

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

André Ribeiro de Paula

**IMPACTO DA COVID LONGA NA CAPACIDADE FUNCIONAL E NA QUALIDADE DE
VIDA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

Belo Horizonte

2024

André Ribeiro de Paula

**IMPACTO DA COVID LONGA NA CAPACIDADE FUNCIONAL E NA QUALIDADE DE
VIDA: UM ESTUDO CASO CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Fonseca Lemos de Oliveira.

Coorientadora: Dra. Carolina Coimbra Marinho

Belo Horizonte

2024

P324i Paula, André Ribeiro de
2024 Impacto da COVID Longa na Capacidade Funcional e na Qualidade de Vida: Um Estudo Caso-Controlle. [manuscrito] / André Ribeiro de Paula – 2024.
97 f.: il.

Orientador: Luciano Fonseca Lemos de Oliveira
Coorientadora: Carolina Coimbra Marinho

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Bibliografia: f. 66-76

1. COVID-19 (Doença) – Teses. 2. Qualidade de vida – Teses. 3. Dispneia – Teses. 4. Terapia Ocupacional – Teses. I. Oliveira, Luciano Fonseca Lemos de II. Marinho, Carolina Coimbra. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. IV. Título.

CDU: 616-036.21

Ficha catalográfica elaborada pelo bibliotecário Antônio Afonso Pereira Júnior, CRB 6: nº 2637, da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO ANDRÉ RIBEIRO DE PAULA

Realizou-se, no dia 26 de agosto de 2024, às 09:00 horas, pelo link: <https://meet.google.com/fqu-wcqn-egw>, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Impacto da COVID Longa na Capacidade Funcional e na Qualidade de Vida: Um Estudo Caso-Controlle*, apresentada por ANDRÉ RIBEIRO DE PAULA, número de registro 2021705603, graduado no curso de FISIOTERAPIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira - Orientador (Universidade Federal do Triângulo Mineiro), Prof(a). Carolina Coimbra Marinho (Universidade Federal de Minas Gerais), Prof(a). Fernanda de Cordoba Lanza (Universidade Federal de Minas Gerais), Prof(a). Eduardo Elias Vieira de Carvalho (Universidade Federal do Triângulo Mineiro).

A Comissão considerou a dissertação:

☒ Aprovada

☐ Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 26 de agosto de 2024.

Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira (Doutor)

Documento assinado digitalmente
gov.br LUCIANO FONSECA LEMOS DE OLIVEIRA
Data: 26/08/2024 12:01:49-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof(a). Carolina Coimbra Marinho (Doutora)

Documento assinado digitalmente
gov.br CAROLINA COIMBRA MARINHO
Data: 26/08/2024 12:03:05-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof(a). Fernanda de Cordoba Lanza (Doutora)

Documento assinado digitalmente
gov.br FERNANDA DE CORDOBA LANZA
Data: 28/08/2024 15:27:27-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof(a). Eduardo Elias Vieira de Carvalho (Doutor)

Documento assinado digitalmente
gov.br EDUARDO ELIAS VIEIRA DE CARVALHO
Data: 30/08/2024 11:46:28-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Dedico este trabalho a Deus, aos meus familiares, em especial minha vó Geni.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, de todo o coração, por cada oportunidade concedida ao longo desta jornada, pela força nos momentos difíceis e pela sabedoria nas decisões.

Ao Prof. Luciano, minha profunda gratidão por sua orientação, apoio e dedicação. Sua expertise, paciência e constante incentivo foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço por cada orientação cuidadosa e humanizada, pelas críticas construtivas e pela disponibilidade em compartilhar seu conhecimento. Seus conselhos não só aprimoraram minha pesquisa, mas também me ajudaram a crescer como pessoa e profissionalmente.

À Prof.^a Dra. Carolina Marinho por ter me recebido de braços abertos no Ambulatório pós-COVID.

À Prof.^a Dra. Danielle Gomes Pereira, pela confiança concedida nos processos de melhoria do LabCare, pela oportunidade de aprendizado e pelo compartilhamento da NIRS.

À Prof.^a Dra. Fernanda Lanza, pela oportunidade de amadurecimento, pelas oportunidades em congressos e nos projetos de extensão e pesquisa.

Ao meu namorado Devair, por todo o apoio, por compreender as ausências e os momentos em que precisei me dedicar intensamente aos estudos. Sua presença ao meu lado foi fundamental para que eu pudesse enfrentar os desafios e superar as dificuldades que surgiram durante este percurso. Obrigado por ser meu alicerce nos diversos momentos.

À Mariana, minha dupla de mestrado, obrigado por tudo! Agradeço pela amizade, pela capacidade de enfrentar juntos os momentos difíceis e por me ajudar tanto na carreira acadêmica.

Às alunas de iniciação científica Aleteia, Caroline, Manuela e Letícia, pela dedicação, entusiasmo e compromisso nas coletas, análises e apresentações em congressos. Vocês foram essenciais para a conclusão dessa pesquisa.

À Dra. Deborah, por me acompanhar nessa trajetória, principalmente no cardiopulmonar e pelos ensinamentos no concedidos no HC.

Ao Fábio, pelos ensinamentos no laboratório e pelas experiências em suas viagens.

À Fabiane, agradeço pelo suporte com os pacientes.

Aos colegas do Time Cardio, por compartilharem suas experiências, dificuldades e conquistas, criando um ambiente colaborativo e de crescimento mútuo. Em especial ao Mariana, Rafael, Thayrine, Enrico, Igor e Fábio, por toda a amizade.

À Patrícia, por todo o ensinamento sobre a NIRS, por cada momento de discussão e até mesmo pelos momentos de descontração, que foram essenciais para que eu mantivesse a motivação e seguisse em frente.

À Renata, pelas discussões, pelo suporte no laboratório e pelos momentos de preocupação com a minha saúde mental, além de trazer leveza e alegria aos dias intensos e desafiadores.

Às agências de fomento, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Por fim, agradeço aos meus familiares, amigos e a cada pessoa que contribuiu direta ou indiretamente. O apoio incondicional e a compreensão de todos foram essenciais para que eu pudesse me dedicar plenamente a esta jornada acadêmica.

Muito obrigado!

RESUMO

Introdução: A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi identificada pela primeira vez em Wuhan, China, no final de 2019 e rapidamente se espalhou pelo mundo, causando uma pandemia global. Embora a maioria dos pacientes se recupere da fase aguda, um número significativo continua a apresentar sintomas persistentes, conhecidos como COVID longa. Este estudo visa avaliar as diferenças nas respostas ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP) entre pacientes com e sem dispneia, 38 meses após a infecção inicial por COVID-19. **Métodos:** Foi realizado um estudo clínico transversal do tipo caso-controle, envolvendo indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, que foram hospitalizados por mais de 24 horas devido à COVID-19. Os participantes foram divididos em dois grupos: com dispneia e sem dispneia, com base na Escala de Dispneia Modificada (mMRC). As avaliações incluíram exame clínico, avaliação da função pulmonar (manovacuometria e espirometria), teste de esforço cardiopulmonar (TECP), espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) e questionário de qualidade de vida (SF-36). **Resultados:** O grupo com dispneia apresentou VO_2 pico e % do VO_2 predito significativamente menores, além de menor potência pico e VE pico, em comparação ao grupo sem dispneia. Não houve diferenças significativas nas variáveis de função pulmonar entre os grupos. A saturação tecidual de oxigênio (StO_2) durante o exercício foi menor no grupo com dispneia. Além disso, a qualidade de vida, medida pelo questionário SF-36, foi inferior no grupo com dispneia, especialmente nos domínios de capacidade funcional e estado geral de saúde. A análise de correlação revelou uma relação significativa entre o índice cronotrópico e a % do VO_2 previsto, destacando a importância da competência cronotrópica na capacidade funcional desses pacientes. Variáveis respiratórias, como a pressão expiratória máxima ($\text{PE}_{\text{máx}}$) e a % da $\text{PE}_{\text{máx}}$ predita, correlacionaram-se positivamente com o VO_2 pico e a % do VO_2 predito. Além disso, o tempo para atingir a saturação mínima de oxigênio no tecido durante o exercício e o consumo de oxigênio muscular (VO_2 muscular) mostraram correlações positivas significativas com a % do VO_2 predito. **Conclusão:** Pacientes com dispneia persistente 38 meses após a infecção inicial por COVID-19 apresentam uma capacidade funcional reduzida, pior qualidade de vida e comprometimento na oxigenação muscular durante o exercício. Esses achados ressaltam a importância de estratégias de reabilitação focadas em melhorar as funções autonômica, cardiovascular, pulmonar e a capacidade aeróbica desses indivíduos.

Palavras-chave: COVID longa; capacidade funcional; dispneia; teste de esforço cardiopulmonar; NIRS; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, was first identified in Wuhan, China, in late 2019 and rapidly spread worldwide, causing a global pandemic. Although most patients recover from the acute phase, a significant number continue to experience persistent symptoms, known as long COVID. This study aims to assess differences in cardiopulmonary exercise testing (CPET) responses between patients with and without dyspnea, 38 months after initial COVID-19 infection. **Methods:** A cross-sectional case-control clinical study was conducted involving individuals of both sexes, aged over 18 years, who were hospitalized for more than 24 hours due to COVID-19. Participants were divided into two groups: with and without dyspnea, based on the Modified Dyspnea Scale (mMRC). Assessments included clinical examination, lung function assessment (manovacuometry and spirometry), cardiopulmonary exercise testing (CPET), near-infrared spectroscopy (NIRS), and quality of life questionnaire (SF-36). **Results:** The dyspnea group had significantly lower peak VO_2 and % predicted VO_2 , as well as lower peak power and peak VE, compared to the group without dyspnea. There were no significant differences in lung function variables between the groups. Tissue oxygen saturation (StO_2) during exercise was lower in the dyspnea group. In addition, quality of life, measured by the SF-36 questionnaire, was lower in the dyspnea group, especially in the functional capacity and general health status domains. Correlation analysis revealed a significant relationship between the chronotropic index and % predicted VO_2 , highlighting the importance of chronotropic competence in the functional capacity of these patients. Respiratory variables, such as maximum expiratory pressure (MEP) and % predicted MEP, correlated positively with peak VO_2 and % predicted VO_2 . Furthermore, time to reach minimum tissue oxygen saturation during exercise and muscle oxygen consumption (muscle VO_2) showed significant positive correlations with % predicted VO_2 . **Conclusion:** Patients with persistent dyspnea 38 months after initial COVID-19 infection have reduced functional capacity, worse quality of life, and impaired muscle oxygenation during exercise. These findings highlight the importance of rehabilitation strategies focused on improving autonomic, cardiovascular, pulmonary functions, and aerobic capacity in these individuals.

Keywords: Long COVID; functional capacity; dyspnea; cardiopulmonary exercise testing; NIRS; quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tempestade de citocinas e sintomas relacionados à COVID-19.....	16
Figura 2 - Manovacúmetro analógico.....	29
Figura 3 - Espirometro KoKo® PFT Spirometry (Koko® Spirometer, Louisville, EUA) acoplado ao filtro KoKoMoe (modelo #810000).	30
Figura 4 – Indivíduo no teste de esforço cardiopulmonar.....	33
Figura 5 – Faixa com dispositivo NIRS para monitorização do indivíduo durante o TECP.....	34
Figura 6 - Dispositivo NIRS, porção inferior com visualização para os sensores.....	35
Figura 7 - Representação dos sensores da NIRS.....	35
Figura 8 - Representação de cálculo realizado sobre área sob a curva (AUC) desejada, hachurada em azul.....	36
Figura 9 - Representação da curva de monitorização da StO ₂	38
Figura 10 - Representação da curva de concentrações (vermelho: oxihemoglobina; azul: desoxihemoglobina; verde: hemoglobina total) e as marcações realizadas (pontos J, K, L, M e N).	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Clínicas dos Grupos.....	40
Tabela 2 - Variáveis do Teste de Esforço Cardiopulmonar.	41
Tabela 3 - Variáveis de função pulmonar em indivíduos COVID Longa.	42
Tabela 4 - Variáveis da NIRS em indivíduos COVID Longa.	43
Tabela 5 - Domínios de questionário de qualidade de vida SF-36.	44
Tabela 6 - Análise de associação das diferentes variáveis com o VO_2 pico.....	45
Tabela 7 - Análise de associação das diferentes variáveis com a % do VO_2 previsto...	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA

ATS: American Thoracic Society

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

CPET: Cardiopulmonary Exercise Test (Teste de Esforço Cardiopulmonar)

CVF: Capacidade Vital Forçada

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

FEF 25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF

GSD: Grupo Sem Dispneia

GCD: Grupo Com Dispneia

Hb: Hemoglobina

HHb: Desoxihemoglobina

HbO₂: Oxihemoglobina

IMC: Índice de Massa Corporal

IP-10: Proteína-10 Indutora de Interferon-gamma

IL: Interleucina

LA: Limiar Anaeróbio

mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (Escala de Dispneia Modificada)

NIRS: Near-Infrared Spectroscopy (Espectroscopia no Infravermelho Próximo)

OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope (Inclinação da Eficiência da Captação de Oxigênio)

PFE: Pico de Fluxo Expiratório

PE_{máx}: Pressão Expiratória Máxima

PI_{máx}: Pressão Inspiratória Máxima

RER: Quociente Respiratório (Respiratory Exchange Ratio)

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa)

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2)

SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SF-36: Short Form Health Survey 36 (Questionário de Saúde de Forma Curta 36)

SpO₂: Saturação de Oxigênio no Sangue

StO₂: Saturação de Oxigênio no Tecido

TECP: Teste de Esforço Cardiopulmonar

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa

UPA: Unidade de Pronto Atendimento

UBS: Unidade Básica de Saúde

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VE: Ventilação Pulmonar

VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

VE/VCO₂ slope: Inclinação da Equivalência Ventilatória de Dióxido de Carbono

VO₂: Consumo de Oxigênio

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1.	Patogênese da COVID	14
2.2.	COVID longa	16
2.3.	Dispneia Inexplicada	18
2.4.	Redução da Capacidade Funcional e a COVID Longa	19
2.5.	Espectroscopia	21
3.	JUSTIFICATIVA	23
4.	OBJETIVOS	25
	Objetivo Geral	25
	Objetivos específicos	25
5.	MATERIAIS E MÉTODOS	26
	Delineamento geral do estudo	26
	CrITÉRIOS de inclusão	27
	CrITÉRIOS de exclusão	27
	Avaliações	27
6.	RESULTADOS	40
7.	DISCUSSÃO	48
	Aptidão cardiorrespiratória e o sistema cardiovascular	48
	Aptidão cardiorrespiratória e a função pulmonar	52
	Disfunção Muscular Esquelética e Oxigenação Tecidual	55
	Impacto da COVID Longa na Qualidade de Vida: Implicações Clínicas e Práticas	57
8.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	59
9.	CONCLUSÕES	61
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXOS	73
	APÊNDICES	83

1. INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, um novo vírus surgiu, identificado como causa de pneumonia nos habitantes de Wuhan, uma cidade na província de Hubei na China. Ele rapidamente se tornou um surto e ganhou destaque nas manchetes de todo o mundo (Emami *et al.*, 2020). No dia 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de Emergência em Saúde Pública de interesse internacional (Zhu *et al.*, 2020) devido ao crescimento exponencial de indivíduos infectados, apesar de medidas controle e isolamento social, (Chen *et al.*, 2020).

Tratava-se de um tipo de coronavírus nomeado de COVID-19 pela OMS e SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (Gorbalenya *et al.*, 2020). Em 2024, ele atingiu a marca 38.824.288 milhões de pessoas infectadas no Brasil (Brasil, 2024). Este vírus foi identificado após uma análise completa de genoma, descobrindo-se a sua linhagem beta-coronavírus 2b, um tipo de vírus RNA (Zhu *et al.*, 2020). Pertencente a uma família já conhecida por especialistas, é semelhante aos vírus que causaram a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) em 2002, e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 (Gorbalenya *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente através de contato com áreas contaminadas e de gotículas do portador sintomáticos ou assintomáticos (Pan *et al.*, 2020). O diagnóstico é clínico, baseado em sinais e sintomas, juntamente a exames laboratoriais: imunocromatografia (teste rápido de antígeno) para detecção de anticorpos, e biologia molecular (RT-PCR), que permite identificar a presença do material genético do vírus, sendo considerado padrão-ouro (Brasil, 2022; Xavier *et al.*, 2020).

Indivíduos acometidos pela doença, podem apresentar os seguintes sintomas na fase aguda: febre, tosse, dispneia, mialgia e fadiga (Paules *et al.*, 2020). No estudo de Hu, Sun (Hu *et al.*, 2020) foi observada incidência proporcional de febre em 85,6%, tosse em 65,7%, fadiga em 42,4% e dispneia 21,4%. A apresentação clínica após a infecção por SARS-CoV-2 pode variar de assintomática ou leve a grave, incluindo dificuldade respiratória extrema e podendo levar a falência múltipla dos órgãos (Cheng *et al.*, 2020). Quanto mais intensa a gravidade da doença, maior risco de mortalidade.

Além disso, a presença de comorbidades aumenta o risco de mortalidade. Algumas das comorbidades crônicas mais frequentemente observadas em pacientes com COVID-19 incluem hipertensão, doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes e doenças renais, embora essas não pareçam aumentar a probabilidade de contrair a doença (Sen *et al.*, 2023). Em uma análise da prevalência de comorbidades a diabetes foi de 7,7%, hipertensão 15,6% e doenças cardiovasculares 4,7% (Pan *et al.*, 2020). Já Emami, et al. (2020) observaram prevalências de comorbidades 0,83% para doença renal crônica (DRC), 7,87% para diabetes, 0,95% para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e 7,63% para tabagismo, com alta heterogeneidade entre os estudos incluídos ($I^2 = 90,19\%$, $p < 0,001$) (Emami *et al.*, 2020).

No contexto da apresentação clínica, grande parte dos indivíduos é acometida por inflamação pulmonar decorrente da infecção inicial, onde o vírus se prolifera no parênquima pulmonar. A resposta inicial do sistema imunológico envolve monócitos e macrófagos, levando a lesão tecidual colateral, vasodilatação, aumento da permeabilidade endotelial e recrutamento de leucócitos. Em situações complexas, a resposta inflamatória pode se amplificar, resultando em inflamação sistêmica e potencialmente levando a complicações fatais (Long *et al.*, 2020).

A evolução da doença pode ser descrita em três fases: fase aguda com sintomas respiratórios predominantes, fase pós-aguda relacionada à imobilização prolongada e disfunções respiratórias, cognitivas e emocionais, e a fase de COVID longa, caracterizada pela persistência de sintomas (Noureddine *et al.*, 2023; Sheng *et al.*, 2020). A COVID longa é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a persistência de sintomas por pelo menos três meses após a infecção inicial, que não podem ser explicados por outra condição diagnóstica e que geralmente impactam as atividades diárias (W.H.O., 2021)

Essas alterações podem causar repercussões funcionais significativas (Iannaccone *et al.*, 2020). Estudos de acompanhamento mostram que mais de um terço dos indivíduos relatam sintomas persistentes, como dispneia e fadiga, mesmo após a resolução do quadro agudo (Carfi *et al.*, 2020). Além disso, deficiências graves na função física em atividades diárias foram identificadas (Belli *et al.*, 2020), (Belli *et al.*, 2020)

Um estudo global sobre COVID-19 identificou uma ampla gama de 205 sintomas, com os participantes relatando, em média, 14 sintomas persistentes após

seis meses (Davis *et al.*, 2021). Essas complicações podem comprometer a capacidade funcional a longo prazo e impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes (Besnier *et al.*, 2022). Esses impactos tendem a se intensificar seis meses após o início dos sintomas (Tran *et al.*, 2022) com variação de intensidade ou reaparecendo ao longo do tempo (W.H.O., 2021).

Sobre a sintomatologia, a oscilação e falta de explicação do curso, leva aos indivíduos enfrentarem dificuldades para obter reconhecimento, suporte, avaliação médica e tratamento adequados para sua condição (Ziauddeen *et al.*, 2022).

De acordo com a literatura, alguns pacientes não recuperam totalmente sua saúde mesmo após um ano, necessitando de um período mais longo para retornar ao estado de saúde anterior à COVID-19 (Huang *et al.*, 2021).

Estudos adicionais são necessários para investigar o comprometimento funcional dessa população após um ano de infecção, pois a gravidade da doença pós-COVID tem sido largamente subestimada. Os pacientes enfrentam sintomas que afetam múltiplos sistemas por anos, causando um impacto significativo em suas vidas.

Com base no cenário atual, acreditamos que a avaliação global da função pulmonar, cardiológica e do metabolismo tecidual muscular pode revelar os fatores limitantes que interferem na capacidade funcional desses indivíduos. Informações fisiopatológicas, comparadas entre grupos com e sem sintomatologia, podem contribuir para um novo olhar no manejo clínico, reabilitação e qualidade de vida dos pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Patogênese da COVID

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita positiva envolto por um envelope composto por quatro proteínas estruturais – proteínas spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) (Senapati *et al.*, 2021). A proteína S é crucial para a ligação, fusão e entrada do vírus na célula hospedeira (Stilhan *et al.*, 2020). Quando o coronavírus atinge o sistema respiratório, a entrada nas células hospedeiras ocorre por meio da interação entre a proteína S na superfície viral e as moléculas da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (Xu *et al.*, 2020). A

virulência do SARS-CoV-2 e a patogênese da COVID-19 são significativamente influenciadas pela ECA2 (Senapati *et al.*, 2021).

