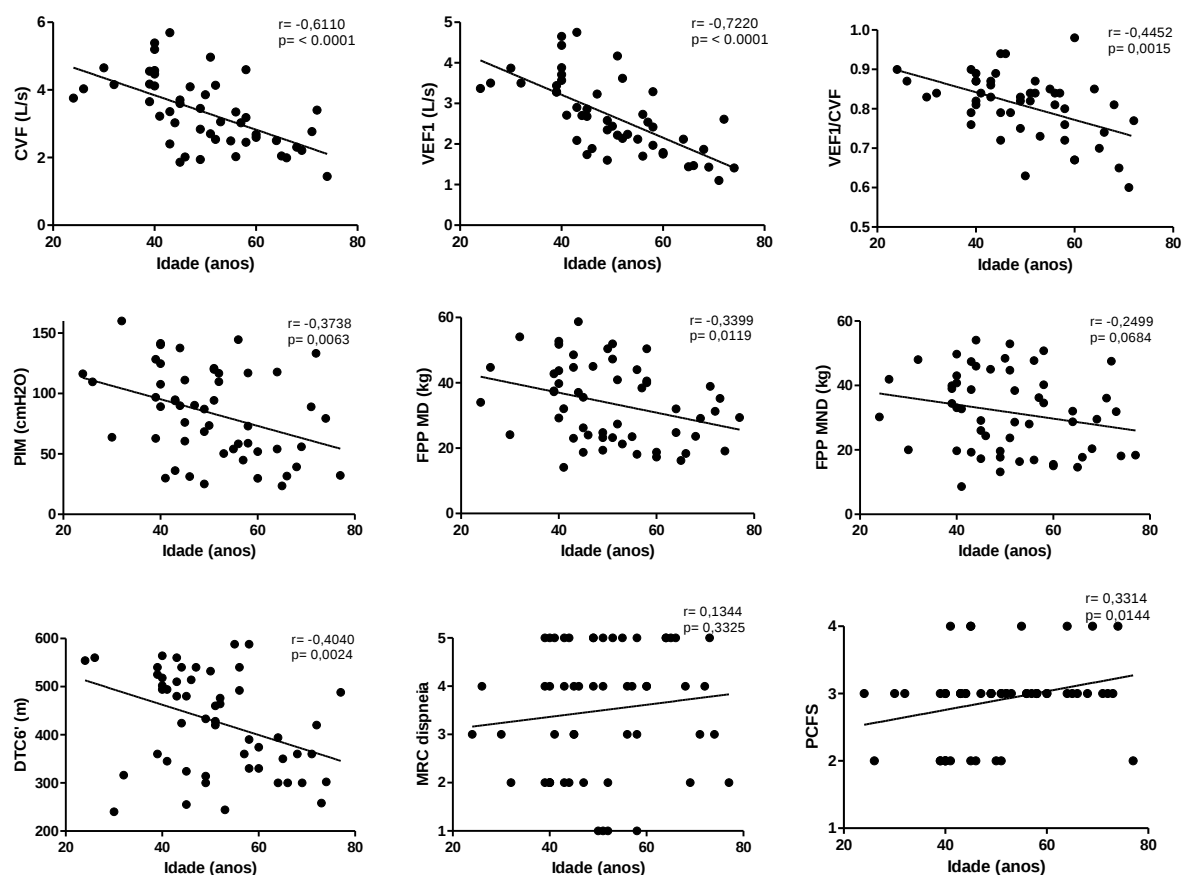


Figura 2. Correlações observadas entre a idade e os desfechos avaliados antes da admissão no programa de reabilitação pulmonar ambulatorial em pacientes pós-COVID-19

Nota: CVF: capacidade vital forçada; L/s: Litros por segundo; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PIM: pressão inspiratória máxima; cmH₂O: centímetros de água; FPP: força de pressão palmar; MD: mão dominante; kg: quilo; MND: mão não dominante; DTC6': distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; m: metros; MRC: *Medical Research Council*, PCFS: *Post-COVID-19 Functional Status*.

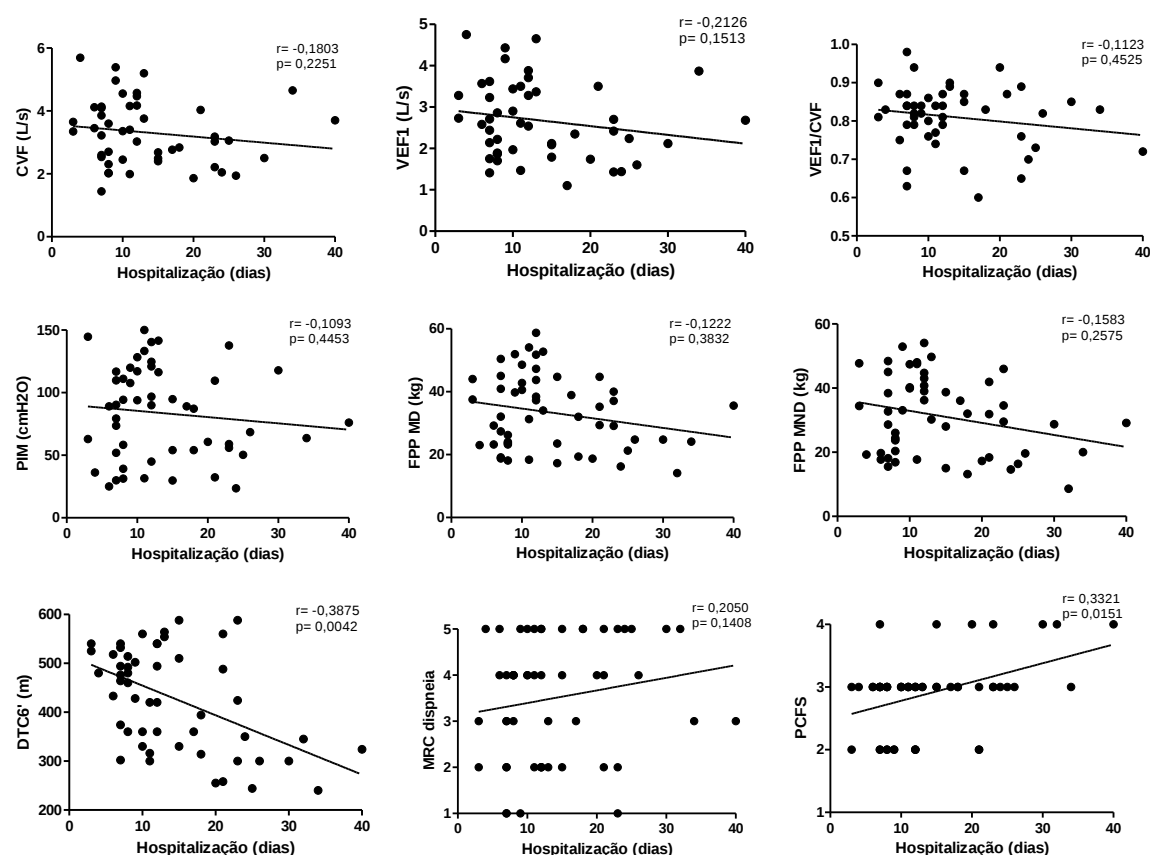


Figura 3. Correlações observadas entre o tempo de hospitalização e os desfechos avaliados antes da admissão no programa de reabilitação pulmonar ambulatorial em pacientes pós-COVID-19

Nota: CVF: capacidade vital forçada; L/s: Litros por segundo; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PIM: pressão inspiratória máxima; cmH₂O: centímetros de água; FPP: força de pressão palmar; MD: mão dominante; kg: quilo; MND: mão não dominante; DTC6': distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; m: metros; MRC: *Medical Research Council*, PCFS: *Post-COVID-19 Functional Status*.

A relação entre função pulmonar, força muscular e capacidade funcional foi analisada para compreender como esses fatores interagem em pacientes pós-COVID-19 antes da reabilitação pulmonar. Os resultados destacam correlações positivas entre a função respiratória, a força de preensão palmar e o desempenho físico, indicando uma conexão importante entre a saúde pulmonar, a força muscular e a resistência física, conforme apresentado na Figura 4.

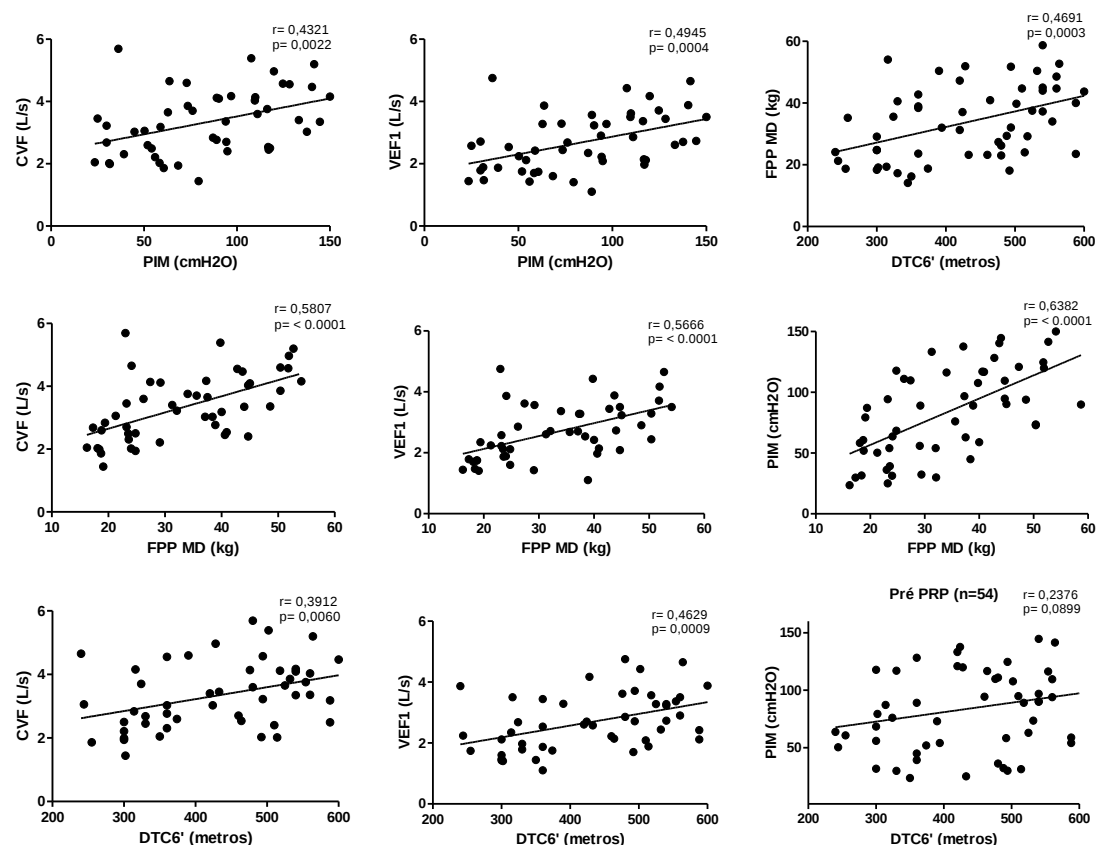


Figura 4. Correlações observadas entre a função pulmonar, pressão inspiratória máxima, força de preensão palmar e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos avaliados antes da admissão no programa de reabilitação pulmonar ambulatorial em pacientes pós-COVID-19

Nota: CVF: capacidade vital forçada; L/s: Litros por segundo; PIM: pressão inspiratória máxima; cmH₂O: centímetros de água; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FPP: força de pressão palmar; MD: mão dominante; kg: quilo; DTC6': distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; m: metros.

A relação entre a severidade da dispneia e o status funcional foi explorada para avaliar seu impacto nos desfechos funcionais de pacientes pós-COVID-19. Os achados demonstraram que maior severidade da dispneia está associada a pior desempenho funcional e redução da capacidade respiratória e muscular, conforme ilustrado na Figura 5.

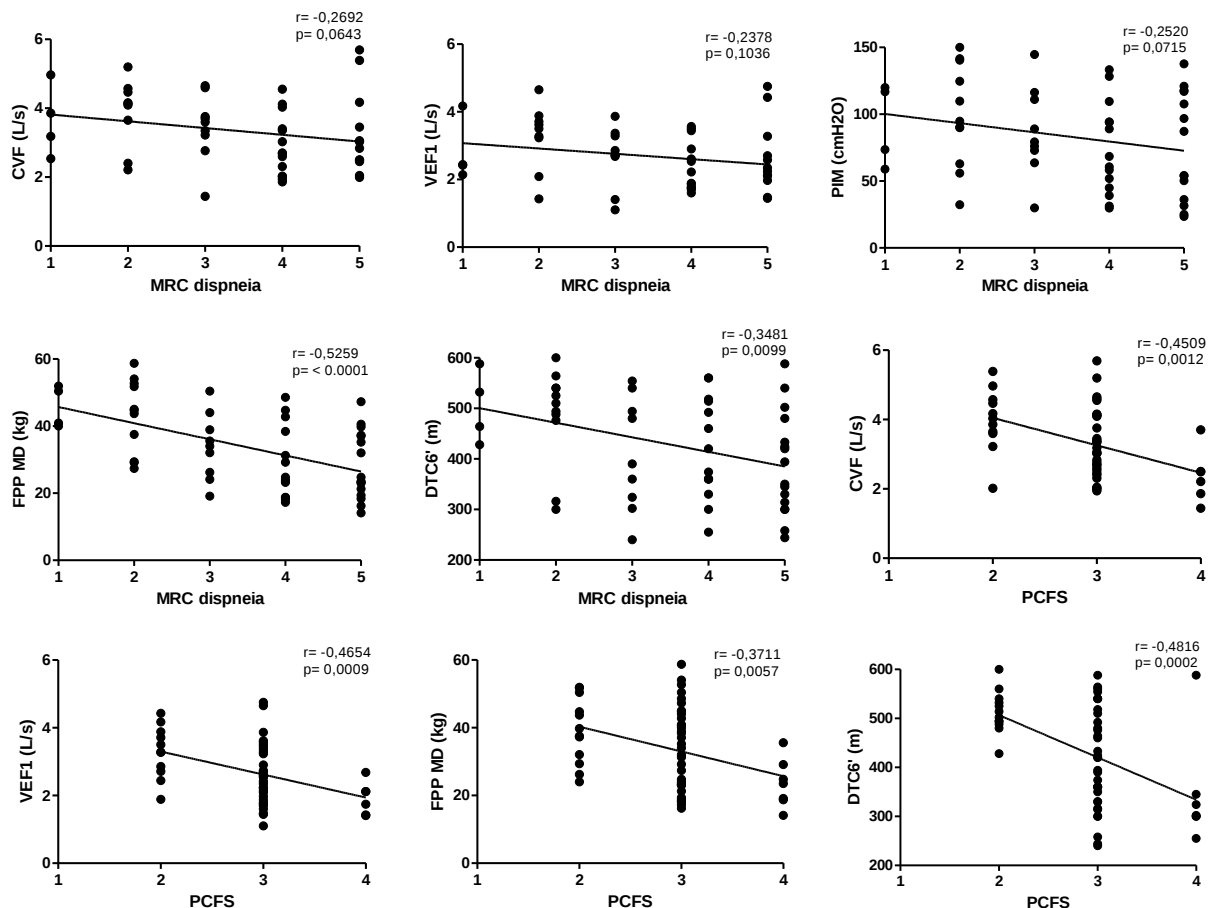


Figura 5. Correlações observadas entre a severidade de dispneia e o status funcional em relação aos demais desfechos avaliados antes da admissão no programa de reabilitação pulmonar ambulatorial em pacientes pós-COVID-19

Nota: CVF: capacidade vital forçada; L/s: Litros por segundo; MRC: *Medical Research Council*; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PIM: pressão inspiratória máxima; cmH₂O: centímetros de água; FPP: força de pressão palmar; MD: mão dominante; kg: quilo; DTC6': distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; m: metros; PCFS: *Post-COVID-19 Functional Status*.

5. Discussão

Neste ensaio clínico, em que pacientes pós alta hospitalar por COVID-19 participaram de um PRP ambulatorial, não foi observada diferença significativa entre o GENF e o GUTI na maioria das variáveis, entretanto, ambos os grupos apresentaram uma melhora significativa em todos os desfechos avaliados antes e após o PRP.

Estes dados sugerem que um PRP ambulatorial supervisionado, com duração de seis semanas aumenta a função pulmonar e a pressão inspiratória máxima, melhora a FPP e a capacidade de exercício, e reduz a sensação de dispneia durante os esforços e incrementa o status funcional de pacientes pós-COVID-19.

Com base na população estudada, foi possível identificar alguns dos fatores de risco, também relatadas na literatura por estarem associados à gravidade das complicações nos pacientes infectados, como a idade ($50,81 \pm 12,41$), sexo masculino (62,96%), obesidade (24,07%), necessidade e tempo de hospitalização ($14,40 \pm 9,19$ dias), VM durante a permanência na UTI (70,37%). Além disso, as correlações encontradas no presente estudo demonstram que com o aumento da idade, há piora nos desfechos funcionais antes da reabilitação pulmonar. A CVF e o VEF₁ diminuem, provavelmente devido à redução da elasticidade pulmonar e ao envelhecimento das vias aéreas. A PIM e a FPP é menor em idosos, possivelmente por fraqueza dos músculos respiratórios associada à sarcopenia e perda de massa e força muscular periférica generalizada. O desempenho no TC6' é inferior em idosos, refletindo menor capacidade cardiorrespiratória e muscular. Além disso, escores piores nas escalas MRC e PCFS sugerem maior impacto da dispneia e limitações funcionais, possivelmente devido à maior carga de comorbidades e sequelas pós-COVID-19 nesse grupo etário⁽¹⁶³⁻¹⁶⁶⁾.

Do mesmo modo, o presente estudo observou que na população analisada o tempo de hospitalização maior está associado a piora nos desfechos funcionais em pacientes pós-COVID-19 antes do PRP. Há correlação negativa com a CVF e o VEF₁, possivelmente devido à descondicionamento respiratório e efeitos de VM prolongada. A PIM também se demonstrou reduzida, indicando fraqueza muscular respiratória, provavelmente agravada pela inatividade e a FPP diminuiu, sugerindo perda de massa muscular generalizada decorrente da imobilidade e do catabolismo hospitalar. O desempenho no TC6' foi pior após longas hospitalizações, refletindo menor resistência física e capacidade cardiorrespiratória. Além disso, escores mais elevados nas escalas MRC e PCFS indicam maior impacto funcional e limitações, possivelmente relacionados a complicações graves durante a internação e sequelas persistentes^(164,165).

Na admissão do PRP inúmeros pacientes autorrelataram sintomas após o quadro agudo de infecção da COVID-19, como a presença de dispneia (77,78%), fraqueza muscular (81,48%), cefaleia (50%), mialgia (46,30%), déficit de equilíbrio (48,15%), dentre outros sintomas, em menor frequência. Uma meta-análise também relatou inúmeras alterações fisiológicas referidas em casos leves a críticos de COVID-19, como tosse, dispneia, mialgias e artralguas, fadiga e fraqueza muscular⁽¹⁶⁷⁾. Nesse sentido, o estudo de Asimakos et al. (2024) demonstrou que os pacientes pós COVID-19 com maior gravidade clínica, ou seja, aqueles que apresentaram os valores basais mais baixos, foram potencialmente susceptíveis a maior melhora dos valores previstos para a população pré-doença⁽¹⁶⁸⁾.

De acordo com uma orientação da ERS/ATS, é evidente a necessidade de uma avaliação clínica e funcional de pacientes pós-COVID-19, associada à inclusão em um programa de reabilitação supervisionado, especialmente para casos graves que necessitaram de hospitalização para manejo dos sintomas⁽²⁶⁾. Evidências científicas indicam que, após a hospitalização por complicações da COVID-19, a função respiratória pode estar substancialmente comprometida devido a presença de lesões fibróticas residuais nos pulmões⁽¹⁶⁹⁾.

Neste sentido, a literatura vai de encontro as análises encontradas no presente estudo, em que foi encontrado correlações positivas significativas entre a função pulmonar, a PIM, a FPP e a DTC6'. Indivíduos com maior CVF e VEF₁ apresentaram melhor desempenho no DTC6', indicando que a função pulmonar adequada contribui diretamente para a capacidade funcional. A PIM também está positivamente relacionada ao desempenho no DTC6', reforçando o papel dos músculos respiratórios na resistência física. Da mesma forma, a FPP, representando a força muscular periférica, correlaciona-se com a distância percorrida, sugerindo que a força global do paciente influencia a tolerância ao esforço. Essas correlações refletem a interdependência entre a função pulmonar, a força muscular e a capacidade funcional, fatores essenciais a serem trabalhados na reabilitação pós-COVID-19⁽¹⁷⁰⁻¹⁷⁵⁾.

Além disso, as correlações significativas evidenciam que a severidade da dispneia, medida pela escala MRC, e o status funcional, pela escala PCFS, apresentam impacto direto nos desfechos funcionais avaliados em pacientes pós-COVID-19 antes da admissão no PRP.

Observa-se que maior severidade da dispneia está associada a uma redução nos valores de CVF, VEF₁, PIM e FPP, assim como menor desempenho no DTC6'. Possíveis causas para esses achados incluem a limitação ventilatória causada por alterações pulmonares residuais, a fraqueza dos músculos respiratórios e periféricos, e o descondicionamento físico geral frequentemente observada em pacientes pós-COVID-19. A interação entre dispneia e status funcional reforça a importância de estratégias de reabilitação direcionadas para melhorar a tolerância ao esforço, a capacidade respiratória e a força muscular global^(176,177).

No presente estudo, não foi observado diferença significativa nos valores espirométricos da avaliação inicial pré PRP entre o GENF e o GUTI, entretanto, os dados do GENF se mostraram ligeiramente inferiores. O que demonstram a existência de outras variáveis que possam impactar na saúde do indivíduo, como fatores de risco pré-existente, intervalo de tempo da alta hospitalar até a admissão do PRP, entre outros. Na análise da função pulmonar pré e pós PRP, foi observado um aumento de 15,59% na CVF do GENF ($p < 0,0001$) e 11,57% do GUTI ($p < 0,0001$) e de 11,89% no VEF₁ do GENF ($p < 0,001$) e de 8,38% no GUTI ($p < 0,001$). Estes achados são semelhantes, aos encontrados no estudo de Liu et al. (2020), em que 36 pacientes pós-COVID-19 participaram de um PRP por seis semanas e observaram diferenças significativas no VEF₁, na CVF, na relação VEF₁/CVF% e na DLCO%, quando comparado com o grupo controle⁽¹⁰²⁾.

De modo similar, o estudo realizado por Páez-Mora et al. (2024) evidenciou que o PRP teve um impacto positivo na função pulmonar e na percepção de dispneia em pacientes pós-COVID-19. Após 12 semanas de reabilitação, os parâmetros espirométricos, como a CVF e o VEF₁, apresentaram melhora significativa ($p = 0,0001$), assim como a percepção de dispneia, medida pela escala *modified Medical Research Council* (mMRC) ($p = 0,0001$). Esses resultados sugerem que, independentemente das características físicas dos pacientes, a RP é eficaz para melhorar a função pulmonar e reduzir a dispneia percebida em pacientes que sofreram sequelas respiratórias devido à infecção por SARS-CoV-2⁽¹⁷⁸⁾.

Um programa de reabilitação hospitalar composto por exercícios aeróbicos, de força e de resistência, com duração de duas a seis semanas em pacientes pós-COVID-19, também verificou uma melhora significativa nos parâmetros espirométricos na CVF ($p=0,016$), VEF₁ ($p<0,001$) e PFE ($p<0,001$)⁽⁹⁶⁾. De modo semelhante, um ensaio clínico onde foram analisados os efeitos de um PRP na função pulmonar e na PIM de 29 pacientes pós-COVID-19, composto por treinamento muscular inspiratório, exercícios aeróbicos e exercícios de força muscular periférica, com duração de 60 minutos, duas vezes por semana, durante dois meses mostrou que a CVF aumentou de $2,9\pm0,8$ para $3,2\pm0,8$ litros ($p<0,004$) e a VEF₁ de $2,5\pm0,7$ para $2,7\pm0,7$ litros ($p<0,001$), enquanto a PIM aumentou de $101,4\pm46,3$ para $115,8\pm38,3$ cmH₂O ($p=0,117$)⁽⁹⁸⁾.