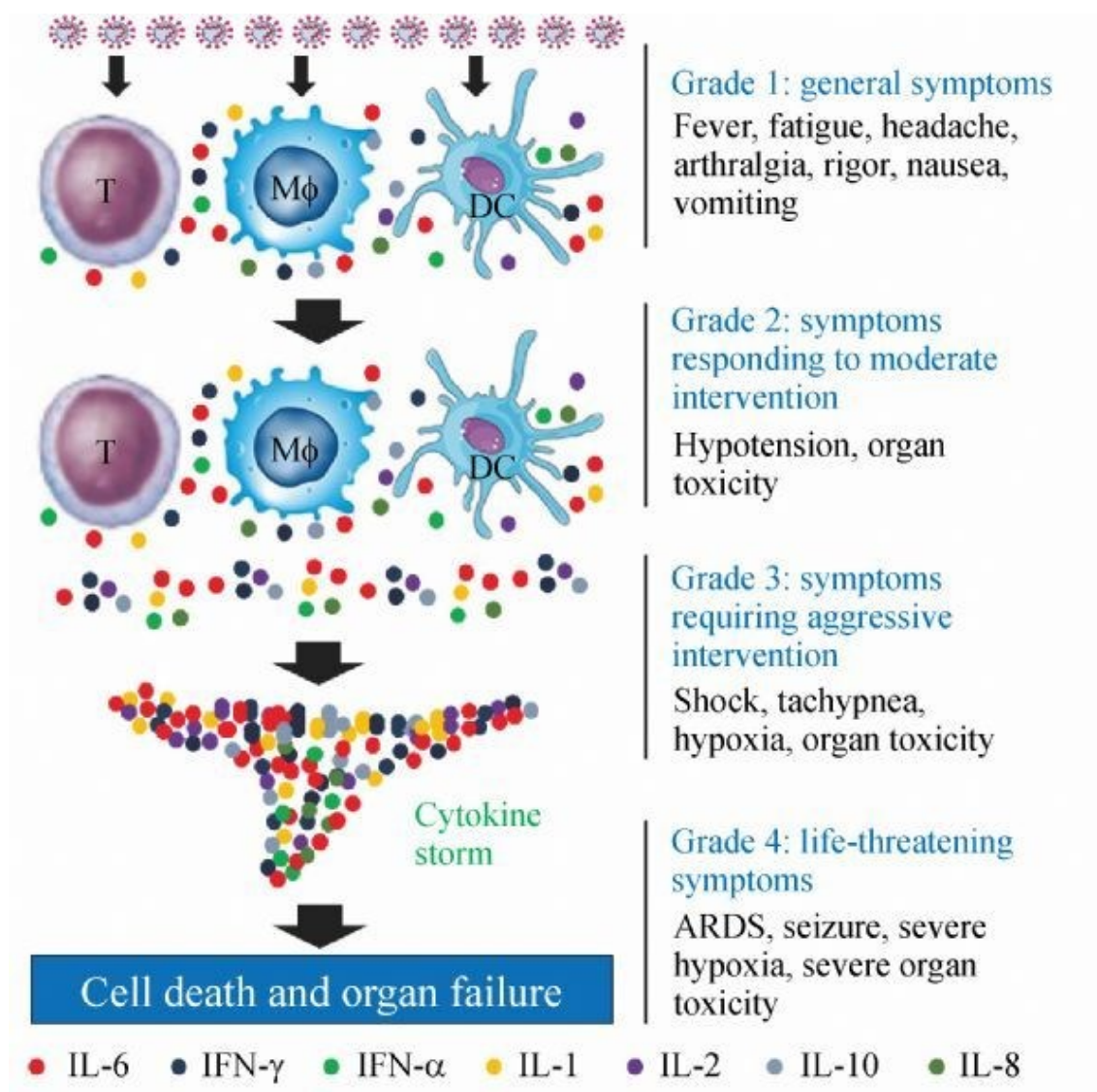
Como resposta ao vírus, há liberação de citocinas para recrutamento de células de defesa (Besson *et al.*, 2023). Em pacientes hospitalizados, foram observados níveis elevados de diversas citocinas com repercussões sistêmicas, conforme ilustrado na Figura 1. Entre as citocinas identificadas estão a IL-2 (Interleucina-2), IL-7 (Interleucina-7), IL-10 (Interleucina-10), G-CSF (fator estimulador de colônias granulocitárias) e IP-10 (proteína-10 indutora de interferon-gamma). Além dessas, também foram detectadas a MCP-1 (proteína de quimioatração de monócitos-1), MIP-1 α (proteína inflamatória de macrófagos 1 alfa), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Besson *et al.*, 2023; Huang *et al.*, 2021; Zhou, F. *et al.*, 2020). Essa tempestade de citocinas, pode levar à remodelação de vasos, aumento da capacitância venosa e diminuição da pré-carga cardíaca com impacto severo sobre a hemodinâmica (Sen *et al.*, 2023).

Devido às condições clínicas variáveis, a doença possui um caráter complexo (Azkur *et al.*, 2020). As concentrações de citocinas pró-inflamatórias, citocinas anti-inflamatórias e quimiocinas apresentaram uma diminuição gradual ao longo do tempo, até 12 meses após a infecção (Huang *et al.*, 2021). Apesar dessa redução, a inflamação e a produção de citocinas pró-inflamatórias deixaram rastros sobre a função mitocondrial anormal e o estresse oxidativo (Koleničová *et al.*, 2023).

Essas alterações celulares, incluindo uma resposta imune inata intensa com a produção de citocinas inflamatórias, reativação de patógenos, mudanças no microbioma do hospedeiro e o desenvolvimento da síndrome de ativação dos mastócitos podem desempenhar um papel importante nos sintomas da COVID longa (Koleničová *et al.*, 2023). Em resumo, a complexidade da patogênese da COVID-19 é influenciada pela interação do SARS-CoV-2 com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), levando a uma tempestade de citocinas e inflamação sistêmica. Essa resposta inflamatória intensa pode resultar em alterações celulares duradouras, como disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Essas modificações, associadas à reativação de patógenos e mudanças no microbioma do hospedeiro, são fatores críticos que podem contribuir para o desenvolvimento dos sintomas persistentes observados em pacientes com COVID longa. Na próxima seção,

exploraremos em maior detalhe os mecanismos e impactos da COVID longa, destacando os desafios e as implicações para a saúde a longo prazo.

Figura 1 - Tempestade de citocinas e sintomas relacionados à COVID-19.



Fonte: Adaptado de (Zhou, G. *et al.*, 2020).

2.2. COVID longa

A COVID longa é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a persistência ou desenvolvimento de sintomas relacionados à COVID-19, que se manifestam em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, três meses após o início da doença. Os sintomas persistem por pelo

menos dois meses, não são atribuíveis a outra condição diagnóstica e geralmente impactam as atividades diárias (W.H.O., 2021).

A terminologia utilizada para descrever sintomas prolongados após a COVID-19 tem sido confusa e carece de padronização. Termos como “COVID-19 longa”, “COVID-19 pós-aguda”, “sintomas persistentes de COVID-19”, “COVID-19 crônica”, “manifestações pós-COVID-19”, “efeitos de COVID-19 de longo prazo”, “síndrome pós-COVID-19”, “sequelas de longo prazo” ou “*long-haulers*” são frequentemente utilizados como sinônimos. Recentemente, os termos “sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2”, “PASC” (derivado do inglês *post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*) e “COVID longa”, têm sido adequadamente empregados para denominar aqueles com sintomas persistentes a longo prazo, são: tem sido utilizada (Lopez-Leon *et al.*, 2021).

Estudos que investigam a COVID longa têm gerado resultados variados devido às diferentes definições de caso, contextos populacionais e métodos de apuração utilizados (Ayoubkhani *et al.*, 2021). No entanto, é sabido que a prevalência de COVID longa é maior em indivíduos infectados pela variante original do vírus em comparação com as variantes Alpha, Delta ou Ômicron (Sen *et al.*, 2023). Fatores como sexo feminino, diabetes, obesidade foram identificados como possíveis fatores de risco para a COVID Longa (Notarte *et al.*, 2022). Além disso, a COVID longa pode ocorrer independentemente da gravidade da infecção durante a fase aguda do paciente (Fernández-De-Las-Peñas *et al.*, 2022; Nehme *et al.*, 2021; Petersen *et al.*, 2021).

Uma ampla variedade de sintomas é relatada em casos de COVID longa, incluindo exaustão, falta de ar, dores musculares, disfunção cognitiva, dor de cabeça, palpitações, tontura e sensação de aperto ou peso no peito como os mais comuns (Ziauddeen *et al.*, 2022). Cerca de 85% dos pacientes ainda relatam sintomas mesmo após um ano da fase aguda (Tran *et al.*, 2022). Esses sintomas podem estar presente desde a fase aguda da doença ou surgir meses após o início (Nice, 2023). Os sintomas mais frequentes após o 6º mês são fadiga, mal-estar pós-esforço e disfunção cognitiva (Davis *et al.*, 2021). Em alguns indivíduos, a COVID longa apresenta padrão flutuante, com períodos de recidiva e remissão (Ziauddeen *et al.*, 2022).

O perfil e cronograma da COVID longa permanecem incertos (Davis *et al.*, 2021), assim como a compreensão dos mecanismos subjacentes, que ainda é

limitada (Ziauddeen *et al.*, 2022). O entendimento atual das bases fisiopatológicas continua em desenvolvimento.(Sen *et al.*, 2023).

Possíveis mecanismos podem explicar os sintomas prolongados incluem disfunções autonômicas, imunológicas, endoteliais e de hipercoagulação (Sen *et al.*, 2023). Esses variados mecanismos afetam diversos sistemas orgânicos, influenciando significativamente o funcionamento e a capacidade de trabalho dos indivíduos (Davis *et al.*, 2021).

Muitos sintomas da COVID longa são inespecíficos, o que dificulta a determinação se são distintos ou adicionais aos causados por doenças concomitantes, comorbidades ou envelhecimento (Tran *et al.*, 2022).

Embora complicações a longo prazo e sintomas persistentes ocorram, a natureza e a duração desses sintomas ainda não estão completamente definidas (Tran *et al.*, 2022). Isso representa um desafio significativo de saúde pública (Sen *et al.*, 2023).

2.3. Dispneia Inexplicada

A dispneia aos esforços é um dos sintomas mais frequentes na COVID longa (Spiesshoefer *et al.*, 2024), mesmo quando as funções cardíaca e pulmonar estão dentro da normalidade, independente do uso de ventilação mecânica (Spiesshoefer *et al.*, 2024). Isso leva a vários mecanismos hipotéticos para a dispneia na COVID longa (Sen *et al.*, 2023).

A *American Thoracic Society* (ATS) e a *European Respiratory Society* (ERS) recomendam o uso da espirometria como parte dos testes em pacientes com dispneia (Ortiz-Ortigosa *et al.*, 2024). No entanto nos testes de função pulmonar, não há alterações nas variáveis espirométricas em grande parte da população com COVID longa (Lee *et al.*, 2022). Em uma coorte longitudinal de Huang e colaboradores (Huang *et al.*, 2021), que acompanhou pacientes por 12 meses após a infecção, o aspecto radiológico se recuperou gradualmente durante o acompanhamento ($p < 0,05$), e os valores espirométricos e volumes pulmonares estavam dentro dos limites normais (Huang *et al.*). Sabe-se que tais sequelas pulmonares, tendem a melhorar a longo do tempo (Lee *et al.*, 2022). Já na força muscular respiratória, estudos demonstram que a fraqueza muscular está relacionada com a percepção de dispneia (Spiesshoefer *et al.*, 2024).

Diferentemente dos valores espirométricos, a força muscular respiratória parece não ter uma recuperação natural (Lee *et al.*, 2022; Spiesshoefer *et al.*, 2024).

Outro potencial mecanismo fisiopatológico da dispneia na COVID longa é a disfunção endotelial e as anormalidades vasculares pulmonares, que poderiam favorecer uma menor relação da ventilação-perfusão e consequentemente uma menor eficiência ventilatória (Durstensfeld *et al.*, 2022; Sen *et al.*, 2023). Em pacientes pós COVID-19, a prevalência da ineficiência ventilatória até 3 meses após a alta hospitalar pode variar entre 15 e 32% (Motiejunaite *et al.*, 2021; Rinaldo *et al.*, 2021), e permanecer em torno de 10 a 29%, posteriormente (Aparisi *et al.*, 2021; Dorelli *et al.*, 2021; Motiejunaite *et al.*, 2021; Rinaldo *et al.*, 2021). Essa ineficiência ventilatória nem sempre está relacionada a uma menor reserva ventilatória pulmonar (Neder *et al.*, 2019); entretanto, pacientes COVID longa frequentemente apresentam uma reserva pulmonar limitada, o que significa que seus pulmões não conseguem aumentar a ventilação de forma eficaz durante o esforço físico, contribuindo para a sensação de dispneia. Essa redução pode estar associada a danos estruturais e inflamatórios nos pulmões causados pelo vírus (Skjørten *et al.*, 2021).

Por fim, o padrão respiratório disfuncional é outro mecanismo significativo, onde pacientes exibem uma ventilação errática com variações amplas e irregulares do volume corrente (VT) e da frequência respiratória (FR) durante o exercício. Estudo realizado por Frésard *et al.* (2022) identificou que aproximadamente um terço dos pacientes com COVID longa apresentavam respiração disfuncional, muitas vezes sem hiperventilação, caracterizada por mudanças rápidas e caóticas no VT e FR, que podem contribuir significativamente para a sensação de dispneia persistente. Esses mecanismos ilustram a complexidade da dispneia em COVID longa e destacam a necessidade de abordagens específicas para o diagnóstico e tratamento dessas condições respiratórias (Fresard *et al.*, 2022).

2.4. Redução da Capacidade Funcional e a COVID Longa

A redução da aptidão cardiorrespiratória ou da capacidade funcional está associada a um alto risco de doenças cardiovasculares (Ross *et al.*, 2016). Uma forma de avaliação do nível de aptidão cardiorrespiratória é por meio dos equivalentes metabólicos (METs), onde 1 MET corresponde 3,5 mL/Kg/min de consumo de oxigênio (VO₂) (Franklin *et al.*, 2022). Durante o exercício físico, com o aumento da carga de trabalho, diversas respostas agudas ocorrem nos pulmões,

coração e músculo esquelético, coordenadas pelo sistema nervoso autônomo, para aumentar o VO_2 e consequentemente a produção de adenosina trifosfato (ATP) necessária para atender à demanda de trabalho imposta ao indivíduo. Dessa forma, o maior consumo de oxigênio (ou METs) durante um teste de esforço incremental é denominado VO_2 pico ou máximo e representa a aptidão cardiorrespiratória do indivíduo.

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é o método de avaliação do desempenho cardiorrespiratório considerado padrão ouro dentre os testes que se propõem a avaliar a capacidade funcional e aeróbica, por possibilitar a análise da resposta ao exercício, associando variáveis metabólicas, respiratórias e cardíacas em diferentes intensidades de exercício, gerando informações que possibilitam o diagnóstico, prognóstico e a prescrição de intervenções clínicas e reabilitação (Herdy *et al.*, 2016; Pereira *et al.*, 2012). A realização do teste ocorre de forma não invasiva, em esteira rolante ou cicloergômetro, utilizando protocolo incremental de intensidade gradativa até atingir a exaustão ou interrupção por sinais e sintomas incompatíveis ao exercício. Simultaneamente, são analisados o eletrocardiograma, variáveis hemodinâmicas e a mensuração de gases ventilados (Durstensfeld *et al.*, 2022). O consumo de oxigênio (VO_2), é avaliado através do ar inspirado, respiração a respiração, durante o exercício e o maior valor atingido durante o teste é definido como consumo pico de oxigênio (VO_2 pico).

Usando tal medida de avaliação cardiorrespiratória pós-COVID, uma meta-análise de nove estudos, incluindo 464 indivíduos com sintomas de COVID longa e 359 sem sintomas que completaram o TECP, revelou que o VO_2 pico foi 4,9 mL/kg/min menor naqueles com sintomas de COVID longa em comparação com aqueles sem sintomas (Durstensfeld *et al.*, 2022). Além disso, uma revisão narrativa recente observou que, em 22 dos 26 estudos que examinaram pacientes pós-COVID-19, a porcentagem do VO_2 predito (% VO_2 predito) foi menor do que 90% do previsto (Schwendinger *et al.*, 2023). Não parece haver alteração no VO_2 pico dos pacientes do acompanhamento de médio para longo prazo. Os autores acreditam que essa redução da % VO_2 predito pode estar relacionada à inatividade durante a internação hospitalar (Mitchell *et al.*, 2019; Spaak *et al.*, 2005), sequelas diretamente relacionadas à COVID-19 (Hirschenberger *et al.*, 2021; Piotrowicz *et al.*, 2021), efeitos colaterais do tratamento medicamentoso (Baratto *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2021) e baixo VO_2 antes da infecção por COVID-19 (Schwendinger *et al.*, 2023).

A importância disso é que a aptidão cardiorrespiratória baixa está relacionada com uma maior mortalidade (Kokkinos *et al.*, 2022). Vale ressaltar ainda que ela é um importante preditor da saúde cardiovascular (Henriksson *et al.*, 2020). Independentemente de o VO_2 pico ser reduzido devido à infecção anterior por COVID-19 ou se pacientes com VO_2 pico mais baixo são mais propensos a uma progressão mais grave da doença, melhorar o VO_2 pico pode reduzir significativamente o risco de mortalidade por todas as causas, bem como o risco de desenvolver doenças não transmissíveis no futuro (Beyer *et al.*, 2023). Dessa forma, o entendimento dos mecanismos associados ao baixo VO_2 nesta população pode favorecer o manejo clínico desses pacientes, além de favorecer estratégias individuais de reabilitação.

Os possíveis mecanismos relacionados ao baixo VO_2 pico nos indivíduos com COVID longa incluem fatores cardiovasculares, pulmonares, periféricos e de controle autonômico (Schwendinger *et al.*, 2023). Do ponto de vista cardiovascular e autonômico, a incompetência cronotrópica (incapacidade do coração de aumentar a frequência cardíaca de acordo com a demanda) e a redução do volume sistólico podem contribuir para um débito cardíaco subnormal, especialmente nos primeiros meses após a infecção (Durstensfeld *et al.*, 2022).

Em relação ao pulmão, a capacidade de difusão pulmonar reduzida, medida pelo DLCO (capacidade de difusão do monóxido de carbono), pode indicar limitações vasculares pulmonares persistentes, mesmo em pacientes com função ventilatória aparentemente normal (Motiejunaite *et al.*, 2021). Outros mecanismos pulmonares foram mencionados na seção anterior para a possível hipótese para a dispneia inexplicada e também contribuem para redução da aptidão cardiorrespiratória (Schwendinger *et al.*, 2023). Por fim, em relação à periferia, fatores como massa muscular reduzida, força e perfusão muscular, disfunção mitocondrial e diferença arteriovenosa de oxigênio também podem contribuir para a baixa aptidão cardiorrespiratória (Skjærten *et al.*, 2021).

2.5. Espectroscopia

A espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS, do inglês *near infrared spectroscopy*), é uma técnica não invasiva de monitoramento do metabolismo muscular esquelético. Utilizando um dispositivo que emite luz próxima ao infravermelho colocado sobre a pele, os dados são transmitidos via receptor

bluetooth para armazenamento e processamento em um computador externo. A NIRS permite a avaliação contínua da oxigenação e da hemodinâmica tecidual e muscular, tanto em situações dinâmicas quanto em repouso, sendo amplamente utilizada em pesquisas e contextos clínicos (Jones *et al.*, 2016; Tseng *et al.*, 2021).

No espectro eletromagnético, a luz próxima ao infravermelho, com comprimento de onda entre 780 a 2500 nm, é capaz de ultrapassar a barreira da pele e ser absorvida por moléculas denominadas cromóforos, como a hemoglobina (Hb) e a mioglobina. A propagação da luz nos tecidos biológicos depende de suas diferentes características de absorção, dispersão e reflexão. Quando irradiada pela NIRS, a luz penetra a pele, o tecido subcutâneo e o músculo subjacente, sendo absorvida pelos cromóforos que variam sua absorção conforme o estado oxigenado ou desoxigenado (Gardner *et al.*, 2020; Jones *et al.*, 2016). Parte da luz emitida é refletida de volta à superfície da pele e capturada por detectores no dispositivo NIRS. A intensidade da luz refletida fornece informações sobre a concentração de oxihemoglobina (HbO_2) e desoxihemoglobina (HHb) nos tecidos, permitindo a avaliação da oxigenação e da perfusão tecidual. Essa técnica aproveita as propriedades específicas de absorção da luz dos cromóforos, possibilitando a análise contínua e não invasiva da função muscular e hemodinâmica exibida continuamente através do sinal captado por um receptor conectado a um laptop (Barstow, 2019).

As variáveis mensuradas diretamente pela NIRS são a oxihemoglobina (HbO_2), a desoxihemoglobina (HHb) e saturação tecidual periférica (StO_2). Além dessas variáveis, é possível estimar o consumo de oxigênio muscular (mVO_2), a taxa de reoxigenação e o tempo médio de recuperação da StO_2 . Essas variáveis, fornecem informações sobre a capacidade periférica de extrair e consumir oxigênio.

Dois estudos recentes utilizaram a NIRS para investigar pacientes com COVID longa, revelando achados significativos. O estudo de Schäfer *et al.* (2023) demonstrou que pacientes com COVID longa apresentam uma taxa de consumo de oxigênio tecidual alterada e uma reoxigenação mais lenta após a liberação do manguito, em comparação com pacientes com doenças cardiovasculares e controles saudáveis.

Essas alterações sugerem um comprometimento persistente da microcirculação e/ou disfunção mitocondrial em pacientes com COVID longa, o que

pode contribuir para os sintomas específicos dessa condição, como a redução da aptidão cardiovascular e fraqueza muscular (Schafer *et al.*, 2023).

O estudo de Appelman *et al.* (2024) explorou a fisiopatologia da fadiga pós-esforço em pacientes com COVID longa, mostrando que a capacidade de oxigenação muscular está associada a uma menor capacidade de exercício. Foi observada uma miopatia severa induzida pelo exercício e a acumulação de depósitos contendo amiloide nos músculos esqueléticos desses pacientes, agravando-se após a indução da fadiga pós-esforço (Appelman *et al.*, 2024). Esses achados indicam a relevância de monitorar a oxigenação e o metabolismo muscular em pacientes com COVID longa para entender e mitigar os impactos dessa condição.

3. JUSTIFICATIVA

A pandemia de COVID-19 trouxe desafios sem precedentes para a saúde global, não apenas pela alta transmissibilidade e letalidade do SARS-CoV-2, mas também pelas consequências de longo prazo que muitos sobreviventes enfrentam. A condição conhecida como COVID longa afeta um número significativo de indivíduos, comprometendo sua capacidade funcional e qualidade de vida devido a sintomas persistentes, como fadiga, dispneia e descondição físico.