No estudo de Araújo et al. (2023), a reabilitação cardiopulmonar com 12 sessões de intervenção ambulatorial, demonstrou melhorias na função pulmonar, força muscular respiratória e tolerância ao exercício submáximo em pacientes pós-COVID-19. A função pulmonar, medida pelo VEF₁, aumentou de 68,50% para 84,32% ($p=0,008$) após a reabilitação, enquanto a CVF manteve-se estável, com uma leve variação de 81,27% para 84,73% ($p=0,249$). A relação entre VEF₁/CVF passou de 88,86% para 99,32%, embora sem significância estatística ($p=0,090$). A PIM também mostrou um aumento, de $78,20\pm25,14$ cmH₂O para $85,36\pm27,29$ cmH₂O, embora sem significância estatística ($p=0,111$). No TC6', a tolerância ao exercício submáximo aumentou de $419,47\pm119,72$ m para $490,04\pm71,66$ m, representando um aumento de 70,57 m ($p=0,001$)⁽¹⁷⁹⁾.

Neste estudo, embora os valores obtidos na PIM se encontravam dentro do predito para a população brasileira, ainda assim, houve um aumento de 86,25% para 104,74% após o PRP no GENF, o que equivale a uma melhora de 18,49% ($p<0,001$) e de 84,54% para 99,58% no GUTI, que corresponde a 15,04% ($p<0,001$). O aumento da PIM reflete um fortalecimento da musculatura inspiratória associada a uma melhora da respiração. Uma recente revisão sistemática com meta-análise analisou sete estudos com uma amostra de 527 pacientes pós-COVID-19 submetidos ao treinamento muscular respiratório, que demonstrou um contraste com o presente estudo, pois embora houve um aumento significativo da PIM de 29,55 cmH₂O para 51,54 cmH₂O ($p=0,00001$), é possível observar que a média se manteve relativamente baixa⁽¹⁸⁰⁾.

Quanto aos dados da FPP, os resultados indicam que o PRP ambulatorial promoveu melhora significativa nos pacientes pós-COVID-19, tanto na MD quanto na MND ($p < 0,05$), reforçando o impacto positivo da intervenção. A análise geral revelou que, para a MD, a força média passou de $33,67 \pm 11,9$ kg no pré-PRP para $36,21 \pm 11,8$ kg no pós-PRP, representando um aumento no percentual predito de $77,20 \pm 22,2\%$ para $82,27 \pm 17,2\%$. Especialmente no GUTI, as melhorias foram mais evidentes, o que reflete o potencial do PRP em melhorar a funcionalidade muscular global em pacientes pós-COVID-19.

No estudo de Sousa-Catita et al. (2022), a FPP foi avaliada em pacientes com pneumonia pós-COVID-19 submetidos a um programa intensivo de reabilitação interdisciplinar de 30 dias, incluindo uma intervenção nutricional e foi observado um aumento linear da FPP ao longo da intervenção⁽¹⁸¹⁾. Embora os estudos não sejam diretamente comparáveis devido às diferenças nas populações e nas metodologias da pesquisa, ambos os estudos sugerem que um PRP é eficaz para a melhoria da força muscular periférica, em pacientes pós-COVID-19.

De modo semelhante, o estudo de Muñoz-Cofré et al. (2024) investigaram os efeitos de um PRP com duração de 8 semanas no manejo de sequelas pós-COVID-19 em pacientes adultos e idosos, especialmente em indivíduos que necessitaram de VM. O estudo demonstrou que intervenções estruturadas são eficazes para melhorar desfechos como a CVF, que apresentou um aumento médio de 7,1% do predito no grupo adulto e 5,1% no grupo idoso, a FPP teve incremento de 6,6 kg no grupo adulto e 4,7 kg no grupo idosos, e a capacidade de exercício, medida pelo TC6', que mostrou uma melhora média de 93,2 m no grupo adulto, enquanto o grupo idoso apresentou um aumento de 70,8 metros⁽¹⁸²⁾.

Esses resultados são consistentes com os encontrados no presente estudo, que observaram aumento de 13,9% na CVF predita, uma melhora na FPP, com incrementos de 2,55 kg na MD e de 2,05 na MND, e um aumento médio de 74 metros no TC6', refletindo a eficácia do PRP na recuperação da função pulmonar, força muscular e capacidade de exercício em pacientes pós-COVID-19.

Quanto a DTC6', observa-se que foram semelhantes entre os grupos na avaliação inicial, embora diferiram em 3,83% dos valores preditos para a população brasileira. Entretanto, ao comparar com os dados obtidos na avaliação após a conclusão do PRP, o GENF apresentou uma melhora de 18,5% na porcentagem predita, equivalente a 89,1 metros a mais percorridos em relação ao início e no GUTI, os pacientes caminharam 9,66% a mais que na avaliação inicial, o que corresponde a 57,96 metros. Neste sentido, entende-se que os pacientes necessitaram de cuidados na UTI apresentaram um pior desempenho no nível de atividade física em relação ao grupo que permaneceu apenas na enfermaria.

Em relação aos sinais vitais avaliados antes do início do TC6' e após o seu fim, foi observado uma melhora significativa na FC inicial em ambos os grupos. Embora a melhora não foi significativa na comparação intergrupos com os dados iniciais, foi possível observar que a FC inicial e a FC máxima do GUTI estavam mais elevada em relação ao GENF, o que pode sugerir que o sistema cardiovascular no GUTI pode ter sido mais comprometido, entretanto após o PRP os dados foram mais similares com o GENF, demonstrando os benefícios da reabilitação para a resposta cardiovascular. Outro parâmetro interessante foi a SpO₂ mínima atingida no TC6' antes e após o PRP, que apresentou uma melhora significativa em ambos os grupos, especialmente no GUTI ($p < 0,001$). Além disso, houve redução significativa nos índices de dispneia e fadiga dos MMII na escala de Borg, com uma melhora de -1,09 para dispneia e -1,82 para fadiga.

Nesse sentido, o estudo de Kavalcı Kol et al. (2024) destaca que pacientes com síndrome pós-COVID-19 e comprometimento pulmonar apresentam maior desoxigenação do quadríceps femoral durante exercícios máximos em comparação aos submáximos, além de força muscular reduzida e desempenho limitado no TC6'. Esses achados indicam que a hipoxemia arterial impacta negativamente a capacidade de exercício, justificando os dados encontrado no presente estudo e reforçando a necessidade de avaliações específicas de oxigenação muscular e reabilitação para esses pacientes⁽¹⁸³⁾.

Uma revisão sistemática e metanálise recente também verificaram a existência de comprometimentos significativos na capacidade de exercício em sobreviventes da COVID-19, mesmo meses após a infecção inicial, com destaque para a redução do consumo máximo de oxigênio e o desempenho no TC6'. Esses indicadores refletem disfunções tanto na capacidade aeróbica quanto anaeróbica, apontando para a complexidade dos mecanismos de intolerância ao exercício. Embora parâmetros como SpO₂ e FC não apresentem diferenças relevantes em repouso ou durante os testes, a persistência de sintomas pós-exercício sugere a necessidade de avaliações físicas detalhadas para melhor caracterização do impacto da COVID longa. Tais comprometimentos não apenas limitam a funcionalidade física, mas também podem exacerbar riscos de mortalidade e doenças associadas, reforçando a importância de protocolos de reabilitação e diagnóstico precoce⁽¹⁸⁴⁾.

Um estudo clínico envolvendo 58 pacientes com sintomas persistentes pós-COVID-19 que concluíram um PRP ambulatorial avaliou desfechos semelhantes ao deste estudo, porém os pacientes iniciaram a reabilitação 4,4 ($\pm 2,0$, intervalo 1,9–11,1) meses após o teste positivo para SARS-CoV-2 dificultando as comparações com o presente estudo devido ao viés de gravidade e recuperação. Após 6 semanas de exercícios, a média de DTC6 foi de 584,1 m ($\pm 95,0$), sendo que os pacientes melhoraram sua DTC6 em 62,9 m ($\pm 48,2$, $p < 0,001$). Todos os pacientes relataram sinais e sintomas pós COVID-19, como limitações funcionais (94%), dispneia ao esforço (71%) e fadiga substancial (64%) e após o PRP foram observadas melhorias significativas na presença de dispneia avaliada pela mMRC que diminuiu para 1 (IQR, 0–1; $p < 0,001$), houve também uma diminuição das limitações funcionais na mediana da escala PCFS de 2 (IQR, 2–3) para 1 (IQR, 0–2; $p < 0,001$), melhoria no níveis de fadiga ($p < 0,001$) e da qualidade de vida ($p < 0,001$)⁽¹⁸⁵⁾.

No estudo de Gloeckl et al. (2021), 50 pacientes (24 com COVID-19 leve/moderado e 26 com COVID-19 grave/crítico) foram submetidos na fase pós-aguda de COVID-19 a um programa abrangente de reabilitação pulmonar hospitalar de 3 semanas. Na admissão, os pacientes apresentavam DTC6 reduzido (leve: mediana 509 m; IQR 426–539 m; grave: 344 m, IQR 244–392 m) e na alta, ambos os subgrupos melhoraram na DTC6 (leve/moderada: +48 m, IQR 35–113 m; grave/crítica: +124 m, IQR 75–145 m; $p < 0,001$)⁽¹¹³⁾.

Um estudo de coorte retrospectivo avaliou a eficácia de um PRP de curto prazo de três semanas em pacientes pós-COVID-19. Os resultados mostraram uma melhoria significativa na DTC6', que aumentou de 289,2 m para 343,1 m ($p=0,00$)⁽¹⁸⁶⁾. Em um ensaio clínico randomizado com 68 pacientes pós-COVID-19, divididos em dois grupos: reabilitação, submetido a um PRP domiciliar por 12 semanas, e controle, que recebeu cuidados médicos habituais, observaram que a capacidade de exercício avaliada TC6', mostraram aumento significativo no grupo reabilitação, passando de uma média de $270,7 \pm 34,7$ m no início para $439,7 \pm 25,3$ m após a intervenção ($p < 0,001$). No grupo controle, a melhora foi menor, de $274,1 \pm 31,8$ m para $347 \pm 32,7$ m ($p < 0,001$). Esses achados reforçam que a reabilitação foi mais eficaz para melhorar a capacidade funcional⁽¹⁸⁷⁾.

No estudo de Hermann et al. (2020) as melhorias significativas observadas na DTC6', foram independentes no grupo com e sem VM submetidos a exercícios aeróbicos e treinamento de força durante a hospitalização⁽¹⁸⁸⁾. Outros estudos também avaliaram a DTC6' e observaram melhora significativas na distância percorridas após a reabilitação pulmonar embora os estudos apresentam diferenças metodológicas⁽¹⁸⁹⁻¹⁹³⁾.

Em relação aos valores observados na escala de dispneia do MRC, na primeira avaliação os pacientes apresentaram uma maior distribuição nos graus mais graves (4 e 5) e após a participação no PRP a distribuição foi maior nos graus mais leves (1 e 2), com média de $3,34 \pm 1,34$ para $1,55 \pm 0,57$ no GENF e de $3,68 \pm 1,28$ para $1,56 \pm 0,65$ no GUTI, demonstrando que a sensação de dispneia durante as AVD's reduziu consideravelmente após seis semanas de intervenção. Dados semelhantes ao estudo de Daynes et al. (2024), em que a participação na reabilitação foi associada à melhora da dispneia, considerando que mais 53% dos pacientes atribuíram pontuações no MRC a 0 ou 1 após 8 semanas⁽⁹⁷⁾.

A fisiologia da dispneia persistente em pacientes pós COVID-19 ainda não está claramente definida e parece ser de natureza multifatorial^(17,194). Alguns estudos sugerem que lesões pulmonares persistentes e alterações na função pulmonar podem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento da dispneia⁽¹⁹⁵⁻¹⁹⁷⁾, assim como o sistema cardiovascular^(198,199) e muscular⁽²⁰⁰⁾, através da fadiga e do descondicionamento físico. Além disso, a síndrome de hiperventilação pode contribuir para os sintomas persistentes e limitações funcionais associadas à dispneia ^(152,201-204).