A relevância de investigar a COVID longa se justifica pela elevada prevalência de sintomas persistentes, que afetam cerca de 10 a 30% dos pacientes recuperados da fase aguda, conforme relatado na literatura recente. Estes sintomas representam um impacto significativo na saúde pública, com implicações profundas para a funcionalidade e bem-estar dos indivíduos afetados. Estudos têm mostrado que as sequelas da COVID longa não se restringem ao sistema respiratório, mas também afetam o sistema cardiovascular, muscular esquelético e, consequentemente, a capacidade aeróbica global.

O impacto multidimensional da COVID longa na saúde dos pacientes ainda não é completamente compreendido, especialmente a longo prazo. Embora alguns estudos tenham explorado os efeitos a curto e médio prazo, há uma carência de dados robustos sobre as consequências 38 meses após a infecção inicial. O entendimento dos mecanismos subjacentes à redução da capacidade funcional, da função pulmonar e da qualidade de vida é essencial para desenvolver estratégias de reabilitação eficazes e personalizadas.

Este estudo foca especificamente em indivíduos que apresentam dispneia persistente, um dos sintomas mais debilitantes da COVID longa. A escolha desta população é estratégica, dado que a dispneia está frequentemente associada a uma menor capacidade funcional, pior qualidade de vida e maior risco de complicações futuras. Analisar esta coorte oferece insights valiosos que podem ser aplicados no desenvolvimento de protocolos clínicos e terapêuticos mais eficazes.

A utilização do teste de esforço cardiopulmonar (TECP), combinado com a análise da oxigenação muscular por espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) e a avaliação da qualidade de vida pelo questionário SF-36, proporciona uma avaliação abrangente das condições fisiológicas e funcionais dos pacientes. Estes métodos permitem uma análise detalhada dos fatores que influenciam a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com COVID longa, oferecendo dados de alta relevância clínica.

Ao focar nos mecanismos fisiológicos que contribuem para a redução da capacidade funcional e na avaliação da qualidade de vida, este estudo se propõe a preencher lacunas importantes na literatura atual. Os resultados esperados podem não apenas ajudar a esclarecer os fatores que perpetuam os sintomas de COVID longa, mas também fornece uma base sólida para a elaboração de estratégias de reabilitação personalizadas, que visem a recuperação integral da capacidade funcional e o bem-estar dos pacientes afetados.

Em resumo, a justificativa deste estudo se apoia na urgência de entender e mitigar os efeitos a longo prazo da COVID. Ao investigar de forma detalhada a relação entre a dispneia persistente e a capacidade funcional reduzida, este estudo tem o potencial de influenciar diretamente a prática clínica, orientando intervenções que possam melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com COVID longa.

4. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar as diferenças nas respostas ao teste de esforço cardiopulmonar (TECP) entre pacientes com e sem dispneia, 38 meses após a recuperação da COVID-19.

Objetivos específicos

- Avaliar e comparar a capacidade funcional, medida pelo VO_2 pico, entre pacientes com e sem dispneia 38 meses após a infecção por COVID-19;
- Examinar as variáveis de função pulmonar em pacientes com e sem dispneia;
- Analisar as diferenças na oxigenação muscular durante o exercício, utilizando a espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS), entre os grupos com e sem dispneia;
- Comparar os domínios de qualidade de vida, medidos pelo questionário SF-36, entre pacientes com e sem dispneia;
- Investigar as correlações entre variáveis fisiológicas (como função pulmonar e oxigenação muscular) e a capacidade funcional medida pelo VO_2 pico;
- Identificar e analisar os fatores associados à redução da capacidade funcional, com foco especial na presença de dispneia.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento geral do estudo

Trata-se de um estudo clínico transversal, do tipo caso-controle realizado após a devida aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG; CAAE: 59285122.0.0000.5149) conforme determinado na resolução número 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo envolveu indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, que foram internados por mais de 24 horas devido a COVID-19 e permaneceram com ou sem sintomas de dispneia. Os participantes foram identificados e selecionados no pré-classificados no ambulatório de atendimento aos pacientes acometidos pela COVID-19 localizado no Ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. O estudo foi realizado no Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório (LabCare) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO) da UFMG. Os indivíduos foram classificados em dois grupos: grupo Controle – indivíduos que foram internados por COVID-19 que não apresentam sintomas de dispneia; e grupo Caso – indivíduos que foram internados por COVID-19 que apresentam sintomas de dispneia. Os voluntários classificados em Casos ou Controles através da Escala de dispneia Modificada (*Modified Medical Research Council – mMRC*).

Todos os indivíduos identificados foram convidados a participar do estudo como voluntários e foram incluídos no estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, em apêndice A). Os voluntários incluídos no estudo foram submetidos às avaliações divididas em dois dias separados por pelo menos 48 horas. No primeiro dia, os voluntários foram submetidos ao exame clínico (Apêndice B) e avaliação de função pulmonar (manovacuometria (Apêndice C) e espirometria). No segundo dia, os voluntários foram submetidos ao teste de esforço cardiopulmonar (TECP), *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS) e questionário da qualidade de vida (*Short Form Health Survey - SF-36*) Anexo B.

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com resultado positivo para COVID-19 através do RT-PCR coletado com *swab* nasal ou de orofaringe com necessidade de internação hospitalar por mais de 24 horas. Para os casos, considerou-se os pacientes que permaneciam com sintomas de limitação ao esforço caracterizado pela presença de dispneia e/ou fadiga avaliada pela Escala de dispneia Modificada (*Modified Medical Research Council – mMRC*) na data da avaliação (Apêndice B). O grupo controle consistiu de indivíduos que não possuíam sintomas de dispneia e/ou fadiga na data da avaliação.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos com alguma etiologia para disfunção miocárdica como infarto miocárdico prévio, doença arterial coronária conhecida, uso de cardiotóxicos ou de drogas ilícitas, miocardiopatia periparto, valvopatia primária ou doença do pericárdio. Também foram excluídos portadores de comorbidades prévias à infecção que comprometam a capacidade funcional como doença pulmonar obstrutiva crônica, hepatopatia grave, colagenose, disfunção tireoidiana não tratada e doença arterial periférica. E consideramos um valor máximo de dobra cutânea, avaliada através da plicometria de 30 mm, pois valores acima desfavorece a fidedignidade dos dados apresentados devido a capacidade do aparelho. Além dessas, foram excluídos os pacientes com limitação física (ortopédica ou neurológica) que impossibilite exercício aeróbio na bicicleta e/ou caminhada.

Avaliações

Os voluntários foram contactados via chamada telefônica, e questionados se não houve infecção respiratória nas últimas 3 semanas, como gripe, resfriado, bronquite e pneumonia. Eles foram orientados a não consumir café e/ou chá 6 horas antes da realização das avaliações. Além disso, os mesmos foram orientados a não consumir álcool nas 24 horas prévias às avaliações, e suspender cigarros por pelo menos 2 horas antes do exame.

Manovacuometria

A avaliação das medidas das pressões respiratórias foi realizada através do manovacuômetro analógico (Manômetro aneróide) Marca: MURENAS – WIKA

Modelo: MV300cmH₂O (figura 2). O dispositivo é graduado em cmH₂O, possui uma variação de ± 150 cmH₂O dispostos de 5 em 5 cmH₂O. O manômetro do dispositivo está conectado por um tubo semirrígido em sua extremidade por um bucal comum, confeccionado de material rígido (plástico) do tipo mergulhador com diversas dimensões para adequar ao examinado e evitar escape de ar. Através dela o indivíduo realizou os testes para obter a Plmáx (Pressão Inspiratória Máxima) e PEmáx (Pressão Expiratória Máxima) (Pereira, 2002; Souza, 2002).

A Plmáx é a maior pressão gerada durante uma inspiração forçada a partir da capacidade residual funcional, indicativo da força dos músculos inspiratórios. A PEmáx envolve a maior pressão gerada durante uma expiração máxima a partir do pico da capacidade pulmonar total (CPT), indicativo da força dos músculos expiratórios (Parreira *et al.*, 2007; Rodrigues *et al.*, 2000).

Para aquisição das medidas foi aplicado as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) (Souza, 2002). Durante o procedimento o participante esteve sentado na cadeira com pés apoiados no chão, o tronco em um ângulo de 90° com as coxas. Foram afrouxadas ou removidas peças de vestuário que pudessem interferir na avaliação, tais como camisas e cintos apertados e faixas elásticas abdominais.

Na avaliação, o nariz foi ocluído através de um clipe nasal escolhido de acordo com a sua preferência, logo em seguida é realizado a manobra de Valsalva para verificar se a oclusão nasal está satisfatória (Pessoa *et al.*, 2014; Souza, 2002). As medidas tiveram um intervalo de 1 minuto entre uma manobra e outra, sendo três reproduzíveis com variação inferior ou igual a 10%. A ordem de avaliação das pressões (Pimáx e PEmáx) foi determinada de forma aleatória.

Para mensuração da Plmáx realizou-se a manobra de Müller. O participante realizou 3 ciclos respiratórios, seguidos de uma expiração até o volume residual, e por fim, gerou um esforço inspiratório máximo e sustentado contra via aérea ocluída por 2 segundos para registrar a pressão mais estável. O comando padronizado foi: "Ponha o ar para fora, ponha o ar para dentro, ponha todo o ar para fora, encha o peito de ar rápido e forte!" (Apêndice C) (Montemezzo *et al.*, 2012; Souza, 2002).

Para mensuração da PEmáx, solicitou-se 3 ciclos respiratórios seguido de uma inspiração até a capacidade pulmonar total e, por fim, realizar um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída por aproximadamente 2 segundos. O

comando padronizado foi: “Ponha o ar para dentro, ponha o ar para fora, encha o peito de ar, sopra com força!” (Montemezzo *et al.*, 2012; Souza, 2002).

As equações de referência seguiram o proposto por Isabela Pessoa (Pessoa *et al.*, 2014)

- $PI_{\text{máx}} = 63,27 - 0,55x(\text{idade}) + 17,96x(\text{sexo}) + 0,58x(\text{peso})$
- $PE_{\text{máx}} = -61,41 + 2,29x(\text{idade}) - 0,03x(\text{idade}) + 33,72x(\text{sexo}) + 1,40x(\text{cintura})$

Figura 2 - Manovacuômetro analógico.



Fonte: Autoria própria.

Espirometria

A coleta das variáveis espirométricas foram realizadas através do espirometro KoKo® PFT Spirometry (Koko® Spirometer, Louisville, EUA) acoplado ao filtro KoKoMoe (modelo #810000). O dispositivo é conectado via USB em um computador com software Spire Koko®.

Figura 3 - Espirometro KoKo® PFT Spirometry (Koko® Spirometer, Louisville, EUA) acoplado ao filtro KoKoMoe (modelo #810000).



Fonte: Acervo fabricante.

O teste foi realizado em sistema aberto, e os seguintes dados foram coletados: Capacidade vital forçada (CVF) - Litros: representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração; Volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) – L/seg: volume de ar exalado no primeiro segundo durante a manobra de CVF; Pico de fluxo expiratório (PFE) também

nomeado de Fluxo expiratório forçado máximo (FEF_{máx}) – L/seg: representa o fluxo máximo de ar durante a manobra de capacidade vital forçada; Fluxo expiratório forçado médio (FEF_{25-75%}) – L/seg: fluxo expiratório forçado médio entre 25% e 75% da curva de CVF; VEF₁/CVF Índice de Tiffeneau: Razão entre volume expiratório forçado e capacidade vital forçada (Jardim *et al.*, 1996).

Para aquisição dos dados, coletou-se as medidas antropométricas: altura, peso (sem calçado e com roupas leves) e calculado índice de massa corporal ($\text{peso}/\text{altura}^2$) e anos/maço. A temperatura do ar condicionado foi ajustada em 24°C e anotado os dados de umidade relativa do ar para preenchimento no software Spire Koko®. Por fim, o espirometro foi calibrado com a seringa de 3 Litros (Miller *et al.*, 2005)

Na avaliação, o nariz foi ocluído através de um clipe nasal escolhido de acordo com a preferência do voluntário. Logo em seguida, foi realizada a manobra de Valsalva para verificar se a oclusão nasal estava satisfatória. Durante o procedimento, o participante recebeu as seguintes orientações: sentar na cadeira com pés apoiados no chão, o tronco em um ângulo de 90° com as coxas. A cabeça deve ser mantida em posição neutra, de forma a evitar a flexão e extensão, devido à alteração de fluxo por variações de complacência traqueal. Foram afrouxadas ou removidas peças de vestuário que pudessem interferir na avaliação, tais como camisas e cintos apertados e faixas elásticas abdominais (Pereira, 2002; Souza, 2002).

As recomendações aceitabilidade e reprodutibilidade das curvas seguiu as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS) (Miller *et al.*, 2005). O mesmo avaliador seguiu os critérios para classificação A: Diferenças máximas para CVF e VEF₁ nas três melhores curvas <150 ml e para PFE <10%, ou Classificação B: diferenças máximas para CVF e VEF₁ nas três melhores curvas <200 ml e para o PFE <15%. Os resultados que estiverem fora da classificação A e B foram excluídos (Pereira, 2002; Pereira *et al.*, 2007).

Para a realização das manobras, foram solicitadas três respirações em volume corrente, seguidas de uma inspiração até a CPT. Foi realizada uma pausa pós-inspiratória rapidamente (menor do que dois segundos) para colocar o bocal sobre a língua, entre os dentes e lábios cerrados, para evitar vazamento. Logo a seguir, foi solicitado o esforço “explosivo”. O comando padronizado foi: Estágio 1:

“Com bocal próximo à boca, respire normalmente 3 vezes e depois encha o máximo o peito de ar”. Estágio 2: “coloque o bocal na boca e não deixe vazar ar, sopra rápido e forte... solta, solta, solta, continue, continue...”. Estágio 3: “puxe o ar e depois retire da boca”. Foi realizado um intervalo de 1 minuto entre uma manobra e outra (Miller *et al.*, 2005).

Os previstos para cada voluntário consistiu nos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos proposto por (Pereira *et al.*, 2007).

Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Os testes de exercício incremental em rampa foram realizados em um cicloergômetro eletronicamente freado (Corival 400, Lode, Países Baixos). É solicitado o pedalar por dois minutos de carga livre (0 watts), logo após é iniciado o protocolo de rampa incremental à 60-70 rpm. Logo após o esforço máximo a carga cai para 15 watts e por fim 0 watts. As variáveis cardiorrespiratórias foram medidas respiração à respiração, utilizando-se um sistema de medidas metabólicas (Ultima CPX - MedGraphics) (figura 4).

Foram registrados ainda o traçado de eletrocardiográfico de 12 derivações, a frequência cardíaca, o comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica, frequência respiratória (FR), ventilação pulmonar (VE), consumo de O_2 (VO_2), produção de CO_2 (VCO_2), frações expiradas de CO_2 (PET CO_2) e de O_2 (PET O_2). Foram calculados o quociente de trocas respiratórias (RER) e equivalentes ventilatórios (VE/VO_2 e VE/VCO_2). A eficiência ventilatória para eliminar gás-carbônico foi avaliada pela inclinação do VE/VCO_2 (VE/VCO_2 *slope*).

Outras variáveis obtidas no teste também foram analisadas como o VO_2 no limiar de anaerobiose, a inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) e o pulso de oxigênio (Pulso de O_2).

Os exames foram realizados até a exaustão física ou até o aparecimento de critérios ergoespirométricos ou clínicos de interrupção do teste (Guazzi *et al.*, 2012). Os valores previstos para o VO_2 pico (Milani *et al.*, 2022) foram calculados com base nos valores de referência para a população brasileira (Milani *et al.*, 2023).

Figura 4 – Indivíduo no teste de esforço cardiopulmonar.



Fonte: Acervo próprio.

Espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS)

Espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) é uma técnica em que se baseia de uma avaliação não invasiva com medições contínua e registrada. Foi utilizada no gastrocnêmio lateral do membro inferior dominante, a altura de posicionamento levou em consideração a porção de maior diâmetro. O local de escolha se deve ao músculo da panturrilha representar um equilíbrio entre o fornecimento e a utilização de oxigênio para o tecido local. Além disso, é um marcador do volume sanguíneo no território microvascular do músculo (Gardner *et al.*, 2020) Consideramos um valor máximo de dobra cutânea, avaliada através da plicometria, de 30 mm, pois valores acima desfavorece a fidedignidade dos dados apresentados devido a capacidade do aparelho (Faria *et al.*, 2022).

O dispositivo NIRS foi utilizado durante todo o período do TECP de acordo com a figura 5. Marcação foram realizadas um notebook com exibição gráfica da monitorização em tempo real, sendo elas: J: repouso; K: início do teste/pedalar; L: esforço máximo do paciente e início da recuperação ativa; M: recuperação passiva; N: fim do teste. Os cálculos foram obtidos através da área sob a curva (AUC) levando em consideração as marcações, através do próprio software Oxysoft®. Visto que alguns autores descrevem o comportamento das variáveis da NIRS (HbO₂, HHb e StO₂) através do cálculo da área resultante do gráfico (figura 8) (Manfredini *et al.*, 2015).

Figura 5 – Faixa com dispositivo NIRS para monitorização do indivíduo durante o TECP.



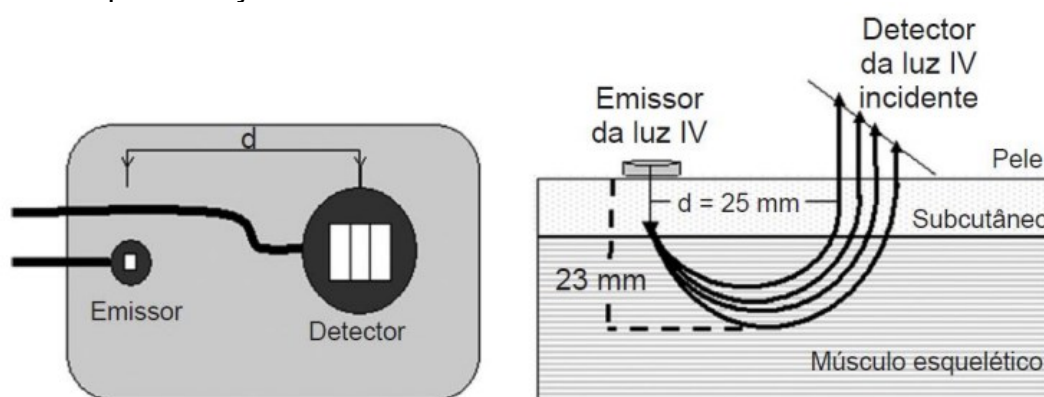
Fonte: acervo próprio.

Figura 6 - Dispositivo NIRS, porção inferior com visualização para os sensores.



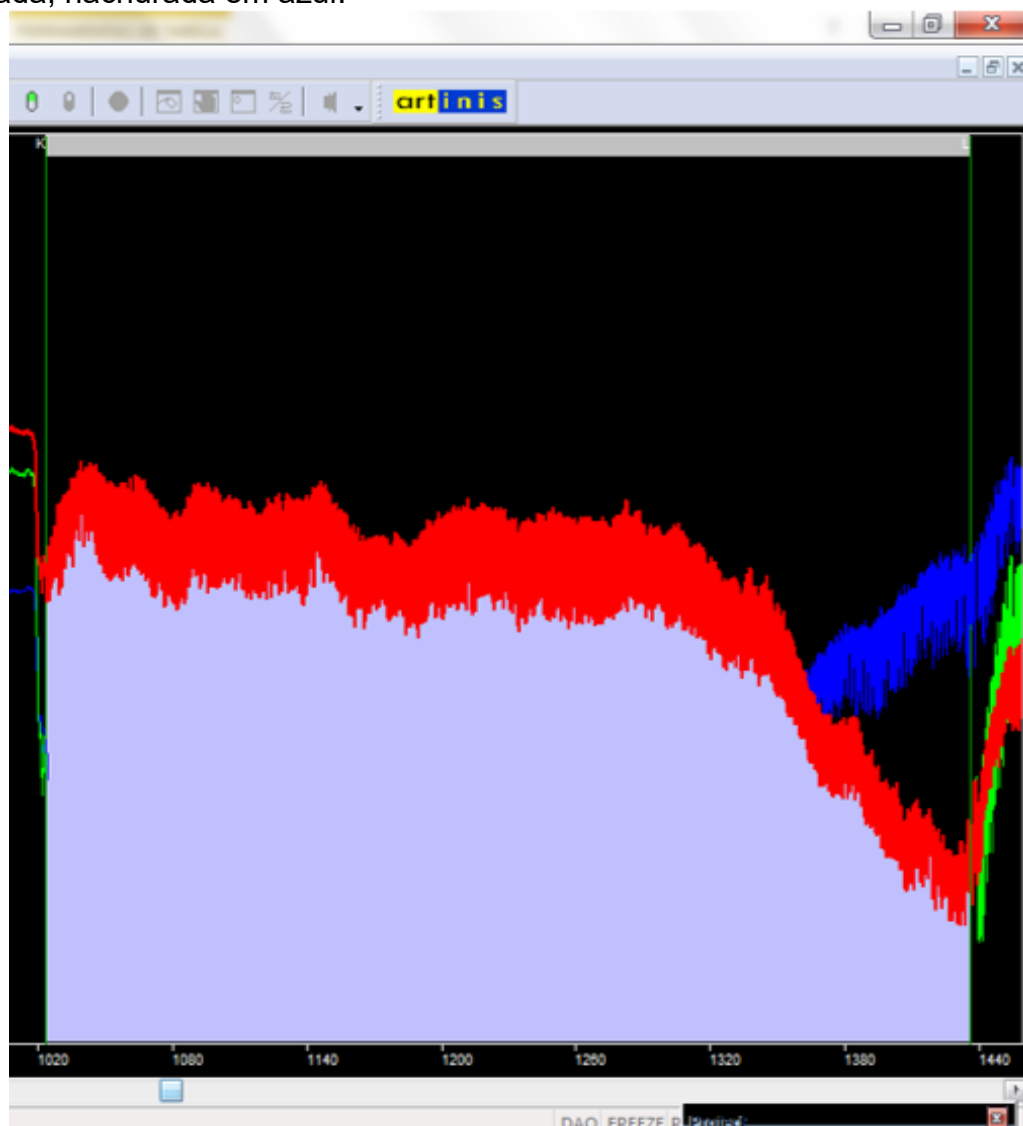
Fonte: acervo próprio

Figura 7 - Representação dos sensores da NIRS.



Fonte: Adaptado de (Lima *et al.*, 2011).

Figura 8 - Representação de cálculo realizado sobre área sob a curva (AUC) desejada, hachurada em azul.



Fonte: acervo próprio.

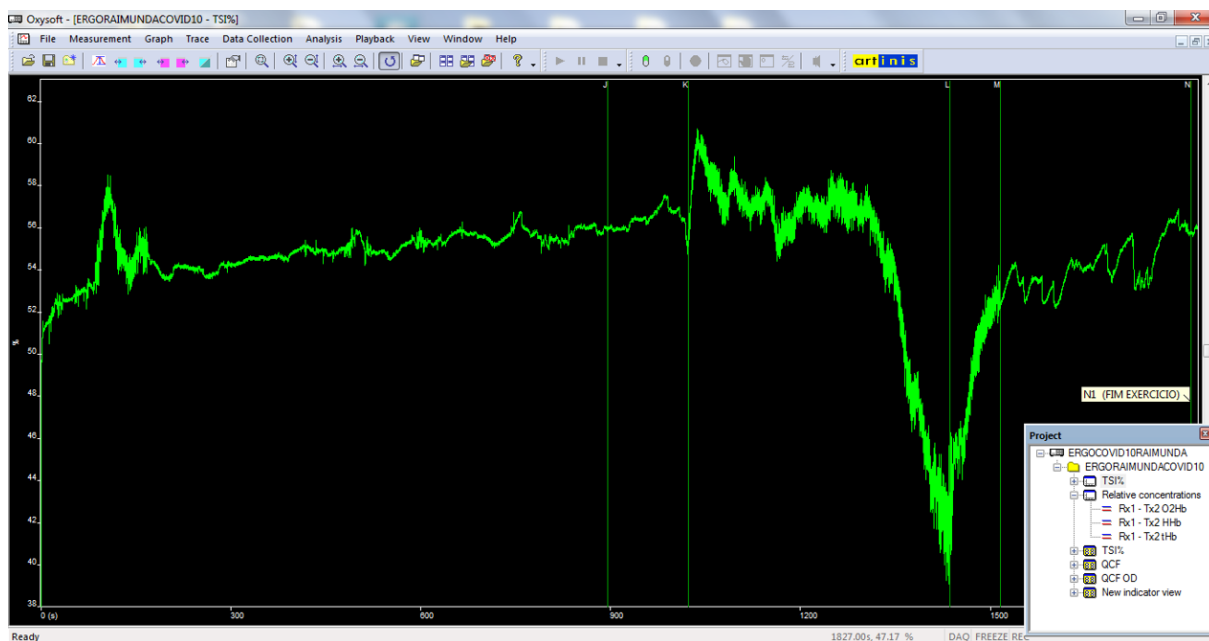
Para análise obtemos as seguintes variáveis abaixo, registradas em tela suas variáveis primárias para cálculo figura 9 e 10:

- Variação HbO2 (Oxihemoglobina): Esforço (entre ponto K e L) e recuperação
- Variação HHb (desoxihemoglobina: Esforço (entre ponto K e L) e recuperação
- Variação tHb (hemoglobina total): Esforço (entre ponto K e L) e recuperação
- StO₂: Repouso (média entre o ponto J e K) e esforço (mínima e máxima entre ponto K e L)
- Variação StO₂: Esforço (entre ponto K e L)

- Tempo para atingir a StO₂ mín: Esforço (entre ponto K e L)
- Tempo relativo de recuperação: razão entre o tempo (seg) necessário a partir do início do esforço até retornar à StO₂-basal na recuperação (marcado entre o ponto K e N) e o tempo total do teste(seg) contados entre o ponto J e N, multiplicado por 100;
- Tempo de desoxigenação e taxa de desoxigenação (atingir a StO₂ mínima no exercício – no intervalo do ponto K e L): tempo e taxa calculada a partir do início do esforço até atingir a menor StO₂;
- Tempo de resistência: tempo(seg) calculado após o indivíduo atingir a menor StO₂ até o esforço máximo dentro do intervalo K e L.
- Consumo de oxigênio muscular (mVO₂): O consumo local de oxigênio foi determinado selecionando área sobre a curva utilizado a ferramenta do software Oxysoft®. Nesta situação, os dados derivados da NIRS representam o balanço entre a oferta e o consumo de O₂ local. Dessa forma, a diminuição dos níveis de HbO₂ é resultado direto do mVO₂ muscular local e, consequentemente, do deslocamento do oxigênio da hemoglobina (Jones *et al.*, 2016).

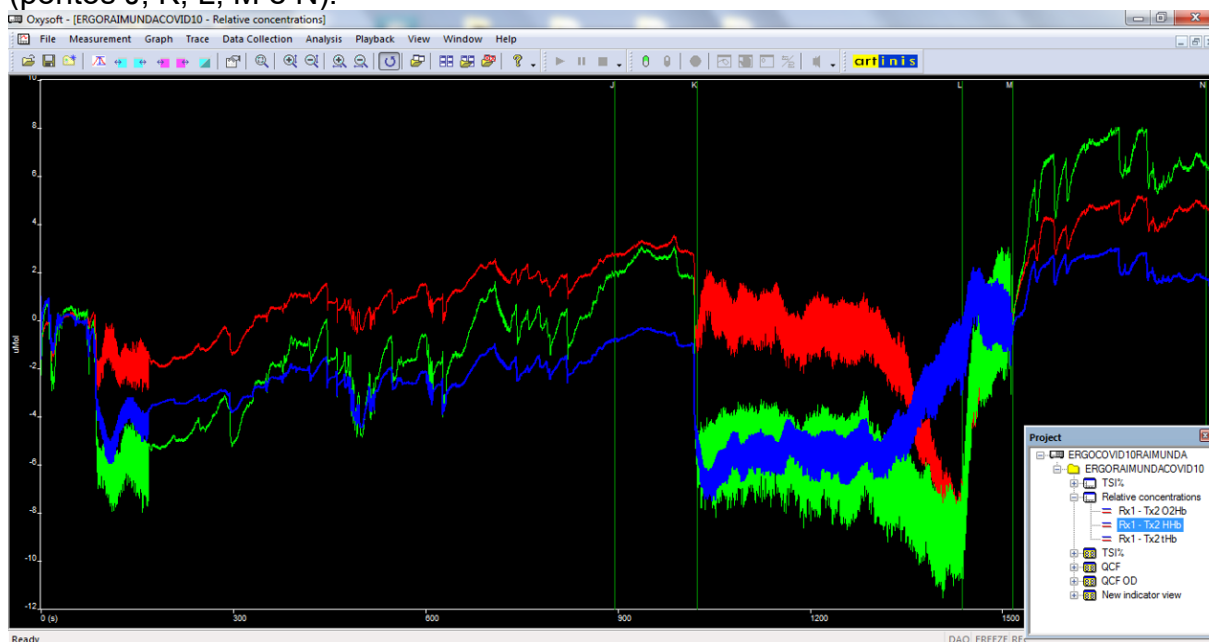
A medida de cálculo do mVO₂ é realizada pela variação da HbO₂ (Δ HbO₂), convertendo os valores de $\mu\text{M.s}^{-1}$ em $\text{mlO}_2\text{min.100g}$, através da fórmula: $\text{mVO}_2 = \text{Abs}(((\Delta\text{HbO}_2 \times 60) / (10 \times 1.04)) \times 4) / 22,4 / 1000$; onde Abs representa os valores absolutos do delta da HbO₂ fornecido pelo equipamento. Permite quantificar a capacidade muscular de extração de oxigênio do sangue.

Figura 9 - Representação da curva de monitorização da StO_2 .



Fonte: acervo próprio.

Figura 10 - Representação da curva de concentrações (vermelho: oxihemoglobina; azul: desoxihemoglobina; verde: hemoglobina total) e as marcações realizadas (pontos J, K, L, M e N).



Fonte: acervo próprio.

Avaliação da Percepção da Qualidade de Vida

O SF-36 (*Short Form Health Survey*) aplicado aos participantes, é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida, traduzido e validado para a população brasileira, de fácil administração e compreensão (Ciconelli *et al.*, 1999). Consiste em um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental

O questionário apresenta um escore que vai de 0 (zero) a 100 (obtido por meio de cálculo do *Raw Scale*), onde o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 corresponde ao melhor estado de saúde (Ciconelli *et al.*, 1999).

Análise estatística e cálculo amostral

Para o cálculo amostral definitivo, considerou-se a hipótese uma diferença de 8,3 ml.kg.min no VO₂ pico, com alfa bicaudal igual a $\alpha=0,05$, $1-\beta=0,8$ e razão de 1. Para o cálculo, a média e desvio padrão (Grupo 1= 31,9±9,3 e do Grupo 2 23,6±7,9) do VO₂ pico dos indivíduos com e sem sintomas de dispneia foram retirados do estudo de (Skjørten *et al.*, 2021). Assim, o tamanho amostral estimado para este estudo foi de 34 pacientes (17 pacientes por grupo). O cálculo amostral foi realizado mediante uso de www.openepi.com.

Utilizou-se:

- Teste de Kolmogorov-Smirnov: Verificar a normalidade da distribuição das variáveis;
- Variáveis contínuas com distribuição normal: Média $\pm$ desvio padrão da média;
- Variáveis contínuas com distribuição não normal: apresentadas como mediana e intervalo interquartil;
- Variáveis nominais: frequência absoluta (n) e relativa (%);
- Comparação de duas variáveis com distribuição não normal: teste Mann-Whitney;
- Variáveis com distribuição normal: Teste t de Student;
- Teste Exato de Fisher: heterogeneidade da distribuição de frequências.
- Nível de significância: 5% ($p < 0,05$).

O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas com o auxílio dos softwares SPSS (versão 27) e GraphPad Prism, versão 6.01 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA).

6. RESULTADOS

Foram incluídos na análise 29 indivíduos. 3 foram excluídos: 1 devido a obstrução pulmonar detectado na espirometria, 1 devido o resultado acima do valor máximo de dobra cutânea avaliada através da plicometria e 1 não conseguiu pedalar na bicicleta. A Tabela 1 apresenta as características clínicas dos grupos com e sem dispneia da análise. Não houve diferença significativa na idade entre os grupos. Embora a porcentagem de homens no grupo com dispneia tenha sido menor em comparação ao grupo sem dispneia, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Da mesma forma, o índice de massa corporal (IMC) não diferiu de forma significativa entre os grupos.

Em relação às comorbidades, a prevalência de diabetes e hipertensão foi semelhante entre os grupos. A ocorrência de dor também foi parecida nos dois grupos. Além disso, a necessidade de oxigenoterapia e ventilação mecânica invasiva não mostrou diferença significativa entre os grupos.

Tabela 1 - Características Clínicas dos Grupos.

Variáveis	Todos pacientes	GCD (n= 16)	GSD (n= 13)	p
Idade, anos	59,24 ± 1,82	61,4 ± 7,53	56,5 ± 12,11	0,219
Homens, n (%)	9 (31)	3 (18,75)	6 (46,15)	0,113
IMC (Kg/m ²)	33,22 ± 1,15	34,68 ± 5,71	31,41 ± 6,60	0,165
Tempo pós-infecção	38,69 ± 6,11	38,62 ± 6,54	38,75 ± 5,95	0,954
Diabetes, n (%)	8 (27,6)	4 (25)	4 (30,77)	0,730
Hipertensão, n (%)	15 (51,7)	9 (56,25)	6 (46,15)	0,588
Tabagismo				0,669
Ativo, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ex-tabagista, n (%)	6 (20,7)	4 (26,7)	2 (14,3)	
Não tabagista, n (%)	23 (79,3)	11 (73,3)	12 (85,7)	
Dor, n (%)	15 (51,72)	9 (56,25)	6 (46,15)	0,588
Dias de internação	16,38 ± 13,45	16 (7,25 – 22,50)	13 (6,00 – 26,00)	0,956
Internação, n (%)				
UPA n (%)	11 (37,9)	6 (37,5)	5 (38,6)	0,958
UTI n (%)	14 (48,3)	7 (44)	8 (50)	0,837
Enfermaria n (%)	20 (69)	12 (75)	8 (61,54)	0,436
UBS n (%)	2 (6,9)	2 (12,5)	0	0,186

Oxigenioterapia (%)	23 (79,3)	13 (81,25)	10 (76,92)	0,775
VMI (%)	5 (17,2)	2 (12,5)	3 (23,08)	0,453
Atividade física (%)	8 (27,6)	4 (25)	4 (30,77)	0,730

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana - intervalo interquartil. GCD: Grupo com dispneia; GSD: Grupo sem dispneia; IMC: Índice de Massa Corpórea; UPA: Unidade de Pronto Atendimento; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VM: Ventilação Mecânica Invasiva; UBS: Unidade Básica de Saúde.

A Tabela 2 apresenta os resultados do teste de esforço cardiopulmonar (TECP). Observa-se que o grupo com dispneia apresentou VO_2 pico, % do VO_2 predito e VO_2 no LA, significativamente menores em comparação ao grupo sem dispneia. Os indivíduos com dispneia apresentaram ainda uma potência pico reduzida em comparação aos sem dispneia. Além disso, a VE pico foi significativamente menor no grupo com dispneia em comparação ao grupo sem dispneia.

A frequência cardíaca pico seguiu a mesma tendência, sendo menor nos indivíduos com dispneia em comparação ao grupo sem dispneia. No mesmo sentido, o índice cronotrópico foi maior entre os indivíduos sem dispneia em comparação ao grupo sem dispneia. Além disso, a análise da ventilação disfuncional mostrou que 62,5% dos indivíduos com dispneia apresentaram ventilação disfuncional, comparado a 23,1% no grupo sem dispneia ($p=0,005$).

Tabela 2 - Variáveis do Teste de Esforço Cardiopulmonar.

Variáveis	GCD (n= 16)	GSD (n= 13)	p
VO_2 pico, ml/Kg/min	15,15 $\pm$ 2,03	21,88 $\pm$ 6,50	0,003
VO_2 pico, L/min	1,33 $\pm$ 0,29	1,72 $\pm$ 0,48	0,013
VO_2 pico (% predito)	74,33 $\pm$ 16,54	91,05 $\pm$ 20,98	0,038
Potência pico (Watts)	97,81 $\pm$ 24,76	142,69 $\pm$ 42,72	0,001
RER	1,22 $\pm$ 0,11	1,29 $\pm$ 0,13	0,104
VO_2 no LA, ml/Kg/min	9,13 $\pm$ 1,67	12,72 $\pm$ 3,14	0,002
Pulso de O_2 , ml/bpm	10,50 $\pm$ 2,47	12,00 $\pm$ 3,91	0,220
OUES	1,70 $\pm$ 0,46	2,08 $\pm$ 0,56	0,057
VE/VCO ₂ slope	27,29 $\pm$ 3,80	26,13 $\pm$ 4,25	0,444
VE pico	53,10 $\pm$ 8,42	66,66 $\pm$ 19,19	0,031
VE/VVM, %	65,85 (54,26 - 79,43)	68,51 (60,96 - 75,04)	0,650
Ventilação disfuncional	10 (62,5)	3 (23,1)	0,005
FC repouso, bpm	80,38 $\pm$ 13,33	85,15 $\pm$ 14,97	0,372
FC pico, bpm	134,63 $\pm$ 15,65	154,15 $\pm$ 21,87	0,020
Índice cronotrópico (%)	68,89 $\pm$ 19,53	90,10 $\pm$ 23,85	0,014
PA sistólica repouso, mmHg	127,50 $\pm$ 14,83	123,08 $\pm$ 17,97	0,474
PA diastólica repouso, mmHg	83,73 (80 - 90)	81,54 (80 - 90)	0,475
PA sistólica pico, mmHg	172,50 $\pm$ 16,12	180,0 $\pm$ 23,45	0,232
PA diastólica pico, mmHg	11.1 (82,5 - 100)	11.1 (80 - 100)	0,682

Borg Dispneia (Pico exercício)	7,8 ± 1,7	8,2 ± 1,8	0,470
Borg MII (Pico exercício)	7,1 ± 2,1	7,7 ± 2,2	0,438
FC no LA (bpm)	101,94 ± 15,35	115,31 ± 18,02	0,040
FC no PCR (bpm)	108,63 ± 44,57	81,77 ± 69,71	0,503

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana - intervalo interquartil. GCD: Grupo com dispneia; GSD: Grupo sem dispneia; VO₂ pico: pico do consumo de oxigênio; RER: Quociente Respiratório (*respiratory exchange ratio*); LA: limiar de anaerobiose; OUES: Inclinação da Eficiência da Captação de Oxigênio (*slope of the oxygen uptake efficiency*); VE/VCO₂ slope: Inclinação da Equivalência Ventilatória de Dióxido de Carbono; VE: Ventilação Pulmonar; FC: frequência cardíaca; PCR: ponto de compensação respiratório.

A Tabela 3 apresenta as variáveis de função pulmonar dos indivíduos COVID longa. Não foram observadas diferenças significativas nas medidas de capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e outras variáveis espirométricas entre os grupos com e sem dispneia. Os valores percentuais preditos dessas variáveis também não mostraram diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 3 - Variáveis de função pulmonar em indivíduos COVID Longa.

Variáveis	GCD (n= 16)	GSD (n= 13)	p
CVF (L)	2,67 ± 0,70	3,04 ± 0,62	0,156
CVF (L) % predito	83,81 ± 16,35	84,23 ± 15,01	0,619
VEF ₁ (L)	2,11 ± 0,57	2,41 ± 0,41	0,121
VEF ₁ (L) % predito	82,56 ± 18,97	84,54 ± 14,632	0,760
VEF ₁ /CVF	0,79 ± 0,08	0,80 ± 0,57	0,742
VEF ₁ /CVF % predito	99,63 ± 8,92	99,25 ± 5,59	0,423
PFE (L/s)	5,37 ± 2,01	5,86 ± 1,42	0,486
PFE (L/s) % predito	71,13 ± 19,74	68,67 ± 11,83	0,706
FEF 25-75% (L/s)	2,34 ± 0,87	2,52 ± 0,71	0,553
FEF 25-75% (L/s) % predito	99,88 ± 33,74	89,42 ± 22,08	0,360
FEF 25-75%/CVF	0,89 ± 0,31	3,20 ± 8,65	0,354
FEF 25-75%/CVF % predito	116,44 ± 31,73	107,33 ± 30,49	0,452
Plmáx	-81,87 ± 23,44	-95,38 ± 18,98	0,144
Plmáx % predito	99,05 ± 28,94	107,76 ± 24,77	0,398
PEmáx	85,0 ± 16,73	103,08 ± 39,24	0,329
PEmáx % predito	72,36 ± 19,88	85,23 ± 27,37	0,154

Dados apresentados como média ± desvio padrão. GCD: Grupo com dispneia; GSD: Grupo sem dispneia; CVF (L): Capacidade Vital Forçada (litros); CVF (L) % predito: Capacidade Vital Forçada em porcentagem do valor predito; VEF₁ (L): Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (litros); VEF₁ (L) % predito: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo em porcentagem do valor predito; VEF₁/CVF: Razão entre Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e Capacidade Vital Forçada; VEF₁/CVF % predito: Razão entre Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e Capacidade Vital Forçada em porcentagem do valor predito; PFE (L/s): Pico de Fluxo Expiratório (em litros por segundo); PFE (L/s) % predito: Pico de Fluxo Expiratório em porcentagem do valor predito; FEF 25-75% (L/s): Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF (em litros por segundo); FEF 25-75% (L/s) % predito: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF em porcentagem do valor predito; FEF 25-75%/CVF: Razão entre Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF e a Capacidade Vital Forçada; FEF 25-75%/CVF % predito: Razão entre Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF e a Capacidade Vital Forçada em porcentagem do valor predito; Plmáx: Pressão

Inspiratória Máxima; PImáx % predito: Pressão Inspiratória Máxima em porcentagem do valor predito; PEmáx: Pressão Expiratória Máxima; PEmáx % predito: Pressão Expiratória Máxima em porcentagem do valor predito.

Na Tabela 4, pode ser observado as variáveis obtidas pela NIRS. O grupo com dispneia apresentou uma tendência a uma menor saturação de oxigênio no tecido (StO₂) basal em repouso e durante o exercício comparado ao grupo sem dispneia, com uma diferença significativa na StO₂ média durante o exercício. Outras variáveis, como a desoxigenação e a recuperação de oxigênio, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 4 - Variáveis da NIRS em indivíduos COVID Longa.

Variáveis	GCD (n= 16)	GSD (n= 13)	p
StO ₂ Basal Repouso (%)	61,77 ± 5,67	65,88 ± 5,41	0,057
StO ₂ Mínima no Exercício (%)	56,92 ± 7,53	62,03 ± 6,63	0,063
StO ₂ Máxima no Exercício (%)	69,42 ± 10,79	76,03 ± 11,03	0,118
StO ₂ Média Exercício (%)	64,97 (58,81 – 65,69)	70,62 (66,24 – 72,23)	0,015
ΔStO ₂ no Exercício (%)	12,53 (5,0 – 16,54)	13,61 (8,91 – 17,59)	0,121
Tempo para atingir a StO ₂ mínima no exercício (seg)	391,43 ± 203,52	396 ± 205,65	0,947
ΔHbO ₂ no Exercício (μmol)	10,13 (7,75 – 10,29)	10,15 (7,96 – 13,19)	0,475
ΔHHb no Exercício (μmol)	10,41 ± 6,29	8,53 ± 4,11	0,342
ΔtHb no Exercício (μmol)	14,34 ± 8,13	11,18 ± 5,13	0,214
Tempo Relativo de Recuperação (seg)	85,96 (0 – 141,36)	91,83 (0 – 133,28)	0,650
Tempo de Resistência (seg)	73,76 (0 – 114,50)	138,40 (0 – 299,50)	0,812
Taxa de Desoxigenação no Exercício (%/seg)	0,088 (0,013 – 0,035)	0,082 (0,016 – 0,16)	0,121
VO ₂ Muscular	0,25 (-0,071 – 0,64)	1,82 (-0,19 – 0,77)	0,846
ΔHbO ₂ Recuperação (μmol)	9,85 ± 5,56	10,42 ± 4,51	0,762
ΔHHb Recuperação (μmol)	8,14 (3,08 – 14,36)	8,19 (5,54 – 8,74)	0,531
ΔtHb Recuperação (μmol)	17,39 (7,60 – 28,98)	17,48 (12,89 – 18,76)	0,449

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana - intervalo interquartil. GCD: Grupo com dispneia; GSD: Grupo sem dispneia; Δ: Delta; μmol: Micromol; StO₂: Saturação de Oxigênio no Tecido; HbO₂: Oxihemoglobina; HHb: Desoxihemoglobina; tHb: Hemoglobina total, soma de Oxihemoglobina (HbO₂) e Desoxihemoglobina (HHb); VO₂ Muscular: Consumo de oxigênio muscular.