Um estudo clínico envolvendo 58 pacientes pós-COVID-19 que participaram de um PRP ambulatorial de seis semanas avaliou desfechos semelhantes ao deste estudo, porém os pacientes iniciaram a reabilitação 4,4 ($\pm 2,0$, intervalo 1,9–11,1) meses após o teste positivo para SARS-CoV-2 dificultando as comparações com o presente estudo devido ao viés de gravidade e recuperação. Todos os pacientes relataram sinais e sintomas pós-COVID-19, como limitações funcionais (94%), dispneia ao esforço (71%) e fadiga substancial (64%). Após a participação no PRP foram observadas melhora significativa na presença de dispneia avaliada pela mMRC que diminuiu para 1 (IQR, 0–1; $p < 0,001$) e também uma diminuição das limitações funcionais na mediana da escala PCFS de 2 (IQR, 2–3) para 1 (IQR, 0–2; $p < 0,001$)⁽²⁰⁵⁾.

No estudo de Hockele et al. (2022), também foi possível observar uma redução no grau de dispneia, avaliado pela escala mMRC, após dois meses de reabilitação pulmonar, de modo que os valores obtidos diminuíram de $1,79 \pm 1,0$ para $0,68 \pm 0,7$ ($p < 0,001$). Já na escala PCFS, foi observado uma diminuição nas limitações funcionais, em que os pacientes passaram de grau $2,1 \pm 1,4$, que é considerada leve, para grau $1,0 \pm 1,2$, muito leve ($p < 0,001$)⁽⁹⁸⁾. Enquanto que no estudo de Chen et al. (2023), os escores de dispneia reduziram de uma média de 3,5 para 1,5 após a reabilitação, indicando que os pacientes sentiram uma dificuldade menor para respirar durante atividades diárias após o tratamento⁽²⁰⁶⁾.

Desta forma, é fundamental monitorar esses pacientes após a infecção por COVID-19 e avaliar a extensão dos danos funcionais. O status funcional reflete o nível de autonomia e independência do indivíduo para realizar as AVD's, sendo considerada uma percepção subjetiva, pois os pacientes podem ter dificuldade em correlacionar as mudanças em sua saúde com as várias áreas de suas vidas^(207,208). No entanto, essas variáveis são cruciais para determinar o prognóstico de pacientes infectados pela COVID-19, englobando fatores físicos, psicológicos e sociais, que podem ser avaliadas por meio de testes de desempenho físico e questionários variados⁽²⁰⁹⁾.

Neste estudo, o status funcional foi avaliado através da escala PCFS, em que a média inicial foi de $2,69 \pm 0,54$ para o GENF, diminuindo para $0,48 \pm 0,74$ após o PRP ($p < 0,0001$) e no GUTI diminuiu de $3,16 \pm 0,55$ para $0,80 \pm 0,76$ ($p < 0,001$), apresentando uma melhora significativa nas dimensões avaliadas, possibilitando que os pacientes alcançassem uma maior capacidade funcional para a realização das AVD's. Observa-se ainda que, após a participação no PRP, 65,52% dos pacientes do GENF foram classificados no grau 0, indicando ausência de limitações funcionais e no GUTI, tanto o grau 0 quanto o grau 1 representaram 40% da amostra. Estudos semelhantes avaliaram pacientes com complicações da COVID-19 entre quatro e oito semanas após a necessidade de cuidados ambulatoriais ou hospitalares, e encontraram diferentes graus de alterações funcionais⁽²¹⁰⁻²¹²⁾. A redução do status funcional também pode ser atribuída ao tempo prolongado em ambiente hospitalar, especialmente na UTI, em que os pacientes se encontram acamados com pouca ativação muscular, levando à atrofia muscular, fraqueza adquirida e miopatia⁽²¹³⁾.

O estudo de Rzepka-Cholasińska et al. (2024) investigou desfechos semelhantes ao do presente estudo comparando a resposta reabilitação pós-COVID-19 de seis semanas entre homens e mulheres, e evidenciaram que as mulheres apresentaram ganhos mais expressivos na recuperação da capacidade funcional e no bem-estar psicológico, enquanto os homens mostraram maior evolução em parâmetros físicos, como força muscular e tolerância ao exercício. Esses achados sugerem que fatores biológicos, como diferenças hormonais e composição corporal, bem como aspectos sociais e psicológicos influenciam na recuperação e podem ser considerados na elaboração de programas de reabilitação, promovendo intervenções mais inclusivas e eficazes no manejo das sequelas pós-COVID-19⁽²¹⁴⁾.

Com base nos dados apresentados, até o presente momento, há um número limitado de evidências científicas que mostram os efeitos de um PRP ambulatorial supervisionado. Além disso, uma variedade de exercícios respiratórios pode ser empregada, com diferentes prescrições de treinamento cardiorrespiratório e de força muscular, com duração entre três e 12 semanas. Em todos estes estudos foi possível identificar uma melhora significativa em relação à função pulmonar, capacidade funcional e sensação de dispneia após a intervenção, em comparação com os dados iniciais^(26,102,109,175,185,215-217).

Entretanto, a ausência de homogeneidade nos dados pode dificultar a comparação de resultados, devido os diferentes delineamentos de programas de reabilitação, as diferenças na severidade clínica pré-existente, na gravidade da COVID-19 e na presença da recuperação natural da doença até a admissão no PRP⁽¹⁶⁸⁾. Uma limitação deste estudo, deve-se ao fato de que não foi realizado o acompanhamento dos pacientes que participaram do PRP a longo prazo. Novos ensaios clínicos randomizados visam identificar os efeitos da reabilitação na COVID Longa e comparar programas supervisionados com programas não supervisionados utilizando novas tecnologias de suporte^(218,219).

6. Considerações finais

Os resultados deste estudo sustentam a hipótese de que o perfil demográfico e clínico dos pacientes pós-COVID-19 influencia diretamente a função pulmonar, a PIM, a FPP, a capacidade de exercício, a dispneia e o status funcional. Pacientes com pior função pulmonar e maior severidade de dispneia apresentaram limitações mais acentuadas na capacidade funcional, especialmente aqueles provenientes de cuidados intensivos. Além disso, em uma população com idade, gravidade da infecção e tempo desde o início da infecção relativamente variável, um PRP pode reverter múltiplos aspectos disfuncionais presentes após a COVID-19. Assim, embora as características dos pacientes e a maioria das variáveis analisadas não tenham diferido significativamente entre os dois grupos, independentemente de fatores de confusão descritos, os resultados encontrados apoiam fortemente a literatura científica que um PRP ambulatorial de seis semanas em pacientes pós-COVID-19, pode aumentar a capacidade vital e forçada dos pulmões e a PIM, diminuir a sensação de dispneia e as limitações funcionais durante as AVD's.

Referências

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157–60.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.

3. Zaidi AK, Singh RB. Epidemiology of COVID-19. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2024;202:25-38
4. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-170.
5. Wong LR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses - are we our own worst enemy? *Nat Rev Immunol*. 2022;22(1):47-56.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;588(7836):E6.
7. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Public Health Decision Making during Covid-19 - Fulfilling the CDC Pledge to the American People. *N Engl J Med*. 2020;383(10):901-903.
8. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May;97(1147):312-320.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Casos e Óbitos COVID-19. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 14 de dezembro, 2024.
10. Sivan M, Taylor S. NICE Guideline on Long Covid. *BMJ (Clinical Res ed)* (2020) 371:m4938.
11. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
12. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15.
13. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(6):997–1003.
14. Vuong QH. The (ir)rational consideration of the cost of science in transition economies. *Nat Hum Behav*. 2018;2(1):5.
15. Jakab Z, Selbie D, Squires N, Mustafa S, Saikat S. Building the evidence base for global health policy: the need to strengthen institutional networks, geographical representation and global collaboration. *BMJ Glob Health*. 2021;6(8):e006852.
16. Carfí A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–605.
17. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2021;288:103644.
18. Carenzo L, Protti A, Dalla Corte F, Aceto R, Iapichino G, Milani A, et al. Short-term health-related quality of life, physical function and psychological consequences of severe COVID-19. *Annals of Intensive Care*. 2021;11(1):1–8.

19. Bangash MN, Owen A, Alderman JE, Chotalia M, Patel JM, Parekh D. COVID-19 recovery: potential treatments for post-intensive care syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1071-1073.
20. Parker AM, Brigham E, Connolly B, McPeake J, Agranovich AV, Kenes MT, et al. Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1328-1341.
21. Mendelson M, Nel J, Blumberg L, Madhi SA, Dryden M, Stevens W, Venter FWD. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*. 2020 Nov 23;111(1):10-12.
22. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232.
23. Torres-Castro R, Solis-Navarro L, Sitjà-Rabert M, Vilaró J. Functional Limitations Post-COVID-19: A Comprehensive Assessment Strategy. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan;57:7-8.
24. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(8):1613-20.
25. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Prathima Senaratne PK, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020; 54: 949–59.
26. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J*. 2020.
27. Zhao HM, Xie YX, Wang C; Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1595-1602.
28. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: e13-64.
29. Hulswit RJ, de Haan CA, Bosch BJ. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Adv Virus Res*. 2016;96:29-57.
30. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
31. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022;27(9):2903.

32. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427
33. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003 Aug;77(16):8801-11.
34. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4.
35. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. (2020) 9:727–32.
36. Veerdonk F, van de Netea MG, Deuren M, van Meer JWM, van der Mast Q, de Bruggemann RJ, et al. Kinins and cytokines in COVID-19: a comprehensive pathophysiological approach. *eLife*. (2020) 9:e57555.
37. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. (2020) 20:363–74.
38. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. (2020) 382: 1708–20.
39. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020.
40. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):e238-e244.
41. Kasela S, Ortega VE, Martorella M, Garudadri S, Nguyen J, Ampleford E, et al. Genetic and non-genetic factors affecting the expression of COVID-19-relevant genes in the large airway epithelium. *Genome Med*. 2021;13(1):66.
42. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389-391.
43. Lemke G, Silverman GJ. Blood clots and TAM receptor signalling in COVID-19 pathogenesis. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):395-396.
44. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, et al. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(8):461-468.
45. Pasquarelli-do-Nascimento G, Braz-de-Melo HA, Faria SS, Santos IO, Kobinger GP, Magalhães KG. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:530.
46. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-76. Erratum in: *Int J Surg*. 2020;77:217.
47. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*. 2020;80:401–6.

48. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
49. WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) WHO; 2020. Feb 16-24. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Acesso em: 09 de março, 2022.
50. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12:e7560.
51. Cimolai N. More data are required for incubation period, infectivity, and quarantine duration for COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 37:101713.
52. Ahmadi O, Nasr-Esfahani M, Azimi Meibody A, Ebrahimi M, Maghami-Mehr A. COVID-19 management in the emergency ward. *J Res Med Sci*. 2021 Sep 30;26:86.
53. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7; 323(13):1239-42.
54. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10; 41(2):145-51.
55. Johnson KD, Harris C, Cain JK, Hummer C, Goyal H, Perisetti A. Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:526.
56. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020.
57. Wiertz CMH, Vints WAJ, Maas GJCM, Rasquin SMC, van Horn YY, et al. COVID-19: Patient Characteristics in the First Phase of Postintensive Care Rehabilitation. *Arch Rehabil Res Clin Transl*. 2021 Jun;3(2):100108.
58. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):404-412.
59. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2021;49(1):15-28.
60. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.
61. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-840.

62. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health*. 2021 Sep 28;9:711616.
63. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:686029.
64. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long Covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 374: n1648, 2021. [Erratum in *BMJ* 374: n1944, 2021].
65. Evans N, Hereth B, Tubig P, Sorrels A, Muldoon A, Hills K, Evans NG. Long covid and disability: a brave new world. *BMJ* 378: e069868, 2022.
66. Stewart I, Jacob J, George PM, et al. Residual lung abnormalities following COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD post-COVID study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;207:693–703.
67. Alrajhi NN. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: An ongoing concern. *Ann Thorac Med*. 2023;18(4):173-181. doi: 10.4103/atm.atm_7_23.
68. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021;302:228–40.
69. Wigén J, Löfdahl A, Bjermer L, Elowsson-Rendin L, Westergren-Thorsson G. Converging pathways in pulmonary fibrosis and COVID-19: The fibrotic link to disease severity. *Respir Med X*. 2020;2:100023.
70. Guizani I, Fourti N, Zidi W, Feki M, Allal-Elasmi M. SARS-CoV-2 and pathological matrix remodeling mediators. *Inflamm Res*. 2021;70:847–58.
71. Tatler AL, Jenkins G. TGF- β activation and lung fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9:130–6.
72. Morganstein T, Haidar Z, Trivlidis J, et al. Involvement of the ACE2/Ang-(1-7)/MasR axis in pulmonary fibrosis: implications for COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22.
73. Shao H, Qin Z, Geng B, et al. Impaired lung regeneration after SARS-CoV-2 infection. *Cell Prolif*. 2020;53.
74. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398:747–58.
75. Konopka KE, Perry W, Huang T, Farver CF, Myers JL. Usual Interstitial Pneumonia is the Most Common Finding in Surgical Lung Biopsies from Patients with Persistent Interstitial Lung Disease Following Infection with SARS-CoV-2. *EClinicalMedicine*. 2021 Dec;42:101209.
76. Klain A, Indolfi C, Dinardo G, Decimo F, Miraglia Del Giudice M. Covid-19 and spirometry in this age. *Ital J Pediatr*. 2022 Jan 18;48(1):11.
77. Komici K, Bianco A, Perrotta F, Dello Iacono A, Bencivenga L, D'Agnano V, et al. Clinical Characteristics, Exercise Capacity and Pulmonary Function in Post-COVID-19 Competitive Athletes. *J Clin Med*. 2021 Jul 9;10(14):3053.
78. Salem AM, Al Khathlan N, Alharbi AF, Alghamdi T, AlDuilej S, Alghamdi M, et al. The Long-Term Impact of COVID-19 Pneumonia on the

- Pulmonary Function of Survivors. *Int J Gen Med*. 2021 Jul 9;14:3271-3280.
79. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of Viral Load and Antibody Response in Relation to COVID-19 Severity. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5235–44.
 80. Zhang X, Lu S, Li H, Wang Y, Lu Z, Liu Z, et al. Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients With Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study. *Virologica Sin*. 2020;35(6):820–9.
 81. Guo Y, Li T, Xia X, Su B, Li H, Feng Y, Han J, Wang X, Jia L, Bao Z, Li J, Liu Y, Li L. Different Profiles of Antibodies and Cytokines Were Found Between Severe and Moderate COVID-19 Patients. *Front Immunol*. 2021 Aug 19;12:723585.
 82. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme Jr JF. Twoyear cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):340–47.
 83. Nakanishi N, Liu K, Kawakami D, Kawai Y, Morisawa T, et al. Post-Intensive Care Syndrome and Its New Challenges in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Review of Recent Advances and Perspectives. *J Clin Med*. 2021 Aug 28;10(17):3870.
 84. Martillo MA, Dangayach NS, Tabacof L, Spielman LA, Dams-O'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. *Crit Care Med*. 2021;49(9):1427-1438.
 85. Modrykamien AM. The ICU follow-up clinic: a new paradigm for intensivists. *Respir Care*. 2012;57(5):764–72.
 86. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med*. 2011;39(2):371–79.
 87. Mendez-Tellez PA, Nusr R, Needham DM, Feldman D. Early Physical Rehabilitation in the ICU: A Review for the Neurohospitalist. *The Neurohospitalist*. 2012;2(3):96–105.
 88. Woods J, Hutchinson NT, Powers SK, Roberts WO, Gomez-Cabrera MC, Radak Z, et al. The COVID-19 Pandemic and Physical Activity. *Sport Med Heal Sci*. 2020;
 89. Wunsch H, Angus DC, Harrison DA, Collange O, Fowler R, Hoste EA, et al. Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2787-93.
 90. Soares MN, Eggelbusch M, Naddaf E, Gerrits KHL, van der Schaaf M, van den Borst B, et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Feb;13(1):11-22.
 91. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solís-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328–37.

92. Daste C, Ficarra S, Dumitrache A, et al. Post-intensive care syndrome in patients surviving COVID-19. *Ann Phys Rehabil Med*. 2021;64(6):101549.
93. Landi F, Carfi A, Benvenuto F, et al. Predictive factors for a new positive nasopharyngeal swab among patients recovered from covid-19. *Am J Prev Med*. 2021;60(1):13-19.
94. Maley JH, Sandsmark DK, Trainor A, Bass GD, Dabrowski CL, Magdamo BA, et al. Six-Month Impairment in Cognition, Mental Health, and Physical Function Following COVID-19-Associated Respiratory Failure. *Crit Care Explor*. 2022;4(4):e0673.
95. Hodgson CL, Higgins AM, Bailey MJ, Mather AM, Beach L, Bellomo R, et al. The impact of COVID-19 critical illness on new disability, functional outcomes and return to work at 6 months: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2021;25:1–12.
96. Mińko A, Turoń-Skrzypińska A, Rył A, Szylińska A, Denisewicz I, Rotter I. Effects of Comprehensive Rehabilitation on Pulmonary Function in Patients Recovering from COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 23;20(5):3985.
97. Daynes E, Mills G, Hull JH, Bishop NC, Bakali M, Burtin C, et al. Pulmonary Rehabilitation for People With Persistent Symptoms After COVID-19. *Chest*. 2024 Sep;166(3):461-471.
98. Hockele LF, Sachet Affonso JV, Rossi D, Eibel B. Pulmonary and Functional Rehabilitation Improves Functional Capacity, Pulmonary Function and Respiratory Muscle Strength in Post COVID-19 Patients: Pilot Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 12;19(22):14899.
99. Arienti C, Lazzarini SG, Andrenelli E, Cordani C, Negrini F, Pollini E, et al. Rehabilitation and COVID-19: systematic review by Cochrane Rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2023 Dec;59(6):800-818.
100. Ahmed I, Mustafaoglu R, Yeldan I, Yasaci Z, Erhan B. Effect of Pulmonary Rehabilitation Approaches on Dyspnea, Exercise Capacity, Fatigue, Lung Functions, and Quality of Life in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 Oct;103(10):2051-2062.
101. Reinert G, Müller D, Wagner P, Martínez-Pozas O, Cuenca-Záldívar JN, Fernández-Carnero J, et al. Pulmonary Rehabilitation in SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of Post-Acute Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 2;12(12):3032.
102. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101166.
103. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, Alba GA, Ginns LC, Krishnan JA, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200287.
104. Sonnick MA, Viavant M, Turetz ML, Bean LD, Jannat-Khah D, Krishnan JK, et al. Feasibility of a Novel Real-Time Provider Teaching Intervention

- in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ATS Sch.* 2021;3(1):87-98.
105. Mureddu GF, Ambrosetti M, Venturini E, La Rovere MT, Mazza A, Pedretti R, et al. Cardiac rehabilitation activities during the COVID-19 pandemic in Italy. Position Paper of the AICPR (Italian Association of Clinical Cardiology, Prevention and Rehabilitation). *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2).
 106. Ahmadi Hekmatikar AH, Ferreira Júnior JB, Shahrbanian S, Suzuki K. Functional and Psychological Changes after Exercise Training in Post-COVID-19 Patients Discharged from the Hospital: A PRISMA-Compliant Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2290.
 107. Li J, Xia W, Zhan C, Liu S, Yin Z, Wang J, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): a randomised controlled trial. *Thorax.* 2022;77(7):697-706.
 108. Benavides-Cordoba V, Barros-Poblete M, Vieira RP, Mazzucco G, Fregonezi G, Torres-Castro R. Provision of pulmonary rehabilitation in Latin America 18 months after the COVID-19 pandemic: A survey of the Latin American Thoracic Association. *Chron Respir Dis.* 2022;19:14799731221104102.
 109. Everaerts S, Heyns A, Langer D, Beyens H, Hermans G, Troosters T, et al. COVID-19 recovery: benefits of multidisciplinary respiratory rehabilitation. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e000837.
 110. Goodwin VA, Allan L, Bethel A, Cowley A, Cross JL, Day J, et al. Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. *Physiotherapy.* 2021;111:4–22.
 111. Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam GT, Lin N, Humbert S. PM&R and pulmonary rehabilitation for COVID-19. *American journal of physical medicine & rehabilitation.* 2020.
 112. Zeng B, Chen D, Qiu Z, Zhang M, Wang G; Rehabilitation Group of Geriatric Medicine branch of Chinese Medical Association et al. Expert consensus on protocol of rehabilitation for COVID-19 patients using framework and approaches of WHO International Family Classifications. *Aging Med (Milton).* 2020;3(2):82-94.
 113. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, Schneeberger T, Nell C, Stenzel N, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00108-2021.
 114. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010 Jun 1;152(11):726-32.
 115. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54(7):581-6.
 116. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020 Jul 2;56(1):2001494.

117. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
118. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
119. Fess FE. Grip strength. Casanova JS clinical assessment recommendations (2nd ed.). American society of hand therapists. 1992;41-5.
120. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-17.
121. Rodrigues Junior JC, Dal Corso S. Testes clínicos de campo com uso do degrau em pacientes com doenças pulmonares. In: Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins JA, Karsten M, Dal Corso S, organizadores. PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 4. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2018. p. 11-37.
122. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019; 200(8):e70-e88.
123. Pereira CAC. II Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 2002;28(3):S1-S82.
124. Silva PE, Chiappa GR, Vieira P, Roncada C. Avaliação da função muscular ventilatória. *Profisio Cardio*. 2016;3(2):9-46
125. Pessoa IM, Houri Neto M, Montemezzo D, Silva LA, Andrade AD, Parreira VF. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(5):410-8.
126. Boadella JM, Kuijer PP, Sluiter JK, Frings-Dresen MH. Effect of self-selected handgrip position on maximal handgrip strength. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(2):328-31.
127. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40:423-429.
128. Watanabe T, Owashi K, Kanauchi Y, Mura N, Takahara M, Ogino T. The short-term reliability of grip strength measurement and the effects of posture and grip span. *The Journal of hand surgery*. 2005;30(3):603-9.
129. Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clinical Nutrition*. 2005;24(2):250-8.
130. Sciurba FC, Slivka WA. Six-minute walk-testing. *Semin Resp Crit Care Med* 1998; 9: 383-91.
131. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test. A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123: 387-398.

132. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28–33.
133. Casanova C, Cote C, Mari'n JM, et al. Distance and oxygen desaturation during six minute walk test as predictors of longterm mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 746–52.
134. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(6):556-63.
135. Simonelli C, Paneroni M, Vitacca M, Ambrosino N. Measures of physical performance in COVID-19 patients: a mapping review. *Pulmonology.* 2021 (6):518-28.
136. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. 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.* 2008;34:1008–18.
137. Boon GJAM, Barco S, Bertoletti L, Ghanima W, Huisman MV, Kahn SR, et al. Measuring functional limitations after venous thromboembolism: optimization of the Post-VTE Functional Status (PVFS) Scale. *Thromb Res.* 2020;190:45–51.
138. de Facio CA, Guimarães FS, da Cruz AGT, Bomfim RF, Miranda SRAP, Viana DR, et al. Post-COVID-19 functional status scale: Cross-cultural adaptation and measurement properties of the Brazilian Portuguese version. *Braz J Phys Ther.* 2023 May-Jun;27(3):100503.
139. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–50.
140. Machado FV, Meys R, Delbressine JM, Vaes, AW, Goërtz YM, van Herck M, et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health and quality of life outcomes.* 2021; 19(1), 1-10.
141. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. 2001. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med,* 163:1256–76.
142. American College of Sports Medicine. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining, cardiorespiratory, musculoskeletal and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Special Communications. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
143. Schneider M, Schmalbach P, Godkin S. Impact of a personalized versus moderate-intensity exercise prescription: a randomized controlled trial. *J Behav Med.* 2017;40(2):239-48.