Os resultados dos domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 estão resumidos na Tabela 5. O grupo com dispneia mostrou uma capacidade funcional e um estado geral de saúde significativamente menores em comparação ao grupo sem dispneia. Outros domínios, como vitalidade e aspectos sociais, também apresentaram tendências de diferença, embora sem significância estatística.

Tabela 5 - Domínios de questionário de qualidade de vida SF-36.

Variáveis	GCD (n= 16)	GSD (n= 13)	p
Capacidade Funcional	60,94 ± 19,34	81,54 ± 19,62	0,009
Limitação por Aspectos Físicos	71,88 (50 - 100)	67,31 (12,50 - 100)	0,948
Dor	57,50 ± 21,87	59,38 ± 23,13	0,824
Estado Geral de Saúde	54,56 ± 16,28	79,15 ± 14,53	<001
Vitalidade	54,38 ± 19,56	63,46 ± 23,39	0,264
Aspectos Sociais	68,75 (40,62 - 100)	84,61 (75,0 - 100)	0,288
Limitação dos Aspectos Emocionais	68,75 (8,32 - 100)	89,74 (100 - 100)	0,288
Saúde Mental	67,75 ± 24,72	75,38 ± 17,27	0,355

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana - intervalo interquartil. GCD: Grupo com dispneia; GSD: Grupo sem dispneia.

A Tabela 6 destaca as variáveis que se correlacionaram com o VO₂ pico. A presença de dispneia e a classificação pela escala mMRC mostraram fortes correlações negativas com o VO₂ pico. O IMC também apresentou uma correlação negativa significativa. Em contrapartida, a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) exibiram correlações positivas significativas com o VO₂ pico, indicando que melhores funções pulmonares estão associadas a um maior VO₂ pico.

Outras variáveis respiratórias, como a PEmáx e a % da PEmáx predita, também mostraram correlações positivas significativas com o VO₂ pico, sugerindo que uma maior força muscular expiratória está associada a uma melhor capacidade funcional.

Além disso, algumas variáveis medidas pela espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) também se associaram com o VO₂ pico. Por exemplo, o tempo para atingir a saturação mínima de oxigênio no tecido (StO₂) durante o exercício mostrou uma correlação positiva significativa com o VO₂ pico. Isso indica que uma melhor oxigenação muscular durante o exercício está relacionada a uma maior capacidade funcional aeróbica.

Tabela 6 - Análise de associação das diferentes variáveis com o VO₂ pico.

Variáveis	Coeficiente de correlação	p
Idade, anos	-0,28	0,135
Sexo	0,32	0,95
Grupo	-0,67	<0,001
mMRC	-0,66	<0,001
IMC (Kg/m ²)	-0,47	0,01
Dias de internação	-0,21	0,270
Ventilação mecânica invasiva	0,21	0,27
Atividade física	-0,17	0,39
Função respiratória		
CVF (L)	0,51	0,005
CVF (L) % predito	0,13	0,496
VEF ₁ (L)	0,56	0,002
VEF ₁ (L) % predito	0,26	0,176
VEF ₁ /CVF	0,03	0,889
VEF ₁ /CVF % predito	-0,01	0,939
PFE (L/s)	0,39	0,042
PFE (L/s) % predito	0,29	0,132
FEF 25-75% (L/s)	0,26	0,17
FEF 25-75% (L/s) % predito	0,01	0,961
FEF 25-75%/CVF	0,03	0,887
FEF 25-75%/CVF % predito	-0,06	0,768
Plmáx	-0,05	0,801
Plmáx % predito	-0,04	0,832
PEmáx	0,38	0,041
PEmáx % predito	0,52	0,004
NIRS		
StO ₂ Basal Repouso (%)	0,26	0,17
StO ₂ Mínima no Exercício (%)	0,08	0,689
StO ₂ Máxima no Exercício (%)	0,23	0,229
StO ₂ Média Exercício (%)	0,25	0,198
ΔStO ₂ no Exercício (%)	0,23	0,221
Tempo para atingir a StO ₂ mínima no exercício (seg)	0,40	0,032
ΔHbO ₂ no Exercício (μmol)	0,30	0,118
ΔHHb no Exercício (μmol)	0,06	0,739
ΔtHb no Exercício (μmol)	-0,20	0,288
Tempo Relativo de Recuperação (seg)	0,227	0,236
Tempo de Resistência (seg)	-0,37	0,05
Taxa de Desoxigenação no Exercício (%/seg)	-0,07	0,710
VO ₂ Muscular	0,32	0,093
ΔHbO ₂ Recuperação (μmol)	0,15	0,45
ΔHHb Recuperação (μmol)	0,22	0,259
ΔtHb Recuperação (μmol)	0,17	0,367

GCD: Grupo com dispneia; GSD: Grupo sem dispneia; mMRC: Escala de Dispneia Modificada; IMC: Índice de Massa Corporal; CVF: Capacidade Vital Forçada; VF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; PFE: Pico de Fluxo Expiratório; FEF: Fluxo Expiratório Forçado; Plmáx: Pressão

Inspiratória Máxima; PEmáx: Pressão Expiratória Máxima; NIRS: Espectroscopia no Infravermelho Próximo; StO₂: Saturação de Oxigênio no Tecido; μmol : Micromol; HbO₂: Oxihemoglobina; HHb: Desoxihemoglobina; tHb: Hemoglobina total; VO₂ Muscular: Consumo de oxigênio muscular.

Os resultados da Tabela 7 mostram a análise de correlação entre a porcentagem do VO₂ previsto e diversas variáveis. Houve uma correlação negativa significativa entre a presença de dispneia e a % do VO₂ previsto, indicando que pacientes com dispneia têm uma menor % do VO₂ previsto. Da mesma forma, o IMC apresentou uma correlação negativa significativa, sugerindo que um IMC mais alto está associado a uma menor % do VO₂ previsto.

Em contrapartida, a capacidade vital forçada prevista (% CVF predito) exibiu uma correlação positiva significativa com a % do VO₂ previsto, indicando que uma maior capacidade vital forçada está associada a uma maior % do VO₂ previsto. A pressão expiratória máxima (PEmáx) e a % da PEmáx predita também mostraram correlações positivas significativas com a % do VO₂ previsto, sugerindo que uma maior força muscular expiratória está associada a uma melhor capacidade funcional.

Além disso, o tempo para atingir a saturação mínima de oxigênio no tecido (StO₂) durante o exercício apresentou uma correlação positiva significativa com a % do VO₂ previsto, indicando que um maior tempo para atingir a saturação mínima está associado a uma maior % do VO₂ previsto. Por outro lado, a variação da hemoglobina total durante o exercício (ΔtHb no exercício) mostrou uma correlação negativa significativa, sugerindo que uma maior variação da hemoglobina total está associada a uma menor % do VO₂ previsto.

O tempo relativo de recuperação também apresentou uma correlação positiva significativa, indicando que um maior tempo de recuperação está associado a uma maior % do VO₂ previsto. No entanto, o tempo de resistência exibiu uma correlação negativa significativa, sugerindo que um maior tempo de resistência está associado a uma menor % do VO₂ previsto. Por fim, o consumo de oxigênio muscular (VO₂ muscular) mostrou uma correlação positiva significativa com a % do VO₂ previsto, indicando que um maior consumo de oxigênio muscular está associado a uma maior % do VO₂ previsto.

Esses resultados destacam que fatores relacionados à função respiratória, força muscular e parâmetros medidos pela NIRS são importantes na determinação da capacidade funcional em pacientes com COVID longa.

Tabela 7 - Análise de associação das diferentes variáveis com a % do VO₂ previsto.

Variáveis	Coeficiente de correlação	p
Idade, anos	0,25	0,191
Sexo	0,08	0,668
Grupo	- 0,40	0,034
mMRC	- 0,33	0,066
IMC (Kg/m ²)	-0,56	0,02
Dias de internação	0,16	0,394
Ventilação mecânica invasiva	0,23	0,226
Atividade física	0,03	0,815
Função respiratória		
CVF (L)	0,13	0,489
CVF (L) % predito	0,38	0,041
VEF ₁ (L)	0,10	0,612
VEF ₁ (L) % predito	0,28	0,14
VEF ₁ /CVF	-0,11	0,555
VEF ₁ /CVF % predito	-0,19	0,328
PFE (L/s)	-0,14	0,943
PFE (L/s) % predito	0,07	0,722
FEF 25-75% (L/s)	0,05	0,787
FEF 25-75% (L/s) % predito	0,02	0,936
FEF 25-75%/CVF	0,246	0,198
FEF 25-75%/CVF % predito	-0,11	0,585
PI _{máx}	-0,11	0,571
PI _{máx} % predito	0,36	0,055
PE _{máx}	0,47	0,010
PE _{máx} % predito	0,76	<0,001
NIRS		
StO ₂ Basal Repouso (%)	0,19	0,32
StO ₂ Mínima no Exercício (%)	-0,10	0,597
StO ₂ Máxima no Exercício (%)	0,06	0,765
StO ₂ Média Exercício (%)	0,02	0,937
ΔStO ₂ no Exercício (%)	0,26	0,168
Tempo para atingir a StO ₂ mínima no exercício (seg)	0,37	0,046
ΔHbO ₂ no Exercício (μmol)	0,19	0,33
ΔHHb no Exercício (μmol)	0,02	0,927
ΔtHb no Exercício (μmol)	-0,39	0,038
Tempo Relativo de Recuperação (seg)	0,49	0,007
Tempo de Resistência (seg)	-0,49	0,007
Taxa de Desoxigenação no Exercício (%/seg)	0,09	0,661
VO ₂ Muscular	0,51	0,005
ΔHbO ₂ Recuperação (μmol)	0,02	0,921
ΔHHb Recuperação (μmol)	0,29	0,127
ΔtHb Recuperação (μmol)	0,19	0,334

GCD: Grupo com dispneia; GSD: Grupo sem dispneia; mMRC: Escala de Dispneia Modificada; IMC: Índice de Massa Corporal; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; PFE: Pico de Fluxo Expiratório; FEF: Fluxo Expiratório Forçado; PImáx: Pressão Inspiratória Máxima; PEmáx: Pressão Expiratória Máxima; NIRS: Espectroscopia no Infravermelho Próximo; StO₂: Saturação de Oxigênio no Tecido; HbO₂: Oxihemoglobina; HHb: Desoxihemoglobina; tHb: Hemoglobina total, soma de Oxihemoglobina (HbO₂) e Desoxihemoglobina (HHb); VO₂ Muscular: Consumo de oxigênio muscular.

7. DISCUSSÃO

Os principais achados do estudo revelam que pacientes com dispneia persistente, 38 meses após a infecção inicial por COVID-19, continuam a apresentar uma capacidade funcional reduzida, menor qualidade de vida e comprometimento na oxigenação muscular durante o exercício. O grupo com dispneia obteve um VO₂ pico significativamente menor, menor potência pico e VE pico em comparação ao grupo sem dispneia. Ao analisar o VO₂ pico em termos de percentual do valor previsto para idade e sexo (% VO₂ predito), observou-se que o grupo com dispneia apresentou valores percentuais significativamente menores, reforçando o impacto duradouro da COVID longa na capacidade aeróbica. Variáveis respiratórias, como a porcentagem da CVF (L) predita, pressão expiratória máxima (PEmáx) e a porcentagem da PEmáx predita, foram positivamente correlacionadas com o VO₂ pico e a % VO₂ predito. Além disso, variáveis medidas pela NIRS, como o tempo para atingir a saturação mínima de oxigênio no tecido durante o exercício e o VO₂ muscular, também apresentaram associações significativas com o VO₂ pico e a % VO₂ predito. Esses achados ressaltam a importância de estratégias de reabilitação focadas em melhorar as funções autonômica, cardiovascular, pulmonar e a capacidade aeróbica desses indivíduos, considerando também a idade e o sexo como fatores importantes na interpretação dos resultados do teste de esforço cardiopulmonar (TCPE).

Aptidão cardiorrespiratória e o sistema cardiovascular

Na análise do teste de esforço cardiopulmonar (TECP), verificamos que os indivíduos com dispneia apresentaram uma potência pico significativamente reduzida em comparação aos sem dispneia, corroborando o estudo de Brown et al. (2022), que também encontrou menor carga de trabalho de pico no grupo sintomático (79 Watts [Intervalo interquartil (IQR), 65–100]) em relação aos controles recuperados da COVID-19 (104 watts [IQR, 86–148]; p=0,01). Além disso, esses

autores observaram uma redução no VO_2 pico entre os sintomáticos (14,9 ml/kg/min [IQR, 13,1–16,2]) em relação aos controles (19,1 ml/kg/min [IQR, 15,4–23,7]; $p=0,04$), achado que reforça a diminuição persistente da capacidade aeróbica em pacientes com COVID longa (Brown *et al.*, 2022).

Também observamos uma redução do VO_2 pico nos indivíduos sintomáticos em comparação aos assintomáticos. Essa redução é corroborada por outros estudos. Uma revisão de 22 estudos realizada por Schwendinger *et al.* (2023) indicou que o VO_2 dos indivíduos está abaixo do normal em pacientes COVID longa, com VO_2 abaixo de 90% do previsto, mesmo a longo prazo (Schwendinger *et al.*, 2023). Aparisi *et al.* (2021) também observaram que pacientes com dispneia apresentaram menor VO_2 pico em comparação com controles (mediana: 17,8 [15,8–21,2] vs 22,8 [18,8–27,7] ml/kg/min, $p < 0,01$) (Aparisi *et al.*, 2021). Esses achados indicam que não parece haver alteração no VO_2 pico no acompanhamento de médio a longo prazo (Schwendinger *et al.*, 2023). No presente estudo, confirmamos que os indivíduos sintomáticos permanecem com VO_2 reduzido quando comparados aos sem sintomas após 38 meses após a infecção por COVID.

Não obstante, em nosso estudo, um menor VO_2 no limiar anaeróbico (LA) foi observado no grupo sintomático em comparação ao grupo sintomático. Nossos achados corroboram os resultados encontrados por Ambrosino *et al.* (2022), que também observaram um menor VO_2 no LA (Ambrosino *et al.*, 2022).

Entendemos que a redução do VO_2 está relacionada a outros fatores além do descondicionamento físico. Embora diversos estudos na literatura cite o descondicionamento como uma causa para a redução do VO_2 , as evidências sugerem que existem outros mecanismos explicativos para essa redução (Schwendinger *et al.*, 2023). Esse baixo VO_2 pico pode ser influenciado por um débito cardíaco subnormal, resultante da incompetência cronotrópica e da redução do volume sistólico (Schwendinger *et al.*, 2023).

Em nosso estudo, o índice cronotrópico foi significativamente reduzido nos indivíduos com dispneia (GSD: $90,10 \pm 23,85\%$; GCD: $68,89 \pm 29,53\%$; $p=0,024$). Além disso, observou-se uma relação significativa entre o índice cronotrópico e a porcentagem do VO_2 previsto ($r=0,41$, $p=0,026$), indicando que a capacidade do coração de aumentar a frequência cardíaca em resposta ao exercício é um fator crucial para a capacidade aeróbica nesses pacientes. O grupo com dispneia também apresentou uma frequência cardíaca pico (FC pico) significativamente menor em

comparação ao grupo sem dispneia, sugerindo que a incompetência cronotrópica pode ser um dos mecanismos subjacentes à redução da capacidade funcional nesses indivíduos. Esses resultados estão alinhados com estudos anteriores que identificaram a incompetência cronotrópica como um fator limitante da capacidade de exercício em diversas condições patológicas e em pacientes com COVID longa (Campos *et al.*, 2024; Durstenfeld *et al.*, 2023).

A incompetência cronotrópica observada em indivíduos COVID longa pode estar parcialmente associada à disfunção autonômica, especificamente a um desequilíbrio entre os sistemas nervosos simpático e parassimpático. Vários estudos relataram que pacientes com COVID longa apresentam alterações significativas na variabilidade da frequência cardíaca (VFC), indicando um desequilíbrio autonômico (Da Silva *et al.*, 2023). Essa disfunção autonômica frequentemente se manifesta como um aumento da atividade simpática e uma redução do tônus parassimpático, o que pode comprometer a capacidade do coração de aumentar sua frequência adequadamente durante o exercício (Faria *et al.*, 2023). Por exemplo, Dani *et al.* (2021) destacam que a COVID longa pode resultar em síndromes de intolerância ortostática, nas quais a resposta autonômica a mudanças de postura é interrompida, levando a sintomas como taquicardia e palpitações. Essas disfunções na função autonômica podem resultar de danos ao sistema nervoso autônomo (SNA) mediados pelo vírus ou pelo sistema imunológico (Dani *et al.*, 2021). Além disso, estudos sugerem que a COVID-19 pode impactar diretamente o SNA, potencialmente levando a um aumento da atividade do sistema nervoso simpático, que pode inibir o aumento esperado da frequência cardíaca durante o esforço físico, conhecido como incompetência cronotrópica (Da Silva *et al.*, 2023). Essa disfunção autonômica pode, por sua vez, afetar a hemodinâmica durante o exercício, contribuindo para um débito cardíaco subnormal.

Diversos estudos apontam que a redução do VO_2 pico em pacientes COVID longa está relacionada a múltiplos fatores, incluindo limitações cardíacas. Mancini *et al.* (2021) relataram que a redução do volume sistólico, possivelmente causada por uma falha na pré-carga, pode contribuir para um débito cardíaco subnormal (Mancini *et al.*, 2021; Sen *et al.*, 2023). A pré-carga reduzida, ou seja, o volume de sangue que retorna ao coração, pode ser afetada por disfunções endoteliais ou vasculares, que são comuns nos infectados pela COVID-19. Estudos recentes sugerem que a disfunção endotelial ou vascular pode levar a uma redução do retorno venoso e,

consequentemente, a uma menor pré-carga. Poyatos et al. (2024) encontraram um aumento significativo na produção de células progenitoras endoteliais em pacientes pós-COVID, indicando danos endoteliais persistentes até 12 meses após a infecção. Essas células progenitoras endoteliais são mobilizadas em resposta ao dano vascular e desempenham um papel crucial na regeneração endotelial (Poyatos et al., 2024). No entanto, a função angiogênica dessas células parece estar comprometida, conforme relatado por Alvarado-Moreno et al. (2021), o que pode contribuir para a disfunção endotelial observada nesses pacientes (Alvarado-Moreno et al., 2021). Essa disfunção endotelial pode, portanto, resultar em um retorno venoso inadequado e, assim, comprometer o volume sistólico e o débito cardíaco.

Além disso, a hipertensão pulmonar emergiu como um fator crítico que pode afetar adversamente a hemodinâmica na COVID longa. O aumento da pós-carga do ventrículo direito, devido à hipertensão pulmonar, pode levar à disfunção ventricular direita, limitando o fluxo sanguíneo para o ventrículo esquerdo e, consequentemente, reduzindo o volume sistólico (Wieteska-Milek et al., 2023). Esta condição pode ser exacerbada durante o exercício, onde a pressão arterial pulmonar é significativamente elevada, resultando em uma redução da capacidade funcional e tolerância ao exercício (Khan et al., 2021). Estudos têm demonstrado que a hipertensão pulmonar pode não apenas ser uma sequela de infecções graves por SARS-CoV-2, mas também ocorrer em casos de COVID-19 moderados a leves, implicando um papel fundamental das alterações vasculares pulmonares no declínio funcional observado (Ferreira et al., 2021; Wieteska-Milek et al., 2023).

A redução do VO_2 pico também foi associada à extração sistêmica de oxigênio prejudicada. No estudo de Singh et al. (2022), a diferença entre o conteúdo de oxigênio arterial-venoso misto foi significativamente menor nos infectados pela COVID, indicando uma extração de oxigênio menos eficiente pelos tecidos, apesar de um índice cardíaco de pico preservado (Singh et al., 2022). Este dado sugere que, mesmo quando a capacidade de bombeamento do coração é mantida, a capacidade dos tecidos de utilizar oxigênio pode estar comprometida, contribuindo para a redução da capacidade funcional.

No presente estudo, não foi observada correlação significativa entre a % do VO_2 previsto e o pulso de oxigênio ($r = 0,18$, $p = 0,352$), uma variável que infere o volume sistólico durante o exercício. Essa variável possui limitações técnicas, e exames mais apropriados para avaliar a resposta do volume sistólico durante o

exercício, como o ecocardiograma ou a ventriculografia radioisotópica sob estresse, são preferíveis (Mancini *et al.*, 2021). No entanto, é interessante notar que pacientes COVID longa com capacidade funcional reduzida apresentaram um pico de débito cardíaco mais baixo durante o exercício ($4,7 \pm 1,2$ L/min por m^2 vs. COVID normal $5,7 \pm 1,5$ L/min por m^2 ; $p = 0,02$), associado a um volume sistólico indexado mais baixo em pós-COVID reduzida (39 ± 10 mL/min por m^2) em comparação com o grupo controle (48 ± 10 mL/min por m^2 ; $p = 0,02$) (Brown *et al.*, 2022). Isso reflete a complexidade das alterações cardiovasculares em pacientes COVID longa, onde múltiplos fatores, incluindo disfunção autonômica, hipertensão pulmonar, pré-carga reduzida e comprometimento da extração de oxigênio, interagem para reduzir a capacidade funcional global.