144. Spruit M A, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J*. 2002 Jun;19(6):1072-8.
145. Figueiredo PHS, Guimarães FS. A velocidade média do teste de caminhada incentivado de 6 minutos como determinante da intensidade de treinamento para o condicionamento físico de pneumopatas crônicos. *Acta Fisiatr*. 2009;16(4):156-61.
146. Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Prescription of walking exercise intensity from the 6-minute walk test in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015 Jan-Feb;35(1):65-9.
147. American College of Sports Medicine. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Mar;41(3):687-708.
148. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):572-84.
149. Kraemer WJ, Fry AC. Strength testing development and evaluation of methodology. In: *Physiological assessment of human fitness*. Champaign IL: Human Kinetics; 1995. p. 115-38.
150. Grgic J, Lazinica B, Schoenfeld BJ, Pedisic Z. Test-Retest Reliability of the One-Repetition Maximum (1RM) Strength Assessment: a Systematic Review. *Sports Med Open*. 2020;6(1):31.
151. Gonçalves ACCR, Pastre CM, Camargo Filho JCS, Vanderlei LCM. Exercício resistido no cardiopata: revisão sistemática. *Fisioter Mov*. 2012 Jan– Mar;25(1):195–205.
152. Adsett J, Mullins R. Evidence based guidelines for exercise and chronic heart failure. Queensland: Queensland Health; 2010.
153. Barreiro E, Sznaider JI, Nader GA, Budinger GR. Muscle dysfunction in patients with lung diseases: a growing epidemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Mar;191(6):616–9.
154. Nyberg A, Saey D, Marín M, Maltais F. Acute effects of low-load/high repetition single-limb resistance training in COPD. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 Dec;48(12):2353–61.
155. Klijn P, van Keimpema A, Legemaat M, Gosselink R, van Stel H. Nonlinear exercise training in advanced chronic obstructive pulmonary disease is superior to traditional exercise training: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul;188(2):193–200.
156. Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al; Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med*. 2016; 375(17):1617-1627.
157. Arney BE, Glover R, Fusco A, Cortis C, de Koning JJ, van Erp T, Jaime S, Mikat RP, Porcari JP, Foster C. Comparison of RPE (Rating of Perceived Exertion) Scales for Session RPE. *Int J Sports Physiol Perform*. 2019;14(7):994-996.

158. Emtner, M, Porszasz, J, Burns, M, Somfay, A, Casaburi, R. Benefits of Supplemental Oxygen in Exercise Training in Nonhypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 168:1034-42.
159. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007;39:175-91.
160. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*. 2009;41:1149-60.
161. Masuadi E, Mohamud M, Almutairi M, Alsunaidi A, Alswayed AK, Aldhafeeri OF. Trends in the Usage of Statistical Software and Their Associated Study Designs in Health Sciences Research: A Bibliometric Analysis. *Cureus*. 2021 Jan 11;13(1):e12639.
162. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin J, et al. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
163. Taboada M, Moreno E, Cariñena A, Rey T, Pita-Romero R, Leal S, et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth*. 2021 Mar;126(3):e110-e113.
164. Mohamed Hussein AA, Saad M, Zayan HE, Abdelsayed M, Moustafa M, Ezzat AR, et al. Post-COVID-19 functional status: Relation to age, smoking, hospitalization, and previous comorbidities. *Ann Thorac Med*. 2021;16(3):260-265.
165. Demoule A, Morawiec E, Decavele M, Ohayon R, Malrin R, Galarza-Jimenez MA, et al. Health-related quality of life of COVID-19 two and 12 months after intensive care unit admission. *Annals of Intensive Care*. 2022;12(1):1–11.
166. S NM, G R, Sampath A, Gadwala R, V CG, Pakhare AP, et al. The Post-COVID-19 Haul on Pulmonary Function: A Prospective Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024 May 26;16(5):e61101.
167. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-583.
168. Asimakos A, Spetsioti S, Mentzelopoulos S, Vogiatzis I, Vassiliou AG, Gounopoulos P, et al. Rehabilitation Is Associated With Improvements in Post-COVID-19 Sequelae. *Respir Care*. 2024 Jul 23:respcare.11863.
169. Fraser E. Long term respiratory complications of COVID-19. *BMJ*. 2020;370:m3001.
170. Beauchamp M, Kirkwood R, Duong M, Ho T, Raina P, Kruisselbrink R, et al. Long-Term Functional Limitations and Predictors of Recovery After COVID-19: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Am J Med*. 2024 Oct;137(10):990-1000.
171. Casitas R, Galera R, Torres-Vargas M, Garcia-Tovar S, Alfaro E, Díaz-Garcia E, et al. Medium-Term Disability and Long-Term Functional Impairment Persistence in Survivors of Severe COVID-19 ARDS: Clinical

- and Physiological Insights. *Arch Bronconeumol*. 2024 Oct;60(10):619-626. English, Spanish.
172. Vonbank K, Nics H, Zwick RH, Maasz J, Sabic B, Potzmann M, et al. Decreased phrenic nerve compound muscle action potential, inspiratory muscle strength, and exercise capacity after COVID-19. *Front Neurol*. 2024 Jan 16;14:1308443.
 173. Gomes-Neto M, Almeida KO, Correia HF, Santos JC, Gomes VA, Serra JPC, et al. Determinants of cardiorespiratory fitness measured by cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 survivors: a systematic review with meta-analysis and meta regression. *Braz J Phys Ther*. 2024 Jul-Aug;28(4):101089.
 174. Sahin ME, Satar S, Ergün P. Predictors of reduced incremental shuttle walk test performance in patients with long post-COVID-19. *J Bras Pneumol*. 2024 Jan 15;49(6):e20220438.
 175. Oliveira MR, Hoffman M, Jones AW, Holland AE, Borghi-Silva A. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Exercise Capacity, Dyspnea, Fatigue, and Peripheral Muscle Strength in Patients With Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2024 Aug;105(8):1559-1570.
 176. Kjellberg S, Holm A, Berguerand N, Sandén H, Schiöler L, Olsén MF, et al. Impaired function in the lung periphery following COVID-19 is associated with lingering breathing difficulties. *Physiol Rep*. 2024 Jan;12(2):e15918.
 177. Manglani R, Fenster M, Henson T, Jain A, Schluger N. Clinical characteristics, imaging, and lung function among patients with persistent dyspnea of COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2024 May 6.
 178. Páez-Mora CD, Zona DC, Angarita-Sierra T, Rojas-Paredes ME, Cano-Trejos D. Changes in lung function and dyspnea perception in Colombian Covid-19 patients after a 12-week pulmonary rehabilitation program. *PLoS One*. 2024 Nov 15;19(11):e0300826.
 179. Araújo BTS, Barros AEVR, Nunes DTX, Remígio de Aguiar MI, Mastroianni VW, de Souza JAF, et al. Effects of continuous aerobic training associated with resistance training on maximal and submaximal exercise tolerance, fatigue, and quality of life of patients post-COVID-19. *Physiother Res Int*. 2023 Jan;28(1):e1972.
 180. Xavier DM, Abreu RAL, Corrêa FG, Silva WT, Silva SN, Galvão EL, et al. Effects of respiratory muscular training in post-covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2024 Aug 27;16(1):181.
 181. Sousa-Catita D, Godinho C, Mascarenhas P, Quaresma F, Fonseca J. The Effects of an Intensive Rehabilitation Program on the Nutritional and Functional Status of Post-COVID-19 Pneumonia Patients. *Nutrients*. 2022 Jun 16;14(12):2501.
 182. Muñoz-Cofré R, Del Valle MF, Marzuca-Nassr GN, Valenzuela J, Del Sol M, Canales CD, et al. A pulmonary rehabilitation program is an effective strategy to improve forced vital capacity, muscle strength, and functional

- exercise capacity similarly in adults and older people with post-severe COVID-19 who required mechanical ventilation. *BMC Geriatr.* 2024 Apr 4;24(1):313. Erratum in: *BMC Geriatr.* 2024 Oct 22;24(1):855.
183. Kavalcı Kol B, Boşnak Güçlü M, Baytok E, Yılmaz Demirci N. Comparison of the muscle oxygenation during submaximal and maximal exercise tests in patients post-coronavirus disease 2019 syndrome with pulmonary involvement. *Physiother Theory Pract.* 2024 Mar 12:1-14.
 184. Zheng C, Chen JJ, Dai ZH, Wan KW, Sun FH, Huang JH, et al. Physical exercise-related manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *J Exerc Sci Fit.* 2024 Oct;22(4):341-349.
 185. Nopp S, Moik F, Klok FA, Gatteringer D, Petrovic M, Vonbank K, et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration.* 2022:1-9.
 186. Hashemi M, Atashi V, Haghighat S, Sadegh R, Sami R. Short-term Pulmonary Rehabilitation after Recovering from Severe COVID-19. *Int J Prev Med.* 2024 Jan 30;14:134.
 187. Elyazed TIA, Alsharawy LA, Salem SE, Helmy NA, El-Hakim AAEA. Effect of home-based pulmonary rehabilitation on exercise capacity in post COVID-19 patients: a randomized controlled trail. *J Neuroeng Rehabil.* 2024 Mar 25;21(1):40.
 188. Hermann M, Pekacka-Egli AM, Witassek F, Baumgaertner R, Schoendorf S, Spielmanns M. Feasibility and Efficacy of Cardiopulmonary Rehabilitation After COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(10):865-869.
 189. Al Chikhanie Y, Veale D, Schoeffler M, Pépin JL, Verges S, Hérengrt F. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;287:103639.
 190. Zhu P, Wang Z, Guo X, Feng Z, Chen C, Zheng A, et al. Pulmonary Rehabilitation Accelerates the Recovery of Pulmonary Function in Patients With COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:691609.
 191. Hussain A, Khurana AK, Goyal A, Soman RK. Pulmonary rehabilitation in COVID-19 pneumonia sequelae: so near yet so far. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00398-2021.
 192. Bouteleux B, Henrot P, Ernst R, Grassion L, Raherison-Semjen C, Beaufile F, et al. Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience. *Respir Med.* 2021;189:106648.
 193. Dun Y, Liu C, Ripley-Gonzalez JW, Liu P, Zhou N, Gong X, You B, Du Y, Liu J, Li B, Liu S. Six-month outcomes and effect of pulmonary rehabilitation among patients hospitalized with COVID-19: a retrospective cohort study. *Ann Med.* 2021;53(1):2099-109.
 194. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev. Neurol.* 2021;72:384–96.
 195. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med.* 2021;176:106272.

196. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, Sanjoaquin I, Arnaiz de Las Revillas F, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jun;27(6):892-96.
197. Fayol A, Livrozet M, Boutouyrie P, Khettab H, Betton M, Tea V, et al. Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study. *ESC Heart Fail.* 2021 Jun;8(3):2232-39.
198. Ramadan MS, Bertolino L, Marrazzo T, Florio MT, Durante-Mangoni E; The Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac complications during the active phase of COVID-19: review of the current evidence. *Intern Emerg Med.* 2021;16(8):2051-2061.
199. Mohr A, Dannerbeck L, Lange TJ, Pfeifer M, Blaas S, Salzberger B, et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. *Multidiscip Respir Med.* 2021;16(1):732.
200. Al Zaidi A, Al Zahrani AM, Alzahrani Z. Granulomatosis with Polyangiitis Presenting as Refractory Chronic Cough, Manifesting by Massive Alveolar Haemorrhage - A Rare Case Report. *Int Med Case Rep J.* 2021 Sep 24;14:669-673.
201. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho MP, et al. Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors? *Front Physiol.* 2021 Jan 18;11:614590.
202. Taverne J, Salvator H, Leboulch C, Barizien N, Ballester M, Imhaus E, et al. High incidence of hyperventilation syndrome after COVID-19. *J Thorac Dis.* 2021;13(6):3918-22.
203. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, Vidal-Petiot E, et al. Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2101578.
204. Yang LL, Yang T. Pulmonary rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Chronic Dis Transl Med.* 2020 May 14;6(2):79-86.
205. Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration.* 2022:1-9.
206. Chen J, Bai P, Song Y, Huang L, Chen Y. Efficacy of a 6-week outpatient pulmonary rehabilitation program for patients recovering from COVID-19: A randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2023;12(1):22-28.
207. The World Health Organization. Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9.
208. Leidy NK. Functional status and the forward progress of merry-go-rounds: toward a coherent analytical framework. *Nurs Res.* 1994;43(4):196-202.
209. Rubenstein LV, Calkins DR, Greenfield S, Jette AM, Meenan RF, Nevins MA, et al. Health status assessment for elderly patients. Report of the Society of General Internal Medicine Task Force on Health Assessment. *J Am Geriatr Soc.* 1989 Jun;37(6):562-9.