Aptidão cardiorrespiratória e a função pulmonar

O VO_2 pico é um parâmetro crucial que reflete a capacidade metabólica oxidativa máxima de um indivíduo, representando o suprimento máximo de oxigênio que o corpo pode utilizar durante o exercício intenso. Esse parâmetro depende da interação sinérgica de três sistemas principais: o sistema pulmonar, que garante a troca eficiente de gases; o sistema cardiovascular, que transporta oxigênio para os tecidos; e o sistema periférico, incluindo a musculatura esquelética e as mitocôndrias, onde o oxigênio é utilizado para a produção de energia (Wasserman, 2005). Reduções no VO_2 pico resultam em menor tolerância ao exercício, manifestando-se como fadiga precoce e incapacidade de realizar atividades diárias com eficiência (Schwendinger *et al.*, 2023). Essas disfunções podem ser particularmente exacerbadas em pacientes COVID longa, onde alterações na função pulmonar, como a redução da CVF, desempenham um papel significativo na diminuição da capacidade aeróbica. Além disso, evidências crescentes indicam que o VO_2 pico está inversamente associado ao risco de mortalidade cardiovascular, com níveis mais altos de VO_2 pico correlacionados a uma menor incidência de eventos cardiovasculares adversos (Korpelainen *et al.*, 2016). Estudos demonstram que um aumento de $3,5$ mL/kg/min no VO_2 pico está associado a uma redução de aproximadamente 13% no risco de mortalidade por doenças cardiovasculares (Harber *et al.*, 2017). Este fato ressalta a importância do VO_2 pico como um indicador crucial da capacidade funcional e saúde cardiovascular.

A função pulmonar, representada pela capacidade vital forçada (CVF) e pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), desempenha um papel crucial na determinação da capacidade funcional global, especialmente em pacientes acometidos pela COVID-19. No presente estudo, observamos que apenas a % da CVF prevista apresentou correlação significativa com a % do VO₂ previsto. Isso sugere que a CVF, mais do que o VEF₁, pode ser um indicador mais sensível das limitações respiratórias que afetam a capacidade aeróbica nos indivíduos COVID longa. Guler et al. (2021) relataram que a COVID-19 pode levar a uma redução persistente na função pulmonar, com padrões restritivos e alterações na capacidade de difusão, o que corrobora nossos achados de uma possível associação entre a função pulmonar reduzida e a capacidade funcional comprometida (Guler *et al.*, 2021).

Comparando os resultados espirométricos entre os grupos com e sem dispneia, não encontramos diferenças significativas nas medidas de CVF e VEF₁, o que pode indicar que as alterações funcionais respiratórias em pacientes COVID longa não são uniformes. É importante notar que a literatura existente apresenta resultados variados. Por exemplo, Torres-Castro et al. (2021) destacaram que, embora muitos pacientes pós-COVID-19 não apresentem alterações espirométricas significativas, há uma proporção considerável de pacientes que desenvolvem padrões restritivos ou obstrutivos sutis. Isso sugere que a avaliação espirométrica isolada pode não capturar completamente o impacto da COVID longa na função pulmonar, reforçando a necessidade de métodos de avaliação complementares, como a análise da capacidade de difusão e a avaliação do parênquima pulmonar (Torres-Castro *et al.*, 2021).

Os mecanismos subjacentes à redução da função pulmonar em pacientes COVID longa pode incluir inflamação residual, fibrose pulmonar e danos vasculares, resultando em uma ventilação alveolar ineficaz e trocas gasosas comprometidas. Estudos sugerem que a inflamação persistente pode levar a remodelação tecidual e a disfunção endotelial, impactando negativamente na capacidade de difusão e na função respiratória (Faverio *et al.*, 2021; Guler *et al.*, 2021). Além disso, a redução da função pulmonar pode ser exacerbada por fatores como a perda de massa muscular e a fraqueza diafragmática, que são comuns em pacientes que enfrentaram internação prolongada devido à COVID-19.

A força muscular respiratória desempenha um papel fundamental na determinação da capacidade funcional de indivíduos, especialmente nos indivíduos COVID longa. Em nosso estudo, observamos uma correlação significativa entre a PEmáx e o VO₂ pico, indicando que a força dos músculos respiratórios pode influenciar diretamente a capacidade aeróbica. De acordo com a literatura, a força muscular respiratória, medida por variáveis como PImáx e PEmáx, é um importante determinante da eficiência ventilatória e da tolerância ao exercício (Ferreira *et al.*, 2021).

Comparando nossos achados com outros estudos, Ferreira *et al.* (2021) observaram que a força muscular respiratória está frequentemente comprometida em pacientes que experimentaram COVID-19, independentemente da gravidade inicial da infecção. Este fato reforça a necessidade de avaliar a força muscular respiratória como parte integrante da avaliação funcional de pacientes com COVID longa. Além disso, a pesquisa de Plaza *et al.* (2022) sugere que a reabilitação respiratória pode ser crucial para melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida desses pacientes (Plaza *et al.*, 2022).

A ventilação disfuncional também emerge como um fator relevante, especialmente em pacientes com COVID longa, nos quais observamos uma maior prevalência de padrões ventilatórios ineficazes. Motiejunaite *et al.* (2021) discutem que a hiperventilação, frequentemente observada em sobreviventes da COVID-19, pode explicar parte da intolerância ao exercício, sugerindo que padrões ventilatórios disfuncionais são comuns nesses pacientes (Motiejunaite *et al.*, 2021). O estudo de Greenhalgh *et al.* (2020) corrobora essa observação, destacando a importância do manejo adequado da respiração disfuncional como parte de uma abordagem abrangente ao tratamento da COVID longa (Greenhalgh *et al.*, 2020). A prevalência de ventilação disfuncional observada em nosso estudo, significativamente maior no grupo com dispneia, reforça a necessidade de intervenções que abordem especificamente essa disfunção para melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida dos pacientes.

A avaliação da função pulmonar e da força muscular respiratória deve ser uma componente essencial no manejo clínico de pacientes com COVID longa. Incorporar avaliações detalhadas, incluindo testes de difusão, avaliação da mecânica respiratória e medições de força muscular, como PImáx e PEmáx, pode fornecer insights valiosos sobre o estado respiratório e a capacidade funcional dos

pacientes. Nossos resultados destacam que tanto a função pulmonar quanto a força muscular respiratória influenciam significativamente o VO_2 pico, evidenciando a necessidade de intervenções terapêuticas específicas. A identificação precoce de comprometimentos nesses domínios permite o desenvolvimento de programas de reabilitação respiratória personalizados, que incluem fisioterapia respiratória e exercícios de fortalecimento muscular. Tais intervenções são cruciais para melhorar a capacidade aeróbica, a tolerância ao exercício e a qualidade de vida desses indivíduos, proporcionando uma abordagem holística para o manejo da COVID longa.

Disfunção Muscular Esquelética e Oxigenação Tecidual

A disfunção muscular esquelética desempenha um papel crucial no descondicionamento físico observado em pacientes COVID longa, influenciando diretamente a capacidade funcional e a tolerância ao exercício (Ambrosino *et al.*, 2022). A cinética da oxigenação muscular periférica, avaliada por meio de NIRS, reflete a eficiência do consumo de oxigênio (O_2) nos tecidos musculares e está intimamente relacionada à capacidade aeróbica desses indivíduos (Kravari *et al.*, 2010).

Em nosso estudo, observamos uma correlação significativa entre o VO_2 muscular e o $\%\text{VO}_2$ predito ($r=0,51$; $p=0,005$), sugerindo que uma capacidade reduzida de extração de oxigênio pelo músculo esquelético se associa a uma menor capacidade aeróbica. Isso concorda com a literatura, que indica que uma capacidade oxidativa reduzida, possivelmente devido a danos mitocondriais induzidos pela infecção viral, pode prejudicar o consumo de oxigênio nos músculos e, assim, reduzir o VO_2 máximo (Colosio *et al.*, 2023; Faria *et al.*, 2022). Estudos sugerem que a entrada de RNA viral nas mitocôndrias durante a infecção aguda pode comprometer o metabolismo mitocondrial, exacerbando o descondicionamento muscular (Shang *et al.*, 2022).

Comparações com outras condições crônicas, como insuficiência cardíaca e DPOC, mostram que as disfunções musculares e microvasculares observadas em pacientes COVID longa compartilham características comuns, como a redução da capilarização muscular e a disfunção mitocondrial. Em ambas as condições, a incapacidade do músculo esquelético de manter um suprimento adequado de

oxigênio durante o exercício resulta em uma limitação precoce na capacidade funcional e um aumento da fadiga ((Joyner *et al.*, 2015; Saltin *et al.*, 1998).

Dois fatores fisiológicos principais contribuem para a disfunção muscular observada em pacientes COVID longa: a diminuição na densidade de microvasos e a redução na função mitocondrial. A diminuição na densidade microvascular compromete a eficiência da troca gasosa nos tecidos, enquanto uma menor quantidade ou disfunção das mitocôndrias afeta o gradiente de pressão de oxigênio, resultando em uma menor eficiência na utilização de O₂ para a produção de energia. Esses fatores, em conjunto, levam a um suprimento insuficiente de oxigênio durante o exercício, exacerbando a fadiga muscular e reduzindo a capacidade funcional desses pacientes (Holmes *et al.*, 2022; Mori *et al.*, 2022). Esse desequilíbrio é refletido na saturação tissular de oxigênio (StO₂), uma medida comumente utilizada para avaliar a oferta e demanda de O₂ no músculo durante o exercício (Gardner *et al.*, 2020).

Em nosso estudo, a StO₂ média durante o exercício foi significativamente menor no grupo de indivíduos sintomáticos em comparação aos assintomáticos. A baixa oxigenação muscular observada nos pacientes com COVID longa pode indicar uma falha no suprimento de oxigênio em relação à demanda metabólica durante o exercício, um achado que corrobora estudos anteriores que associam essa falha à intolerância ao exercício (Boezeman *et al.*, 2016; Holmes *et al.*, 2022). A correlação negativa significativa entre a variação da hemoglobina total (Δ tHb) e a %VO₂ predito em nosso estudo sugere que um maior desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio pode estar relacionado ao descondicionamento físico.

Outro indicador importante da disfunção muscular esquelética é o tempo relativo de recuperação da StO₂ após o exercício, que em nosso estudo se correlacionou significativamente com a %VO₂ predito ($r=0,49$; $p=0,007$). Esse achado sugere que uma recuperação mais lenta da oxigenação muscular após o esforço pode estar associada a um menor condicionamento físico, possivelmente devido a disfunções na microcirculação e na capacidade mitocondrial de ressaturar a hemoglobina (Belardinelli *et al.*, 1997; Schafer *et al.*, 2023). Pacientes com COVID longa, que apresentam uma taxa de ressaturação mais lenta, podem estar experimentando uma disfunção microvascular, exacerbando as limitações na capacidade de exercício.

Em conjunto, esses achados enfatizam a importância de uma avaliação detalhada da oxigenação muscular e da função mitocondrial em pacientes com COVID longa. Embora nosso estudo não tenha realizado análises morfológicas detalhadas dos capilares e músculos, o uso da NIRS fornece insights valiosos sobre a resposta microvascular de forma não invasiva, complementando os dados obtidos pelo TECP. A disfunção mitocondrial e microvascular, como observado em nosso estudo, pode ser um mecanismo subjacente significativo da intolerância ao exercício e da dispneia nesses pacientes, sugerindo a necessidade de intervenções terapêuticas direcionadas para melhorar a função muscular e a capacidade aeróbica.

Impacto da COVID Longa na Qualidade de Vida: Implicações Clínicas e Práticas

A COVID longa é caracterizada por sintomas persistentes que continuam após a infecção inicial, impactando profundamente a qualidade de vida dos pacientes. Entre os sintomas mais prevalentes, destacam-se a fadiga prolongada e a sensação de esgotamento físico, que afetam significativamente o bem-estar dos indivíduos (Figueiredo *et al.*, 2022; Romaszko-Wojtowicz *et al.*, 2023). Uma revisão sistemática recente confirmou a extensão desse impacto, revelando que a maioria dos pacientes COVID longa experimenta uma diminuição acentuada na qualidade de vida, especialmente em termos de capacidade funcional e saúde mental (Nandasena *et al.*, 2022). Esses resultados são semelhantes aos encontrados em nosso estudo, onde os domínios de capacidade funcional e estado geral de saúde foram significativamente menores no grupo com dispneia em comparação ao grupo sem dispneia, destacando a gravidade do impacto na qualidade de vida desses pacientes.

Além dos domínios mencionados, observamos que variáveis como vitalidade e aspectos sociais também mostraram tendências de redução no grupo com dispneia, embora nem todas as diferenças tenham sido estatisticamente significativas. A avaliação da qualidade de vida por meio de diferentes domínios é fundamental para identificar áreas específicas de comprometimento, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes (Satar *et al.*, 2023).

Um dos fatores que contribuem para a diminuição das pontuações de QoL é o descondicionamento físico e cardiorrespiratório, identificado através do TECP nos

participantes do grupo com dispneia. A inatividade física, exacerbada pela COVID longa, leva a uma diminuição na produção de serotonina, endorfina e fator de crescimento endotelial vascular, resultando em uma neurogênese restrita e, consequentemente, em níveis aumentados de depressão e ansiedade, além de uma redução da autoestima (Beyer *et al.*, 2023).

A limitação funcional observada nesses pacientes é, em grande parte, atribuída à incapacidade de realizar exercícios físicos devido a elevados níveis de inflamação, respiração disfuncional, disfunção mitocondrial e endotelial, além de comprometimentos na oxigenação tecidual. Esses fatores são fundamentais para a intolerância à atividade física, conforme corroborado por diversos estudos (Colosio *et al.*, 2023; Fresard *et al.*, 2022; Koleničová *et al.*, 2023).

Intervenções adequadas, como a prescrição de atividade física, são cruciais para a melhoria na percepção da qualidade de vida desses indivíduos. A prática regular de exercícios físicos está associada a uma melhoria na capacidade funcional, na saúde imunológica e na redução da inflamação sistêmica, fatores que contribuem para a qualidade de vida a longo prazo (Nieman, 2021; Romaszko-Wojtowicz *et al.*, 2023). Além disso, uma revisão sistemática com meta-análise destacou a importância das intervenções de reabilitação na melhora da capacidade funcional de exercício, redução da dispneia e melhoria da qualidade de vida (Pouliopoulou *et al.*, 2023).

Portanto, a abordagem terapêutica deve ser interdisciplinar e holística, integrando a atividade física gradual com outras intervenções individualizadas. Isso não apenas melhora a aptidão física e a qualidade de vida, mas também reduz a recorrência dos sintomas, promovendo um estilo de vida saudável a longo prazo (Koleničová *et al.*, 2023).

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar dos resultados significativos obtidos, este estudo possui algumas limitações que devem ser reconhecidas e discutidas. Primeiramente, o tamanho da amostra relativamente pequena (16 indivíduos com dispneia e 13 sem dispneia) pode limitar a generalização dos achados para a população geral de pacientes COVID longa. Embora o cálculo amostral tenha sido rigorosamente realizado para garantir o poder estatístico adequado, futuros estudos com amostras maiores são necessários para confirmar esses achados em uma população mais ampla. Além disso, a utilização de critérios estritos de inclusão e exclusão ajudou a aumentar a homogeneidade dos grupos, reforçando a validade interna dos resultados.

O desenho transversal do estudo limita a capacidade de estabelecer relações causais entre os fatores avaliados e a redução da capacidade funcional. Para amenizar essa limitação, os dados foram analisados com rigor estatístico, e as correlações encontradas oferecem insights valiosos que podem orientar futuros estudos longitudinais. Ainda assim, a falta de dados longitudinais impede a observação da progressão dos sintomas e da capacidade funcional ao longo do tempo, o que seria crucial para entender a evolução da COVID longa.

Reconhecemos também que a avaliação de sintomas como a dispneia foi baseada no autorrelato, o que pode introduzir viés de resposta. Para minimizar esse efeito, utilizamos a Escala de Dispneia Modificada (mMRC), uma ferramenta validada que padroniza a avaliação da dispneia, melhorando a confiabilidade dos dados. A análise de correlação do VO_2 pico, assim como da % do VO_2 previsto, com as demais variáveis, considerando todos os indivíduos como um grupo único, aprofundou o entendimento da redução da capacidade funcional, mas não pode eliminar completamente a possibilidade de viés de resposta e erro de mensuração.

Outro ponto a ser considerado é que fatores psicossociais, como ansiedade e depressão, que podem influenciar a percepção de dispneia e a qualidade de vida, não foram avaliados no presente estudo. A inclusão de tais variáveis poderia fornecer uma compreensão mais completa dos fatores que contribuem para a redução da capacidade funcional em pacientes COVID longa.

Não obstante, alguns fatores que podem influenciar a capacidade funcional, como a adesão a programas de reabilitação, não foram controlados neste estudo. No entanto, a inclusão de variáveis detalhadas como a atividade física e a análise de

suas correlações com o VO_2 pico ajudaram a fornecer uma visão mais completa e detalhada do estado funcional dos participantes. No entanto, a falta de controle sobre a adesão a programas de reabilitação e outros tratamentos ao longo do tempo representa uma limitação na interpretação dos resultados.

Além disso, a gravidade da COVID-19 durante a fase aguda não foi estratificada detalhadamente, o que pode influenciar a capacidade funcional e os sintomas persistentes. Para mitigar essa limitação, todos os participantes incluídos haviam sido hospitalizados, o que indica uma forma mais grave da doença, garantindo uma certa uniformidade na gravidade da infecção inicial.

Finalmente, todos os participantes foram avaliados após um período de pelo menos 24 meses pós-infecção, o que pode não capturar variações ao longo do tempo. No entanto, essa janela de tempo foi escolhida para garantir que os sintomas crônicos e a capacidade funcional estabilizada fossem avaliados, oferecendo uma visão mais clara dos impactos a longo prazo da COVID longa. Futuros estudos longitudinais, com múltiplos pontos de avaliação ao longo do tempo, são necessários para mapear melhor a trajetória da recuperação ou persistência dos sintomas em pacientes com COVID longa.

Por último, a escolha de avaliar indivíduos infectados em um intervalo relativamente curto (entre janeiro de 2020 e abril de 2021) minimiza o impacto das variantes do SARS-CoV-2 nos resultados. Entretanto, com o surgimento de novas variantes, como a Ômicron, os resultados deste estudo podem não ser totalmente aplicáveis a populações infectadas por essas novas cepas, sugerindo a necessidade de estudos subsequentes para explorar essas diferenças.

Reconhecer essas limitações é crucial para interpretar adequadamente os achados deste estudo. As estratégias empregadas para mitigar as implicações dessas limitações reforçam a validade dos resultados e fornecem uma base sólida para pesquisas futuras e para a prática clínica.

9. CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou que, 38 meses após a infecção inicial por COVID-19, pacientes que apresentam dispneia persistente continuam a sofrer de comprometimento funcional significativo. Nossos achados revelaram que esses indivíduos apresentam uma capacidade funcional reduzida, menor qualidade de vida e comprometimentos na oxigenação muscular durante o exercício. Em particular, o VO_2 pico, uma medida crítica da capacidade aeróbica, foi significativamente menor no grupo com dispneia em comparação ao grupo sem dispneia. Além disso, observamos que variáveis respiratórias, como a CVF e a força muscular respiratória, estão positivamente correlacionadas com a capacidade funcional, destacando a importância de intervenções que visem melhorar essas áreas.

Através da análise com espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS), identificamos que a oxigenação muscular durante o exercício é significativamente prejudicada em pacientes com COVID longa, contribuindo para a redução da capacidade funcional. Esses resultados indicam que a disfunção mitocondrial e a microcirculação prejudicada são fatores críticos que exacerbam a intolerância ao exercício nesses pacientes.

Em termos de qualidade de vida, pacientes com dispneia persistente relataram uma piora significativa em domínios como capacidade funcional e estado geral de saúde, conforme medido pelo questionário SF-36. Estes resultados sublinham a necessidade urgente de estratégias de reabilitação direcionadas, que não apenas melhorem a função cardiorrespiratória, mas também abordem os impactos na qualidade de vida.

Em suma, este estudo confirma que a COVID longa tem um impacto duradouro e multifatorial na saúde dos pacientes, afetando tanto a capacidade funcional quanto a qualidade de vida. Intervenções terapêuticas personalizadas e focadas em reabilitação cardiorrespiratória e muscular são cruciais para melhorar os desfechos desses indivíduos. A continuação de estudos longitudinais será essencial para acompanhar a evolução desses pacientes e refinar as abordagens terapêuticas a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- Alvarado-Moreno, J. A.; Davila-Moreno, J.; Dominguez-Reyes, V.; Arreola-Diaz, R. *et al.* Morphological and functional alterations in endothelial colony-forming cells from recovered COVID-19 patients. **Thromb Res**, 206, p. 55-59, Oct 2021.
- Ambrosino, P. A.-O.; Parrella, P.; Formisano, R.; Perrotta, G. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Performance and Endothelial Function in Convalescent COVID-19 Patients. **J Clin Med**, 11, n. 5, 2022.
- Aparisi, A.; Ybarra-Falcon, C.; Garcia-Gomez, M.; Tobar, J. *et al.* Exercise Ventilatory Inefficiency in Post-COVID-19 Syndrome: Insights from a Prospective Evaluation. **J Clin Med**, 10, n. 12, Jun 11 2021.
- Appelman, B.; Charlton, B. T.; Goulding, R. P.; Kerkhoff, T. J. *et al.* Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. **Nat Commun**, 15, n. 1, p. 17, Jan 4 2024.
- Ayoubkhani, D.; Pawelek, P.; Gaughan, C. Estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. 2021.
- Azkur, A. K.; Akdis, M.; Azkur, D.; Sokolowska, M. *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. **Allergy**, 75, n. 7, p. 1564-1581, 2020/07/01 2020.
- Baratto, C.; Caravita, S.; Faini, A.; Perego, G. B. *et al.* Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. **J Appl Physiol (1985)**, 130, n. 5, p. 1470-1478, May 1 2021.
- Barstow, T. J. Understanding near infrared spectroscopy and its application to skeletal muscle research. **J Appl Physiol (1985)**, 126, n. 5, p. 1360-1376, May 1 2019.
- Belardinelli, R.; Barstow, T. J.; Nguyen, P.; Wasserman, K. Skeletal Muscle Oxygenation and Oxygen Uptake Kinetics Following Constant Work Rate Exercise in Chronic Congestive Heart Failure. **The American Journal of Cardiology**, 80, n. 10, p. 1319-1324, 1997/11/15/ 1997.
- Belli, S. A.-O.; Balbi, B.; Prince, I.; Cattaneo, D. A.-O. *et al.* Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. **Medical Science Monitor**, 29, n. 1399-3003 (Electronic), 2020.
- Besnier, F. A.-O.; Bérubé, B.; Malo, J.; Gagnon, C. *et al.* Cardiopulmonary Rehabilitation in Long-COVID-19 Patients with Persistent Breathlessness and Fatigue: The COVID-Rehab Study. **Int J Environ Res Public Health**, 19, n. 7, Mar 2022.