210. Trinkmann F, Müller M, Reif A, Kahn N, Kreuter M, Trudzinski F, et al. Residual symptoms and lower lung function in patients recovering from SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2003002.
211. Smith JM, Lee AC, Zeleznik H, Coffey Scott JP, Fatima A, Needham DM, et al. Home and community-based physical therapist management of adults with post-intensive care syndrome. *Phys Ther*. 2020;100:1062–73.
212. Giurgi-Onacu C, Tudoran C, Pop GN, Bredicean C, Pescariu SA, Giurgiuca A, et al. Cardiovascular Abnormalities and Mental Health Difficulties Result in a Reduced Quality of Life in the Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Brain Sci*. 2021;11(11):1456.
213. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623.
214. Rzepka-Cholasińska A, Ratajczak J, Michalski P, Kasprzak M, Kosobucka-Ozdoba A, Pietrzykowski Ł, et al. Gender-Related Effectiveness of Personalized Post-COVID-19 Rehabilitation. *J Clin Med*. 2024 Feb 6;13(4):938.
215. Stavrou VT, Tourlakopoulos KN, Vavougios GD, Papayianni E, Kiribesi K, Maggoutas S, et al. Eight Weeks Unsupervised Pulmonary Rehabilitation in Previously Hospitalized of SARS-CoV-2 Infection. *J Pers Med*. 2021;11(8):806.
216. Hayden MC, Limbach M, Schuler M, Merkl S, Schwarzl G, Jakab K, et al. Effectiveness of a Three-Week Inpatient Pulmonary Rehabilitation Program for Patients after COVID-19: A Prospective Observational Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 26;18(17):9001.
217. Arienti C, Lazzarini SG, Andrenelli E, Cordani C, Negrini F, Pollini E, et al. Rehabilitation and COVID-19: systematic review by Cochrane Rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2023 Dec;59(6):800-818.
218. Daynes E, Baldwin M, Greening NJ, Yates T, Bishop NC, Mills G, et al. The effect of COVID rehabilitation for ongoing symptoms Post HOSPitalisation with COVID-19 (PHOSP-R): protocol for a randomized parallel group controlled trial on behalf of the PHOSP consortium. *Trials* 2023;24(1):61.
219. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, ZuWallack R, et al. Defining modern pulmonary rehabilitation. An official American Thoracic Society Workshop report. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(5):e12-e29.

Anexos

Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
ANÁPOLIS - UNIEVANGÉLICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Programa de Reabilitação Pulmonar Ambulatorial e Domiciliar COVID-19

Pesquisador: Luis Vicente Franco de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35437020.0.0000.5076

Instituição Proponente: Centro Universitário de Anápolis - UnIEVANGÉLICA

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE GOIÁS
ASSOCIAÇÃO EDUCATIVA EVANGÉLICA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.296.707

Apresentação do Projeto:

De acordo com o número do CAAE: 35437020.0.0000.5076

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Verificar por meio de um estudo clínico, prospectivo e consecutivo os efeitos de um Programa de Reabilitação Pulmonar Ambulatorial e Domiciliar voltado a pacientes com sequelas pulmonares advindas do COVID - 19 e com outras doenças pulmonares crônicas nos sintomas clínicos, no nível de atividade física, no status funcional, na qualidade de vida, sobrevivência e nos custos de manutenção em saúde pelo Estado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o número do CAAE: 35437020.0.0000.5076

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com relevância científica e social, em especial no atual contexto de pandemia, a ser realizada pelo Programa de Pós-Graduação em Movimento Humano e Reabilitação do Centro Universitário de Anápolis - UnIEVANGÉLICA. Trata-se de estudo que verificará os efeitos de um Programa de Reabilitação Pulmonar Ambulatorial e Domiciliar voltado a pacientes com sequelas pulmonares advindas da COVID - 19 e com outras doenças pulmonares crônicas no estado de Goiás.

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 75.083-515

UF: GO

Município: ANAPOLIS

Telefone: (62)3310-6736

Fax: (62)3310-6636

E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 4.296.707

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com as recomendações previstas pela RESOLUÇÃO CNS N.466/2012 e demais complementares o protocolo permitiu a realização da análise ética. Todos os documentos listados abaixo foram analisados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Lista de pendências

QUANTO AO PROJETO DETALHADO:

PENDÊNCIA 01: Esclarecer se a coleta de dados será realizada através de questionário ou entrevistas aos participantes da pesquisa. Pois no TCLE os pesquisadores descrevem "Somente os pesquisadores envolvidos na pesquisa que terão acesso às respostas dos questionários e da entrevista" e no Projeto Detalhado (item 12) também descreveram " Os resultados serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos e na produção de dissertações de Mestrado e teses de Doutorado. Caso a opção seja por realizar o questionário retirar do projeto detalhado, da Plataforma Brasil, da Instituição Coparticipante e do TCLE que os participantes da pesquisa também serão entrevistados. Esta solicitação se justifica pelo fato de que cada uma destas estratégias de pesquisa apresentarem riscos distintos que devem ser antevistos e minimizados. **ANÁLISE:** O pesquisador descreveu no projeto que a coleta de dados será realizada também através de entrevistas com médico pneumologista, fisioterapeuta e psicólogos. Além das entrevistas, serão aplicados alguns questionários. Foi acrescentado no projeto de pesquisa, no item 12 considerações sobre a proteção quanto aos riscos em relação a realização das entrevistas e aplicação dos questionários, e o TCLE, página 02, também foi melhor explicado a realização das entrevistas pelo médico, fisioterapeuta e psicólogo, bem como também considerados os riscos em relação a realização destes procedimentos. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

PENDÊNCIA 02: No Projeto Detalhado (item 11) os pesquisadores descrevem "O nome dos pacientes não aparecerá em nenhum documento e sua identificação será realizada por número (Ex: paciente 1, paciente 2,...". Portanto, na Ficha de Avaliação (item 17.1) em Instrumento de Coleta de Dados o nome do paciente deverá ser substituídos por códigos garantindo o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa.

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 75.083-515

UF: GO

Município: ANAPOLIS

Telefone: (62)3310-6736

Fax: (62)3310-6636

E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 4.296.707

ANÁLISE: No item 17.1 "Ficha de Avaliação" o item "Nome" do paciente foi substituído por "Identificação do paciente (código)" visando garantir o anonimato do participante da pesquisa. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

PENDÊNCIA 03: Para o cálculo da amostra a ser estudada os pesquisadores descrevem: "O tamanho da amostra foi calculado baseando-se no estudo de Shahin, et al. 2008, onde o número dos pacientes foi calculado para ser de pelo menos 40 em cada grupo". No entanto, os pesquisadores não informam quais são os grupos de participantes. Portanto, solicitamos que os pesquisadores esclareçam quais são os grupos a serem alocados na pesquisa e quais serão os critérios para selecionar esses participantes dos diferentes grupos. Estas informações deverão ser apresentadas no TCLE, na Plataforma Brasil e na Declaração de Instituição Coparticipante. **ANÁLISE:** O cálculo da amostra foi substituído no projeto, optando-se por uma amostra de conveniência. Principalmente devido ao fato de não conseguirmos atingir o número adequado de participantes para a pesquisa. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

PENDÊNCIA 04: Substituir "sujeitos" por "participantes" em todo o projeto de pesquisa, conforme recomendação da CONEP. **ANÁLISE:** Foram feitas sete substituições da palavra "sujeitos" pela palavra "participantes" em todo o projeto de pesquisa. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

PENDÊNCIA 05: Descrever detalhadamente como será garantida privacidade no momento da coleta de dados (os dados serão coletados em sala reservada? na presença de quais profissionais?). **ANÁLISE:** No Item 11- Confidencialidade e Privacidade do Projeto de Pesquisa, página 18, foi acrescido a descrição abaixo visando a preservação da privacidade dos participantes da pesquisa durante a coleta de dados através de entrevista e questionários. "Visando garantir a privacidade dos pacientes envolvidos neste estudo, a coleta de dados durante as entrevistas e aplicação dos questionários será realizada em uma sala reservada, específica para estes procedimentos, na presença exclusiva dos profissionais de saúde médico, fisioterapeuta e psicólogo envolvidos no estudo." **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

PENDÊNCIA 06: Descrever com os participantes serão convidados (como? onde? por quem?) a participar da pesquisa e como será aplicado o TCLE. Descrever qual é a data limite para seleção dos participantes da pesquisa? **ANÁLISE:** No projeto de pesquisa, item 8.2 Seleção dos Participantes, visando atender a pendência acima, foi acrescido o seguinte texto: "Os pacientes

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 75.083-515

UF: GO

Município: ANAPOLIS

Telefone: (62)3310-6736

Fax: (62)3310-6636

E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 4.296.707

portadores de sequelas pulmonares de COVID – 19 e de doenças pulmonares tais como DPOC, Asma, Bronquite, Enfisema, Bronquiectasias e Fibroses Pulmonares, destes dois hospitais serão convidados a participarem do estudo pelo médico responsável por eles, no momento da alta hospitalar, de acordo com a ciência do Diretor Clínico do respectivo hospital. Os pacientes que procurarem o Programa de Reabilitação Pulmonar no Laboratório de Reabilitação Pulmonar do Centro Universitário de Anápolis – UnEVANGÉLICA, receberão todas as informações sobre o projeto. Aqueles participantes que demonstrarem o interesse em participar do estudo, será apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE. Como o projeto de pesquisa terá a duração de dois anos, serão envolvidos pacientes no estudo até o mês de fevereiro de 2022, de acordo com o cronograma apresentado no item 15 do projeto." PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 07: De acordo com os pesquisadores "Serão recrutados pacientes que procurarem atendimento nos serviços de saúde municipais e estaduais de saúde e Pneumologia na cidade de Anápolis, interior do estado de Goiás, sendo considerados elegíveis pacientes com diagnóstico de doenças pulmonares crônicas e como sequelas de COVID - 19 de acordo com os critérios da SBPT". E, portanto, os pesquisadores deverão esclarecer porque serão coletados dados do prontuário do Hospital Evangélico Goiano, pois a Declaração da Instituição Coparticipante foi assinada pelo Diretor do Hospital Evangélico Goiano. ANÁLISE: No Projeto de Pesquisa, item 8.2 Seleção dos Participantes, página 15, foi feita uma alteração substituindo a expressão "serviços de saúde municipais e estaduais de saúde e Pneumologia" foi retirada e substituída pela expressão "no Hospital Estadual de Urgências de Anápolis Dr. Henrique Santillo – HUANA e no Hospital Evangélico Goiano". Onde o diretor administrativo Stanley James Fanstone Pina assinou a coparticipante. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 08: Considerando ainda que os pesquisadores irão recrutar pacientes que procurarem atendimento nos serviços de saúde municipais e estaduais de saúde e pneumologia na cidade de Anápolis, Goiás, os pesquisadores deverão apresentar a declaração da instituição co-participante da secretaria municipal de saúde e secretaria estadual de saúde. ANÁLISE: No Projeto de Pesquisa, item 8.2 Seleção dos Participantes, página 15, foi feita uma alteração substituindo a expressão "serviços de saúde municipais e estaduais de saúde e Pneumologia" pela expressão "no Hospital Estadual de Urgências de Anápolis Dr. Henrique Santillo – HUANA e no Hospital Evangélico Goiano". Foi retirado os serviços de saúde municipal e estadual. Todas as adequações sugeridas foram realizadas no TCLE. PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 75.083-515

UF: GO

Município: ANAPOLIS

Telefone: (62)3310-6736

Fax: (62)3310-6636

E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 4.296.707

PENDÊNCIA 09: Informar nos telefones de contatos com os pesquisadores como realizar ligações a cobrar (ou sem ônus aos participantes). ANÁLISE: Conforme recomendação, foram acrescidas no TCLE as expressões: podendo utilizar ligações telefônicas a cobrar. PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos ao pesquisador responsável o envio do RELATÓRIO FINAL a este CEP, via Plataforma Brasil, conforme cronograma de execução apresentado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1582957.pdf	15/09/2020 19:10:12		Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO_corrigido.docx	15/09/2020 19:08:53	Luis Vicente Franco de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.docx	15/09/2020 19:07:45	Luis Vicente Franco de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento.docx	15/09/2020 19:06:53	Luis Vicente Franco de Oliveira	Aceito
Outros	respostas_pendencias.pdf	22/07/2020 15:36:45	Luis Vicente Franco de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	relatorios.pdf	22/07/2020 15:35:37	Luis Vicente Franco de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	22/07/2020 15:31:28	Luis Vicente Franco de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	22/07/2020 15:29:48	Luis Vicente Franco de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	fr_pdf.pdf	30/06/2020 16:04:43	Luis Vicente Franco de Oliveira	Aceito
Declaração de concordância	declaracao_pdf.pdf	29/06/2020 17:04:49	Luis Vicente Franco de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 75.083-515

UF: GO

Município: ANAPOLIS

Telefone: (62)3310-6736

Fax: (62)3310-6636

E-mail: cep@unievangelica.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
ANÁPOLIS - UNIEVANGÉLICA



Continuação do Parecer: 4.296.707

Não

Profa. Dra. Constanza Thaise X. Silva

ANAPOLIS, 24 de Setembro de 2020

Coordenadora CEP/UNIEVANGÉLICA

Assinado por:

Constanza Thaise Xavier Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 75.083-515

UF: GO

Município: ANAPOLIS

Telefone: (62)3310-6736

Fax: (62)3310-6636

E-mail: cep@unievangelica.edu.br

Anexo 2 - Registro no CLINICALTRIALS.GOV

28/07/2021 ClinicalTrials.gov PRS: View Protocol Section NCT04982042

ID: COVID-19 PULMONARY REHAB Post COVID-19 Pulmonary Rehabilitation Program NCT04982042

[ClinicalTrials.gov](#) [Contact ClinicalTrials.gov PRS](#)

Protocol Registration and Results System

Org: Unievangelica Admin: LOliveira

[Home](#) > [Record Summary](#) > Protocol Section

View Protocol Section

[Record Summary](#) [Preview](#) [Help](#) [Definitions](#)

Study Identification

Unique Protocol ID: COVID-19 PULMONARY REHAB

Brief Title: Post COVID-19 Pulmonary Rehabilitation Program (COVID19REHAB)

Official Title: Outpatient and Home Pulmonary Rehabilitation Program for Post COVID-19 Patients

Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: July 2021

Overall Status: Recruiting

Study Start: March 1, 2021 [Actual]

Primary Completion: December 30, 2021 [Anticipated]

Study Completion: July 30, 2022 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Centro Universitário de Anápolis

Responsible Party: Principal Investigator

Investigator: Luis Vicente Franco de Oliveira [loliveira]

Official Title: Principal investigator

Affiliation: Centro Universitário de Anápolis

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 Approval Number: 4.296.707

Board Name: Research Ethics Committee - CEP

Board Affiliation: Evangelical University of Anápolis - UNIEVANGELICA

Phone: 0055 623310-6736 Email: cep@unievangelica.edu.br

Address:

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 75.083-515

Telefone: 005 62 3310-6736

City: ANAPOLIS

UF: Goiás - Brazil

Data Monitoring: Yes

FDA Regulated Intervention: No

Study Description

<https://register.clinicaltrials.gov/prs/app/template/EditProtocol.vm?epmode=View&listmode=Edit&uid=U0003U4X&ts=13&sid=S000B5SY&cx=kyn...> 1/6

Coronavirus-2019 disease (COVID-19) is a highly infectious respiratory disease that causes respiratory, physical and psychological dysfunction in patients.

With the increased understanding of the severity of COVID-19 and clinical evidence in accordance with the opinions of first-line clinical experts involved in the treatment of this epidemic, the investigators believe that the participation of patients with sequelae of COVID-19 in a Pulmonary Rehabilitation Program would be of utmost importance.

According to recent scientific recommendations for patients with sequelae of COVID-19, respiratory rehabilitation would alleviate symptoms of dyspnea, anxiety and depression and, eventually, improve physical functions and quality of life.

Therefore, it is essential to anticipate early rehabilitation after the acute phase of ARDS, in order to limit the severity of the effects of the ICU and promote rapid functional recovery. Physiotherapy will play a role in providing exercise, mobilization and rehabilitation interventions for survivors of critical illnesses associated with COVID-19, in order to enable a functional social return.

Detailed Description:

The investigators propose a clinical, prospective and consecutive study composed of participants with pulmonary sequelae of COVID-19 and pulmonary diseases such as COPD, Asthma, Bronchitis, Emphysema, Bronchiectasis and pulmonary fibrosis. Initially, all patients will undergo a physical assessment, pulmonary function tests and nutritional assessment, in addition to applying the modified dyspnea scale of the MMRC (Modified Medical Research Council) and the 6-minute walk test (6MWT), according to the standards recommended by the American Thoracic Society (ATS).

The proposed Outpatient and Home Pulmonary Rehabilitation Program is based on the Guidelines recommended by the Brazilian Society of Pulmonology (SBPT) and by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), with a minimum duration of 12 weeks, frequency of 3 weekly sessions, accompanied by health professionals in this field.

Patients who seek care at municipal and state health services in the city of Anápolis, (Goiás) will be recruited. Patients with clinically stabilized COVID - 19 sequelae will be considered eligible, and who agree to participate in the study, signing the Informed Consent .

The outpatient PRP consisted of a combination of aerobic and strengthening exercises, lasting 12 weeks, frequency 3 times a week. Each session will consist of active warm-up exercises, upper and lower limb strengthening, aerobic conditioning and stretching exercises. The warm-up phase consists of intercalated calisthenic exercises for different muscle groups, according to each patient's tolerance.

Conditions

Conditions: Covid19
COVID-19 Respiratory Infection
Lung Diseases
Respiratory Insufficiency

Anxiety Disorder; mixed with Depression (mild)

Keywords: COVID-19
Pulmonary Rehabilitation
Pulmonary Function
Respiratory Physiotherapy
Respiratory Insufficiency

Study Design

Study Type: Interventional
Primary Purpose: Treatment
Study Phase: N/A

Interventional Study Model: Parallel Assignment

To compare the effects of an Outpatient and Home Pulmonary Rehabilitation Program aimed at patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19 and with other chronic lung diseases on clinical symptoms, level of physical activity, functional status, quality of life, survival and in health maintenance costs by the government.

Number of Arms: 2

Masking: Single (Outcomes Assessor)

Only the outcome assessors will be blinded to the data due to the fact that we have a group of patients undergoing the Outpatient Rehabilitation Program and another group of patients undergoing the Home Rehabilitation Program with follow-up by Tele-Rehabilitation

Allocation: Non-Randomized
Enrollment: 40 [Anticipated]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
Experimental: Post COVID-19 Outpatient Pulmonary Rehabilitation Program The outpatient Pulmonary Rehabilitation Program will be carried out at the Pulmonary Rehabilitation Laboratory, consisting of a combination of aerobic and strengthening exercises, lasting 12 weeks, with a frequency of 3 times a week, always in the morning. Each session consists of active warm-up exercises, upper and lower limb strengthening, aerobic conditioning and stretching exercises. The warm-up phase consists of intercalated calisthenic exercises for different muscle groups, according to each patient's tolerance.	Pulmonary Rehabilitation The Pulmonary Rehabilitation Program consists of a combination of aerobic and strengthening exercises, lasting 12 weeks, with a frequency of 3 times a week, always in the morning. Each session consists of active warm-up exercises, upper and lower limb strengthening, aerobic conditioning and stretching exercises. The warm-up phase consists of intercalated calisthenic exercises for different muscle groups, according to each patient's tolerance.
Active Comparator: Post COVID-19 Home Pulmonary Rehabilitation Program The Home Pulmonary Rehabilitation Program will be carried out at the patients' homes, consisting of the same combination of aerobic and strengthening exercises,	Pulmonary Rehabilitation The Pulmonary Rehabilitation Program consists of a combination of aerobic and strengthening exercises, lasting 12 weeks, with a frequency of 3 times a week,

	the morning. Each session consists of active warm-up exercises, upper and lower limb strengthening, aerobic conditioning and stretching exercises. The warm-up phase consists of intercalated calisthenic exercises for different muscle groups, according to each patient's tolerance. Patients will be monitored weekly via whatsapp.	session consists of active warm-up exercises, upper and lower limb strengthening, aerobic conditioning and stretching exercises. The warm-up phase consists of intercalated calisthenic exercises for different muscle groups, according to each patient's tolerance.	
--	---	---	--

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Functional status after Pulmonary Rehabilitation Program (COVID-19REHAB)

Effects of an Ambulatory and Home Pulmonary Rehabilitation Program on levels of functional status assessed with the Medical Research Council (MRC) Scale in patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19.

[Time Frame: 12 weeks]

2. Exercise capacity after Pulmonary Rehabilitation Program (COVID-19REHAB)

Effects of an Ambulatory and Home Pulmonary Rehabilitation Program on exercise capacity assessed with the six minutes Walk Test (6MWT) in patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19.

[Time Frame: 12 weeks]

Secondary Outcome Measures:

3. Forced Vital Capacity after Pulmonary Rehabilitation Program (COVID-19REHAB)

Effects of an Ambulatory and Home Pulmonary Rehabilitation Program on the forced vital capacity (FVC) measured by spirometry in patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19.

[Time Frame: 12 weeks]

4. Forced Expiratory Volume in first second after Pulmonary Rehabilitation Program (COVID-19REHAB)

Effects of an Ambulatory and Home Pulmonary Rehabilitation Program on the forced expiratory volume in first second (FEV1) measured by spirometry in patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19.

[Time Frame: 12 weeks]

5. Inspiratory muscle strength after Pulmonary Rehabilitation Program (COVID-19REHAB)

Effects of an Ambulatory and Home Pulmonary Rehabilitation Program on the inspiratory muscles strength measured by vacuometry in patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19.

[Time Frame: 12 weeks]

6. Peripheral muscle strength after Pulmonary Rehabilitation Program (COVID-19REHAB)

Effects of an Ambulatory and Home Pulmonary Rehabilitation Program on the peripheral muscle strength measured by Hand Grip Dynamometer in patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19.

[Time Frame: 12 weeks]

7. Levels of anxiety and depression after Pulmonary Rehabilitation Program (COVID-19REHAB)

Anxiety and depression levels measured by the Hospital Anxiety and Depression scale in patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19.

[Time Frame: 12 weeks]

8. Quality of Life after Pulmonary Rehabilitation Program (COVID-19REHAB)

Effects of an Ambulatory and Home Pulmonary Rehabilitation Program on the Quality of Life levels measured by Medical Outcomes Study/SF-36 Questionnaire in patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19.

[Time Frame: 12 weeks]

9. Health costs after COVID - 19.

Effects of an Ambulatory and Home Pulmonary Rehabilitation Program on healthcare costs verified through the financial expenses of patients with pulmonary sequelae resulting from COVID-19.

[Time Frame: 36 weeks]

Eligibility

Minimum Age: 16 Years

Maximum Age:

Sex: All

Gender Based: No

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria:

Inclusion Criteria:

- Patients with a diagnosis of pulmonary sequelae post COVID-19
- Patients clinically stabilized
- Who agreed to participate in the clinical study, signing the informed consent form, will be considered eligible.

Exclusion Criteria:

- Hospitalized patients
- Patients who present clinical instability
- Patients who do not commit to adhering to the Pulmonary Rehabilitation Program

Contacts/Locations

Central Contact Person: Luis LV Oliveira, PhD

Telephone: 0055 62 999052309

Email: oliveira.lv@gmail.com

Central Contact Backup: Luis VF Oliveira, PhD

Telephone: 0055 62 999052309

Email: luis.oliveira@unievangelica.edu.br

Study Officials: Luis VF Oliveira, PhD

Study Principal Investigator

Evangelical University of Goiás - UNIEVANGELICA

▼Locations:

Brazil

Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Recruiting

Contact: Luis VF Oliveira, PhD +55 62 33106600 Ext. 6717
oliveira.lvf@gmail.com

IPD Sharing Statement

Plan to Share IPD: Yes

Clinical and demographic data of patients involved in this study will be made available to other researchers as requested.

Supporting Information: Study Protocol
Statistical Analysis Plan (SAP)
Informed Consent Form (ICF)
Clinical Study Report (CSR)

Time Frame:
After 02 years

Access Criteria:
The clinical and demographic data of the patients involved in this study will be made available to other researchers as requested after the end of the study and for an indefinite period.

URL: <https://www4.unievangelica.edu.br/ppg/movimento-humano-e-reabilitacao/laboratorios>

References

▼ Citations:

Links: URL: <https://www4.unievangelica.edu.br/ppg/movimento-humano-e-reabilitacao/laboratorios>
Description: This is the link to the Pulmonary Rehabilitation Laboratory where this clinical study will be developed.

Available IPD/Information:

[Record Summary](#)