Besson, J. C. F.; Gollo, A. I. Tempestade de citocinas no COVID-19: efeitos sistêmicos da desregulação imune. **Brazilian Journal of Health Review**, 6, n. 1, p. 3171-3184, 02/09 2023.

Beyer, S. A.-O.; Haufe, S.; Meike, D.; Scharbau, M. *et al.* Post-COVID-19 syndrome: Physical capacity, fatigue and quality of life. **PLoS One**, 18, n. 10, 2023.

Boezeman, R. P.; Moll, F. L.; Unlu, C.; De Vries, J. P. Systematic review of clinical applications of monitoring muscle tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in vascular disease. **Microvasc Res**, 104, p. 11-22, Mar 2016.

Brasil. Entenda as diferenças entre RT-PCR, antígeno e autoteste. **Ministério da Saúde**, 2022.

Brasil. Ministério da Saúde - COVID-19 no Brasil. 2024.

Brown, J. T.; Saigal, A.; Karia, N.; Patel, R. K. *et al.* Ongoing Exercise Intolerance Following COVID-19: A Magnetic Resonance–Augmented Cardiopulmonary Exercise Test Study. **Journal of the American Heart Association**, 11, n. 9, p. e024207, 2022/05/03 2022.

Campos, M.; Brito, G. M. G.; Santos, K.; Santos, M. A. A. *et al.* Chronotropic incompetence is associated with reduced aerobic conditioning and sedentary behavior in patients with post-acute COVID-19 syndrome. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 66, p. e32, 2024.

Carfi, A.; Bernabei, R.; Landi, F.; Group, f. t. G. A. C.-P.-A. C. S. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **JAMA**, 324, n. 6, p. 603-605, 2020.

Chen, F.; Hao, L.; Zhu, S.; Yang, X. *et al.* Potential Adverse Effects of Dexamethasone Therapy on COVID-19 Patients: Review and Recommendations. **Infect Dis Ther**, 10, n. 4, p. 1907-1931, Dec 2021.

Chen, K. Y.; Li, T.; Gong, F. H.; Zhang, J. S. *et al.* Predictors of Health-Related Quality of Life and Influencing Factors for COVID-19 Patients, a Follow-Up at One Month. **Front Psychiatry**, 11, n. 1664-0640 (Print), 2020.

Cheng, Z.; Lu, Y.; Cao, Q.; Qin, L. *et al.* Clinical Features and Chest CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Single-Center Study in Shanghai, China. **AJR Am J Roentgenol**, 215, n. 1, 2020.

Ciconelli, R.; Ferraz, M.; Santos, W.; Meinao, I. *et al.* Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 39, p. 143-150, 01/01 1999.

Colosio, M. A.-O. X.; Brocca, L.; Gatti, M. F.; Neri, M. *et al.* Structural and functional impairments of skeletal muscle in patients with postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. **J Appl Fisiol** 135, n. 4, 2023.

Da Silva, A. L. G.; Vieira, L. D. P.; Dias, L. S.; Prestes, C. V. *et al.* Impact of long COVID on the heart rate variability at rest and during deep breathing maneuver. **Sci Rep**, 13, n. 1, p. 22695, Dec 20 2023.

Dani, M.; Dirksen, A.; Taraborrelli, P.; Torocastro, M. *et al.* Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. **Clin Med (Lond)**, 21, n. 1, p. e63-e67, Jan 2021.

Davis, H. E.; Assaf, G. S.; Mccorkell, L.; Wei, H. *et al.* Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. n. 2589-5370 (Electronic), 2021.

Dorelli, G.; Braggio, M.; Gabbiani, D.; Busti, F. *et al.* Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing amongst Subjects Recovering from COVID-19. **Diagnostics (Basel)**, 11, n. 3, Mar 12 2021.

Durstenfeld, M. S.; Peluso, M. J.; Kaveti, P.; Hill, C. *et al.* Reduced Exercise Capacity, Chronotropic Incompetence, and Early Systemic Inflammation in Cardiopulmonary Phenotype Long Coronavirus Disease 2019. **J Infect Dis**, 228, n. 5, p. 542-554, Aug 31 2023.

Durstenfeld, M. S.; Sun, K.; Tahir, P.; Peluso, M. J. *et al.* Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, 5, n. 10, Oct 2022.

Emami, A.; Javanmardi, F.; Pirbonyeh, N.; Akbari, A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Arch Acad Emerg Med.**, 8, n. 1, 2020.

Faria, D.; Moll-Bernardes, R. J.; Testa, L.; Moniz, C. M. V. *et al.* Sympathetic Neural Overdrive, Aortic Stiffening, Endothelial Dysfunction, and Impaired Exercise Capacity in Severe COVID-19 Survivors: A Mid-Term Study of Cardiovascular Sequelae. **Hypertension**, 80, n. 2, p. 470-481, Feb 2023.

Faria, V. C.; Oliveira, L. F. L. d.; Ferreira, A. P.; Cunha, T. E. O. *et al.* Reference values for triceps surae tissue oxygen saturation by near-infrared spectroscopy. **Physiological Measurement**, 43, n. 10, p. 105005, 2022/10/12 2022.

Faverio, P.; Luppi, F.; Rebora, P.; Busnelli, S. *et al.* Six-Month Pulmonary Impairment after Severe COVID-19: A Prospective, Multicentre Follow-Up Study. **Respiration**, 100, n. 11, p. 1078-1087, 2021.

Fernández-De-Las-Peñas, C.; Rodríguez-Jiménez, J.; Cancela-Celleruelo, I.; Guerrero-Peral, A. *et al.* Post-COVID-19 Symptoms 2 Years After SARS-CoV-2 Infection Among Hospitalized vs Nonhospitalized Patients. **JAMA Netw Open**, 5, n. 11, 2022.

Ferreira, E. V. M.; Oliveira, R. K. F. Mechanisms of exercise intolerance after COVID-19: new perspectives beyond physical deconditioning. **J Bras Pneumol**, 47, n. 5, p. e20210406, Dec 1 2021.

Figueiredo, E. A. B.; Silva, W. T.; Tsopanoglou, S. P.; Vitorino, D. F. M. *et al.* The health-related quality of life in patients with post-COVID-19 after hospitalization: a systematic review. **Rev Soc Bras Med Trop**, 55, p. e0741, 2022.

Franklin, B. A.; Eijssvogels, T. M. H.; Pandey, A.; Quindry, J. *et al.* Physical activity, cardiorespiratory fitness, and cardiovascular health: A clinical practice statement of the American Society for Preventive Cardiology Part II: Physical activity, cardiorespiratory fitness, minimum and goal intensities for exercise training, prescriptive methods, and special patient populations. **Am J Prev Cardiol**, 12, p. 100425, Dec 2022.

Fresard, I.; Genecand, L.; Altarelli, M.; Gex, G. *et al.* Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in 'long COVID' patients with persistent dyspnoea. **BMJ Open Respir Res**, 9, n. 1, Mar 2022.

Gardner, A. W.; Montgomery, P. S.; Wang, M.; Shen, B. Association between calf muscle oxygen saturation with ambulatory function and quality of life in symptomatic patients with peripheral artery disease. **J Vasc Surg**, 72, n. 2, 2020.

Gorbalenya, A. E.; Baker, S. C.; Baric, R. S.; De Groot, R. J. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, 5, n. 4, p. 536-544, 2020/04/01 2020.

Greenhalgh, T.; Knight, M.; A'court, C.; Buxton, M. *et al.* Management of post-acute covid-19 in primary care. **BMJ**, 370, p. m3026, Aug 11 2020.

Guazzi, M.; Adams, V.; Conraads, V.; Halle, M. *et al.* EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Circulation**, 126, n. 18, p. 2261-2274, Oct 30 2012.

Guler, S. A.; Ebner, L.; Aubry-Beigelman, C.; Bridevaux, P. O. *et al.* Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. **Eur Respir J**, 57, n. 4, Apr 2021.

Harber, M. P.; Kaminsky, L. A.; Arena, R.; Blair, S. N. *et al.* Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009. **Prog Cardiovasc Dis**, 60, n. 1, p. 11-20, Jun-Jul 2017.

Henriksson, H.; Henriksson, P.; Tynelius, P.; Ekstedt, M. *et al.* Cardiorespiratory fitness, muscular strength, and obesity in adolescence and later chronic disability due to cardiovascular disease: a cohort study of 1 million men. **Eur Heart J**, 41, n. 15, p. 1503-1510, Apr 14 2020.

Herdy, A. H.; Ritt, L. E.; Stein, R.; Araujo, C. G. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. **Arq Bras Cardiol**, 107, n. 5, p. 467-481, Nov 2016.

Hirschenberger, M.; Hunszinger, V.; Sparrer, K. M. J. Implications of Innate Immunity in Post-Acute Sequelae of Non-Persistent Viral Infections. **Cells**, 10, n. 8, Aug 19 2021.

Holmes, M.; Koutakis, P.; Ismaeel, A. Aging alters gastrocnemius muscle hemoglobin oxygen saturation (StO₂) characteristics in healthy individuals. **European Journal of Applied Physiology**, 122, n. 6, p. 1509-1520, 2022/06/01 2022.

Hu, Y.; Sun, J.; Dai, Z.; Deng, H. *et al.* Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **J Clin Virol.**, 127, n. 1873-5967 (Electronic), 2020.

Huang, L.; Yao, Q.; Gu, X.; Wang, Q. *et al.* 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. **Lancet.**, 398, n. 10302, p. 747, 2021.

Iannaccone, S.; Castellazzi, P.; Tettamanti, A.; Houdayer, E. *et al.* Role of Rehabilitation Department for Adult Individuals With COVID-19: The Experience of the San Raffaele Hospital of Milan. **Arch Phys Med Reabilitação**, 101, n. 9, p. 1654-1661, 2020.

Jardim, J. R.; Faresin, S. M.; Romaldini, H.; Ratto, O. R. Atualização da proposta para unificação dos termos e símbolos pneumológicos no Brasil. **Jornal de Pneumologia**, 22, n. 5, set-out 1996.

Jones, S.; Chiesa, S. T.; Chaturvedi, N.; Hughes, A. D. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. **Artery Res**, 16, p. 25-33, Dec 2016.

Joyner, M. J.; Casey, D. P. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. **Fisiol Rev**, n. 1522-1210 (Electronic), 2015.

Khan, A. W.; Ullah, I.; Khan, K. S.; Tahir, M. J. *et al.* Pulmonary arterial hypertension post COVID-19: A sequela of SARS-CoV-2 infection? **Respir Med Case Rep**, 33, p. 101429, 2021.

Kokkinos, P.; Faselis, C.; Samuel, I. B. H.; Pittaras, A. *et al.* Cardiorespiratory Fitness and Mortality Risk Across the Spectra of Age, Race, and Sex. **J Am Coll Cardiol**, 80, n. 6, p. 598-609, Aug 9 2022.

Koleničová, V.; Vňuková, M. S.; Anders, M.; Fišerová, M. *et al.* A Review Article on Exercise Intolerance in Long COVID: Unmasking the Causes and Optimizing Treatment Strategies. **Med Sci Monit.**, 29, 2023.

Korpelainen, R.; Lämsä, J.; Kaikkonen, K. M.; Korpelainen, J. *et al.* Exercise capacity and mortality - a follow-up study of 3033 subjects referred to clinical exercise testing. **Ann Med**, 48, n. 5, 2016.

Kravari, M.; Angelopoulos, E.; Vasileiadis, I.; Gerovasili, V. *et al.* Monitoring tissue oxygenation during exercise with near infrared spectroscopy in diseased populations – A brief review. **International Journal of Industrial Ergonomics**, 40, n. 2, p. 223-227, 2010.

Lee, J. H.; Yim, J. J.; Park, J. A.-O. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Respir Res.**, 23, n. 1, p. 233, 2022.

Lima, A.; Bakker, J. Espectroscopia no infravermelho próximo para a monitorização da perfusão tecidual. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 23, 2011.

Liu, K.; Fang, Y. Y.; Deng, Y.; Liu, W. *et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. **Chin Med J**, 133, n. 9, 2020.

Long, B.; Brady, W. J.; Koyfman, A.; Gottlieb, M. Cardiovascular complications in COVID-19. **Am J Emerg Med**, 38, n. 7, 2020.

Lopez-Leon, S. A.-O.; Wegman-Ostrosky, T. A.-O.; Perelman, C. A.-O.; Sepulveda, R. A.-O. *et al.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, 11, n. 1, 2021.

Mancini, D. M.; Brunjes, D. L.; Lala, A.; Trivieri, M. G. *et al.* Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post–Coronavirus Disease. **JACC: Heart Failure**, 9, n. 12, p. 927-937, 2021/12/01/ 2021.

Manfredini, F.; Lamberti, N.; Malagoni, A. M.; Zambon, C. *et al.* Reliability of the vascular claudication reporting in diabetic patients with peripheral arterial disease: a study with near-infrared spectroscopy. **Angiology**, 66, n. 4, p. 365-374, 2015.

Milani, J.; Milani, M.; Cipriano, G. F. B.; De Castro, I. *et al.* Oxygen Uptake Efficiency Slope in South American Healthy Adults: COMPREHENSIVE REFERENCE VALUES AND INTERNATIONAL COMPARISONS. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, 43, n. 4, p. 290-300, Jul 1 2023.

Milani, M.; Milani, J.; Cipriano, G. F. B.; De Castro, I. *et al.* Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness in Brazil: A POOLED ANALYSIS AND OVERVIEW OF HETEROGENEITY IN NATIONAL AND INTERNATIONAL STUDIES. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, 42, n. 5, p. 366-372, Sep 1 2022.

Miller, M. R.; Hankinson J Fau - Brusasco, V.; Brusasco V Fau - Burgos, F.; Burgos F Fau - Casaburi, R. *et al.* Standardisation of spirometry. **Eur Respir J**, 26, n. 0903-1936 (Print), p. 319-338, Aug 2005.

Mitchell, J. H.; Levine, B. D.; Mcguire, D. K. The Dallas Bed Rest and Training Study: Revisited After 50 Years. **Circulation**, 140, n. 16, p. 1293-1295, Oct 15 2019.

Montemezzo, D.; Vieira Ds Fau - Tierra-Criollo, C. J.; Tierra-Criollo Cj Fau - Britto, R. R.; Britto Rr Fau - Velloso, M. *et al.* Influence of 4 interfaces in the assessment of maximal respiratory pressures. **Respir Care**, 57, n. 3, Mar 2012.

Mori, M. P.; Penjweini, R.; Knutson, J. R.; Wang, P.-y. *et al.* Mitochondria and oxygen homeostasis. **The FEBS Journal**, 289, n. 22, p. 6959-6968, 2022/11/01 2022.

Motiejunaite, J.; Balagny, P.; Arnoult, F.; Mangin, L. *et al.* Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors. **Eur Respir J**, 58, n. 2, Aug 2021.

Nandasena, H. A.-O.; Pathirathna, M. L.; Atapattu, A.; Prasanga, P. T. S. Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. **PLoS One**, 17, n. 2, 2022.

Neder, J. A.; Berton, D. C.; Marillier, M.; Bernard, A. C. *et al.* Inspiratory Constraints and Ventilatory Inefficiency Are Superior to Breathing Reserve in the Assessment of Exertional Dyspnea in COPD. **COPD**, 16, n. 2, p. 174-181, Apr 2019.

Nehme, M. A.-O.; Braillard, O. A.-O.; Alcoba, G. A.-O.; Aebischer Perone, S. *et al.* COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. **Ann Intern Med**, 174, n. 5, p. 723-725, 2021.

Nice. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. **National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines**, 2023.

Nieman, D. C. Exercise Is Medicine for Immune Function: Implication for COVID-19. **Current Sports Medicine Reports**, 20, n. 8, p. 395-401, 2021.

Notarte, K. I.; De Oliveira, M. A.-O.; Peligro, P. J.; Velasco, J. A.-O. *et al.* Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Clin Med**, 11, n. 24, 2022.

Nouredine, S.; Roux-Claudé, P.; Eberst, G.; Westeel, V. *et al.* The role of the cardiopulmonary exercise test and pulmonary rehabilitation in long COVID-19. **Rev Mal Respir**, 2023, n. 1776-2588 (Electronic), p. 604-622, 2023.

Ortiz-Ortigosa, L.; Gálvez-Álvarez, P.; Viñolo-Gil, M. J.; Rodriguez-Huguet, M. *et al.* Effectiveness of pulmonary rehabilitation programmes and/or respiratory muscle training in patients with post-COVID conditions: a systematic review. **Respir Res.**, 25, n. 1, 2024.

Pan, Y.; Zhang, D.; Yang, P.; Poon, L. L. M. *et al.* Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. **The Lancet Infectious Diseases**, 20, n. 4, p. 411-412, 2020.

Parreira, V. F.; França, D. C.; Zampa, C. C.; Fonseca, M. M. *et al.* Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, 11, 2007.

Paules, C. I.; Marston, H. D.; Fauci, A. S. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. **JAMA**, 323, n. 8, p. 707-708, 2020.

Pereira, C. A. d. C.; Sato, T.; Rodrigues, S. C. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 33, 2007.

Pereira, C. A. d. C. P. Espirometria. **J Pneumol**, 28, p. S1-S82, Out 2002.

Pereira, D. A. G.; Rodrigues, R. S.; Samora, G. A. R.; Lage, S. M. *et al.* Capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca avaliada pelo teste de esforço cardiopulmonar e classificação da New York Heart Association. **Fisioterapia e Pesquisa**, 19, p. 52-56, 2012.

Pessoa, I. M. B. S.; Houri Neto, M.; Montemezzo, D.; Silva, L. A. M. *et al.* Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, 18, 2014.

Petersen, M. A.-O.; Kristiansen, M. F.; Hanusson, K. D.; Danielsen, M. E. *et al.* Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. **Clin Infect Dis**, 73, n. 11, 2021.

Piotrowicz, K.; Gasowski, J.; Michel, J. P.; Veronese, N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. **Aging Clin Exp Res**, 33, n. 10, p. 2887-2898, Oct 2021.

Plaza, M.; Sevilla, G. G. P. Respiratory muscle sequelae in young university students infected by coronavirus disease 2019: an observational study. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, 68, n. 2, p. 245-249, Feb 2022.

Pouliopoulou, D. V.; Macdermid, J. C.; Saunders, E.; Peters, S. *et al.* Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JAMA**, 6, n. 9, 2023.

Poyatos, P.; Luque, N.; Sabater, G.; Eizaguirre, S. *et al.* Endothelial dysfunction and cardiovascular risk in post-COVID-19 patients after 6- and 12-months SARS-CoV-2 infection. **Infection**, 52, n. 4, p. 1269-1285, Aug 2024.

Rinaldo, R. F.; Mondoni, M.; Parazzini, E. M.; Pitari, F. *et al.* Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. **Eur Respir J**, 58, n. 2, Aug 2021.

Rodrigues, F.; Bárbara, C. Maximal respiratory pressures proposition for a protocol of assessment **Revista Portuguesa de Pneumologia**, 6, n. 4, p. 297-307, Jul/Ago 2000.

Romaszko-Wojtowicz, A. A.-O.; Szalecki, M.; Olech, K.; Doboszyńska, A. Assessment of the Function of Respiratory Muscles in Patients after COVID-19 Infection and Respiratory Rehabilitation. **Trop Med Infect Dis**, 8, n. 1, 2023.

Ross, R.; Blair, S. N.; Arena, R.; Church, T. S. *et al.* Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, 134, n. 24, p. e653-e699, Dec 13 2016.

Saltin, B.; Rådegran, G.; Koskolou, M. D.; Roach, R. C. Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. **Acta Physiologica Scandinavica**, 162, n. 3, p. 421-436, 1998/02/01 1998.

Satar, S.; Şahin, M. E.; Ergün, P. Health related quality of life and its determinants in COVID-19 patients. **Tuberk Toraks**, 71, n. 3, 2023.

Schafer, H.; Teschler, M.; Mooren, F. C.; Schmitz, B. Altered tissue oxygenation in patients with post COVID-19 syndrome. **Microvasc Res**, 148, p. 104551, Jul 2023.

Schwendinger, F.; Knaier, R.; Radtke, T.; Schmidt-Trucksäss, A. Low Cardiorespiratory Fitness Post-COVID-19: A Narrative Review. **Sports Medicine**, 53, n. 1, p. 51-74, 2023/01/01 2023.

Sen, S.; Khosla, S.; Awan, O.; Cohen, S. *et al.* Endothelial dysfunction in autoimmune, pulmonary, and kidney systems, and exercise tolerance following SARS-CoV-2 infection. **Frontiers in Medicine**, 10, n. 2296-858X (Print), 2023.

Senapati, S.; Banerjee P Fau - Bhagavatula, S.; Bhagavatula S Fau - Kushwaha, P. P.; Kushwaha Pp Fau - Kumar, S. *et al.* Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. **J Genet**, 100, n. 1, 2021.

Shang, C.; Liu, Z.; Zhu, Y.; Lu, J. *et al.* SARS-CoV-2 Causes Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy Impairment. **Front Microbiol.**, 2022.

Sheng, G.; Chen, P.; Wei, Y.; Yue, H. *et al.* Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. **2020**, n. 1931-3543 (Electronic), 2020.

Singh, I.; Joseph, P.; Heerdt, P. M.; Cullinan, M. *et al.* Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. **Chest**, 161, n. 1, p. 54-63, 2022.

Skjorten, I.; Ankerstjerne, O. A. W.; Trebinjac, D.; Brønstad, E. *et al.* Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. LID - 10.1183/13993003.00996-2021 [doi] LID - 2100996. **Eur Respir J**, 58, n. 2, 2021.

Souza, R. B. d. Pressões respiratórias estáticas máximas. **J Pneumol**, 28, p. S155 - S165, Out 2002.

Spaak, J.; Montmerle, S.; Sundblad, P.; Linnarsson, D. Long-term bed rest-induced reductions in stroke volume during rest and exercise: cardiac dysfunction vs. volume depletion. **J Appl Physiol (1985)**, 98, n. 2, p. 648-654, Feb 2005.

Spiesshoefer, J.; Regmi, B.; Senol, M.; Jörn, B. *et al.* Potential Diaphragm Muscle Weakness-related Dyspnea Persists Two Years after COVID-19 and Could Be Improved by Inspiratory Muscle Training: Results of an Observational and an Interventional Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 2024.

Stilhano, R. S.; Costa, A. J.; Nishino, M. S.; Shams, S. *et al.* SARS-CoV-2 and the possible connection to ERs, ACE2, and RAGE: Focus on susceptibility factors. **FASEB J**, 34, n. 11, p. 14103-14119, 2020.

Torres-Castro, R.; Vasconcello-Castillo, L.; Alsina-Restoy, X.; Solis-Navarro, L. *et al.* Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Pulmonology**, 27, n. 4, p. 328-337, Jul-Aug 2021.

Tran, V. A.-O.; Porcher, R. A.-O.; Pane, I.; Ravaud, P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. **Nat Commun**, 13, n. 1, 2022.

Tseng, S. H.; Liang, B. J.; Wang, W.; Tsai, B. X. *et al.* Monitoring adaptation of skin tissue oxygenation during cycling ergometer exercise by frequency-domain diffuse optical spectroscopy. **Biomed Opt Express**, 12, n. 8, p. 5023-5035, Aug 1 2021.

W.H.O. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Available at. World Health Organization. 2021.

Wasserman, K. **Principles of exercise testing and interpretation : including pathophysiology and clinical applications**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. xvi, 585 p. p. 0781748763.

Wieteska-Milek, M.; Kusmierczyk-Droszcz, B.; Betkier-Lipinska, K.; Szmit, S. *et al.* Long COVID syndrome after SARS-CoV-2 survival in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Pulm Circ**, 13, n. 2, p. e12244, Apr 2023.

Xavier, A. R.; Silva, J. S.; Almeida, J. P. C. L.; Conceição, J. F. F. *et al.* COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 56, 2020.

Xu, X.; Chen, P.; Wang, J.; Feng, J. *et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. **Sci China Life Sci**, 63, n. 3, p. 457-460, 2020.

Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, 28, n. 395, p. 1054-1062, 2020.

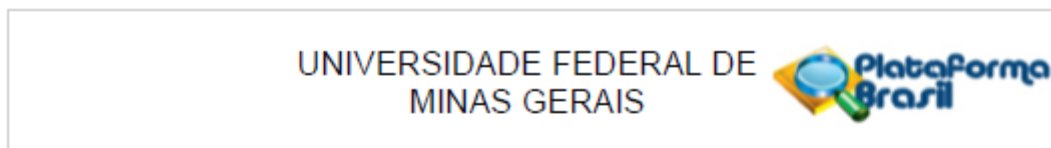
Zhou, G.; Chen, S.; Chen, Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. n. 2095-0225 (Electronic), 2020.

Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, 382, n. 8, p. 727-733, 2020.

Ziauddeen, N. A.-O.; Gurdasani, D.; O'hara, M. E.; Hastie, C. *et al.* Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey. **PLoS One**, 17, n. 3, 2022.

ANEXOS

ANEXO A - COMPROVAÇÃO DE APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COEP – UFMG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores Associados à Redução da Capacidade Funcional em Pacientes após Infecção por Covid-19

Pesquisador: Luciano Fonseca Lemos de Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59285122.0.0000.5149

Instituição Proponente: Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.544.014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo clínico transversal, do tipo caso-controle (N= 34). Em pessoas contaminadas pelo vírus da COVID-19, além do pulmão, órgãos como cérebro, coração e trato gastrointestinal, podem tornar-se alvo deste vírus, resultando em um acometimento multissistêmico com apresentação clínica ampla e diversa. Após infecção por síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), pode ocorrer persistência de limitação aos esforços por longos períodos, entretanto, sua completa fisiopatologia ainda não é conhecida. O teste de exercício cardiopulmonar (TECP), padrão ouro na avaliação da capacidade funcional, pode fornecer informações diretas sobre a fisiopatologia da limitação ao esforço. Assim, nesta pesquisa, indivíduos pós infecção por COVID-19 (com e sem persistência de fadiga e dispneia) realizarão as seguintes avaliações: Modified Medical Research Council – mMRC, Teste de Esforço Cardiopulmonar, Espirometria, Ecocardiograma, Teste de Caminhada de 6 minutos, Espectroscopia, Avaliação Autonômica, e por fim responderá ao questionário de qualidade de vida. Análise Estatística: O cálculo da amostra foi realizado de forma que permita detectar uma diferença de 8,3 ml.kg.min no VO₂pico, com um poder de 80% e um intervalo de confiança de 95%. Os pacientes serão recrutados a partir da população já atendida no ambulatório especializado do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais localizado ambulatório Bias Fortes coordenado pelo Profa. Dra. Carolina Coimbra Marinho. O estudo incluirá pacientes com resultado positivo para COVID-19 através do RT-PCR coletado com swab nasal ou de orofaringe com necessidade de internação

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 8627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.544.014

hospitalar por mais de 8 horas e que receberam alta hospitalar há mais de 12 meses e que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B), em seguida responderão a ficha de avaliação inicial (APÊNDICE A). Para os casos, serão considerados os pacientes que permanecem com sintomas de limitação ao esforço caracterizado pela presença de dispneia ou fadiga avaliada pela Escala de dispneia Modificada (Modified Medical Research Council – mMRC) (ANEXO A). O grupo controle será constituído de pacientes pareados por sexo, idade, índice de massa corporal e complexidade de assistência durante fase aguda da infecção por COVID-19 e que não possuem sintomas de dispneia ou fadiga. Serão excluídos os pacientes exibindo outra etiologia para disfunção miocárdica, como alcoolismo, infarto miocárdico prévio, doença arterial coronária conhecida, uso de cardioprotetores ou de drogas ilícitas, miocardiopatia periparto, valvopatia primária, doença do pericárdio. Também serão excluídos portadores de comorbidades prévias à infecção que comprometam a capacidade funcional como DPOC, hepatopatia grave, colagenose, disfunção tireoidiana não tratada e doença arterial periférica. Além dessas, serão excluídos os pacientes com limitação física (ortopédica ou neurológica) que impossibilite exercício aeróbico em esteira rolante e/ou caminhada. Os testes estatísticos específicos a serem empregados na análise de diferenças entre os grupos e entre as variáveis estudadas serão definidos após coleta inicial de dados e estabelecimento do padrão de distribuição das variáveis analisadas (normal ou não normal). A hipótese é que existe associação de uma pior resposta cardiorrespiratória no teste máximo e submáximo, função pulmonar, cardiovascular e autonômica no indivíduo pós-COVID-19.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Identificar os fatores associados à limitação funcional em pacientes pós infecção por COVID-19.

Objetivos Secundários: - Avaliar através do TECP as respostas cardiovasculares, metabólicas, pulmonares e a perfusão da musculatura esquelética em pacientes pósCOVID-19. - Avaliar a correlação das variáveis obtidas no TECP com os exames pulmonares, cardíacos e autonômicos em repouso em pacientes pós-COVID19. - Avaliar a correlação das variáveis obtidas no TECP com a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos em pacientes pós-COVID-19.

- Avaliar a correlação da capacidade funcional com qualidade de vida de pacientes pós-COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o proponente, os riscos associados com os testes são mínimos. Durante o teste, o

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.544.014

voluntário pode vir a sentir-se fadigado. Poderá também ocorrer durante os testes uma respiração mais rápida, sensação de falta de ar ou cansaço nas pernas e o coração bater mais rápido. Estas alterações são normais durante o exercício. O teste será imediatamente interrompido ao pedido do voluntário, ou diante de qualquer sinal e sintoma diferente do normal, sendo tomadas as providências necessárias. A frequência cardíaca, saturação de oxigênio e pressão arterial do voluntário serão monitoradas durante todos os testes. Haverá um médico presente durante o teste de esforço cardiopulmonar para maior segurança.

Também segundo o proponente, os indivíduos pós-COVID poderão se beneficiar com os resultados desse estudo. À medida que caracterizar melhor o seu perfil, podemos determinar melhor as suas necessidades. Contribuir para o tratamento fisioterapêutico na reabilitação daqueles que possuem o mesmo problema que os voluntários da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não está claro se o projeto de pesquisa está relacionado a um programa de pós-graduação. O cronograma está adequado. Os custos são elevados e o financiamento será próprio, o que coloca sob risco a viabilidade da pesquisa. Segundo parecer do departamento o projeto de pesquisa tem objetivos claros e métodos adequados, sendo relevante como estudo de viabilidade. Além disso, o projeto não prevê ônus financeiro ao Departamento de Fisioterapia e o pesquisador responsável pelo projeto tem expertise na área proposta para a pesquisa. O pesquisador ficará responsável por providenciar a devida autorização junto ao Hospital das Clínicas da UFMG. Não foi incluso no projeto um coparticipante e não foi apresentado carta(s) de anuência de local(is) de coleta dos dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos: projeto detalhado, informações básicas do projeto, folha de rosto assinada, parecer consubstanciado da câmara departamental e TCLE. O TCLE carece de ajustes, conforme apresentado a seguir nas recomendações.

Recomendações:

No TCLE:

- Adequar para o modelo de carta convite.
- Acrescentar espaço para rubricas nas páginas sem as assinaturas.
- Acrescentar o e-mail do pesquisador responsável.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 e 2º Andar e Sala 2005 e Campus Pampulha
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.544.014

- Deixar claro o tempo em que os dados coletados serão armazenados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que as recomendações serão atendidas, aprova-se a pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1915133.pdf	02/06/2022 16:02:59		Aceito
Outros	Aprovacao_camara_departamental.pdf	02/06/2022 16:02:41	Luciano Fonseca Lemos de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Pesquisa_Envolvendo_Seres_Humanos.pdf	05/05/2022 12:24:18	André Ribeiro de Paula	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_DETALHADO.docx	05/04/2022 22:55:57	André Ribeiro de Paula	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.docx	05/04/2022 22:55:35	André Ribeiro de Paula	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	17/03/2022 17:58:11	André Ribeiro de Paula	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	17/03/2022 17:57:57	André Ribeiro de Paula	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 - 2º Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.544.014

BELO HORIZONTE, 25 de Julho de 2022

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 e 2º. Andar e Sala 2005 e Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B - SHORT FORM HEALTH SURVEY - SF-36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

Função exercida no trabalho: _____

Há quanto tempo exerce essa função: _____

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito Nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6

e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

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

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

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

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

Pontuação: _____/100

ANEXO C – ESCALA BORG MODIFICADA

ESCALA DE BORG ADAPTADA		
PERCEPÇÃO DE ESFORÇO		
0	REPOUSO	
1	DEMASIADO LEVE	
2	MUITO MUITO LEVE	
3	MUITO LEVE	
4	LEVE	
5	LEVE-MODERADO	
6	MODERADO	
7	MODERADO-INTENSO	
8	INTENSO	
9	MUITO INTENSO	
10	EXAUSTIVO	

ANEXO D – APROVAÇÃO EM CÂMARA DEPARTAMENTAL



desfechos secundários (variáveis dependentes) serão as outras variáveis fornecidas pelo TECP.

O projeto de pesquisa tem objetivos claros e métodos adequados, sendo relevante como estudo de viabilidade. Além disso, o projeto não prevê ônus financeiro ao Departamento de Fisioterapia e o professor Luciano Fonseca Lemos de Oliveira, pesquisador responsável pelo projeto, tem expertise na área proposta para a pesquisa. O pesquisador ficará responsável por providenciar a devida autorização junto ao Hospital das Clínicas da UFMG.

Voto - Diante do exposto sou S.M.J., favorável à aprovação do projeto de pesquisa "Fatores associados à redução da capacidade funcional em pacientes após infecção por Covid-19" de interesse do professor Luciano Fonseca Lemos de Oliveira.

Prof. Anderson Aurélio da Silva - relator

Profa. Christina D.C.M. Faria, PhD
Chefe do Departamento de Fisioterapia
EEFFTO/UFMG - Inscr.: 22340-9

Aprovado em reunião
de câmara departamental
em 05/04/2022

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da pesquisa: *“Fatores associados à redução da capacidade funcional em pacientes após infecção por COVID-19”*

Pesquisador Principal: Prof. Dr. Luciano Fonseca Lemos Oliveira.

Pesquisadora responsável pelos pacientes: Prof.^a Dra. Carolina Coimbra Marinho.

Telefone para contato: EEEFTO: (31) 3409-2339

Natureza da pesquisa: Você é convidado(a) a participar do estudo intitulado: “Fatores associados à redução da capacidade funcional em pacientes após infecção por COVID-19”. O nosso objetivo é avaliar a capacidade funcional (capacidade de realizar atividades que possibilitem à pessoa cuidar de si mesmo e viver de forma independente), função pulmonar (condição do seu pulmão), função miocárdica (condição do seu coração), função autonômica (medida dos seus batimentos cardíacos em repouso) e da sua qualidade de vida (perguntas sobre sua saúde) nas pessoas acometidas pela COVID-19. Esse estudo busca estabelecer quais são os fatores que levam ao comprometimento funcional (capacidade do indivíduo de manter suas atividades de maneira independente) e determinar a duração dessas complicações. Acreditamos que conhecendo melhor o seu perfil, podemos contribuir para fornecer ideias nos quais direcionam a terapia farmacológica ou não. Este projeto será desenvolvido como dissertação de mestrado do programa de pós-graduação em Ciências da Reabilitação da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais. Caso você deseje participar desta pesquisa, será necessário responder alguns questionários e serão realizados alguns testes.

Envolvimento na Pesquisa: Ao participar você deve permitir que um membro desse projeto realize os seguintes testes e responderá algumas perguntas, acompanhado pelo aluno da pós-graduação André Ribeiro de Paula, realizado na EEFFTO - Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 Campus - Pampulha - Belo Horizonte - MG. O protocolo do primeiro dia consistirá de uma avaliação inicial: coleta de informações para conhecer mais sobre você. Espirometria, avaliar o ar que entra e sai do seu pulmão; Manovacuometria, avaliar a força que você possui para puxar e soltar o ar; NIRS, aparelho pequeno será fixado na panturrilha com uma faixa elástica durante o teste de caminhada e teste na bicicleta, para avaliar a fluxo sanguíneo no músculo da perna; Avaliação da função autonômica, para verificar os batimentos do seu coração, por um aparelho chamado cardiófrequencímetro; Teste de Caminhada de 6 minutos, que avaliará às voltas e distância percorrida em um corredor de 30 metros durante 6 minutos. O protocolo do segundo dia será realizado o Teste de Esforço Cardiopulmonar, realizado em uma bicicleta ergométrica, a qual você vai pedalar até não conseguir mais para avaliar sua capacidade de esforço; SF-36, questionário com perguntas sobre sua saúde. Já no terceiro dia, ecocardiograma para verificar a condição do coração. Estes testes serão realizados com objetivo de coletar informações sobre sua condição de saúde e características pessoais. Essas avaliações serão feitas em 3 dias com duração de aproximadamente 2 horas no primeiro dia e de 1 hora no segundo e terceiro dia. **Riscos e desconforto:** Riscos associados com os testes são mínimos, durante o teste, você pode vir a sentir-se fadigado. Poderá também ocorrer durante os testes uma respiração mais rápida, sensação de falta de ar ou cansaço nas pernas e o coração bater mais rápido. Estas alterações são normais durante o exercício. O teste será imediatamente interrompido ao seu pedido ou diante de qualquer sinal e sintoma diferente do normal, sendo tomadas as providências necessárias. Sua frequência cardíaca, saturação de oxigênio e sua pressão arterial serão monitoradas durante todos os testes. Haverá um médico

presente durante o teste de esforço cardiopulmonar para sua maior segurança. Receberá todas as instruções de como realizar os procedimentos para reduzir estes possíveis desconfortos. **Benefícios:** Você e outras pessoas pós-COVID poderão se beneficiar com os resultados desse estudo. À medida que caracterizar melhor o seu perfil, podemos determinar melhor as suas necessidades. Contribuir para o tratamento fisioterapêutico na reabilitação daqueles que possuem o mesmo problema que você. **Privacidade:** Para garantir que as informações deste estudo sejam confidenciais, você receberá um número de identificação, que será utilizado em todos os seus testes e seu nome nunca será revelado. As informações originadas deste estudo forem publicadas em revista ou evento científico, você não será reconhecido, pois será representado por um código numérico. **Pagamento:** Você não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação. **Liberdade de participação:** A participação neste estudo é inteiramente voluntária, e você é livre para concordar ou não com a participação. Caso deseje, você poderá abandonar o estudo a qualquer momento, poderá ser feito, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo pessoal. Em qualquer etapa do estudo o(a) senhor(a) poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Poderá encontrar o pesquisador principal Prof. Luciano Fonseca Lemos de Oliveira, através do telefone (31) 3409-4783, no departamento de Fisioterapia da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Ainda o(a) senhor(a) poderá consultar o Comitê de ética em pesquisa (COEP) da UFMG.

Comitê de ética em pesquisa (COEP): Composto por grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem função de proteger e garantir os direitos, a segurança e bem estar de todos os participantes que se voluntariaram a participar da mesma. COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG, está localizado na Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha.

Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br - Tel: (31) 3409-4592. Horário de atendimento: 07:00 às 11:00 / 14:00 às 19:00 de segunda-feira a sexta-feira.

Para participar da pesquisa você deverá assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em todas suas páginas nas duas vias. O pesquisador assinará as duas vias deste documento sendo que uma das vias permanecerá com você. Depois de ter lido as informações acima, tirado suas dúvidas, e for de sua vontade participar, por favor, preencha e assine a Declaração abaixo.

Declaro que li e entendi toda a informação repassada sobre o estudo, sendo os objetivos, procedimentos e linguagem técnica satisfatoriamente explicados e recebi uma 2º via deste formulário de consentimento. Tive tempo suficiente para considerar a informação acima e, tive a oportunidade de tirar todas as minhas dúvidas. Estou assinando este termo voluntariamente e, tenho direito, de agora ou mais tarde, discutir qualquer dúvida que venha a ter com relação à pesquisa com: Prof. Dr. Luciano Fonseca Lemos Oliveira na EEFFTO - Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 Campus - Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901. Telefone: (31) 3409-4784.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto, preencha os itens que segue:

Nome do(a) Participante

Assinatura do(a) Participante

Nome do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

Belo Horizonte, _____ de _____ de 202____.

APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL

Data: ____/____/____ Código de identificação: _____

Aplicador(a): _____

Nome completo: _____

CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO

	SIM	NÃO
Doença vascular? (Doença arterial coronária e/ou Doença arterial periférica)		
Problema de tireoide? Disfunção tireoidiana não tratada		
Algum problema no coração? (Valvopatia primária (Degeneração, calcificação, reumática, endocardite - congênitas e adquiridas) e/ou Doença do pericárdio (Pericardite aguda ou recorrente, derrame pericárdio, tamponamento, pericardite constrictiva, pericardite viral ou bacteriana) e/ou Dor precordial anginosa e/ou Pausas sinusais e/ ou IAM prévio e/ou BAV de 2º ou 3º grau e/ou Fibrilação e/ou flutter atrial com pré-excitação ventricular)		
Alguma doença no pulmão? (Doença no pulmão? DPOC e/ou Fibrose Pulmonar)		
Problema nos rins ou fígado? (Hepatopatia (doenças crônicas do fígado) e/ou Disfunção renal - Creatinina > 1,4)		
Problema “nas juntas” artrite e doença de pele? Colagenose (Lúpus, artrite reumatoide, esclerodermia, Dermatomiosite, Síndrome de Sjogren)		
Pressão alta não controlada? (Hipertensão arterial não controlada Estágio 2: PAS ≥ 180mmHg ou PAD ≥ 110mmHg);		
Problema que não permita caminhar rápido ou pedalar na bicicleta? (Limitação física (ortopédica ou neurológica) que impossibilite exercício aeróbio na bicicleta e/ou caminhada)		
Uso de drogas?		

Apresenta alguma marcação sim? ☐ = Participante excluído.

Apresenta todas marcações não? ☐ = Participante inserido no estudo

Dados de identificação:

- Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: () F () M

- Estado Civil: () Solteiro/a () Casado/a () Viúvo/a () Divorciado/a
- Atualmente está... () Desempregado/a () Emprego informal () Empregado/a CLT () Aposentado/a
- Profissão atual ou anterior: _____
- Escolaridade completa: () Alfabetizado () Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental completo () Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Ensino superior incompleto () Ensino superior completo () Pós-graduado
- Cor/raça auto declarada: () Branco () Pardo () Preto () Amarela () Indígena
- Renda *Salário mín R\$ 1.320: () Até 1 salário mínimo ou sem renda () Até 2 salários mín () Até 3 salários mín () Até 4 salários mín () Até 5 salários mín () Até 6 salários mín () Superior ou igual a 7 salários mín.

Endereço:

Bairro: _____ Rua/Av/Alameda: _____
 _____ nº: _____

CEP: _____ Cidade/Estado: _____

Telefone (pessoal): _____

Telefone (familiar): _____

Você possui alguma doença? Qual(is)? (Doenças e patologias):

Quais cirurgias/procedimentos você já realizou? (Intervenções cirúrgicas - Procedimento/data):

Medicações em uso (Nome, dosagem, horário e há quanto tempo em que utiliza):

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Quantidade de infecção(ões) confirmadas por COVID-19:

() 1; () 2; () 3; () 4; () 5; () 6; () 7; () 8; () 9; () Mais de 10 infecções

Diagnóstico COVID-19 (Se o participante não souber o dia é suficiente o mês e ano.):

1º: ____/____/____ 2º: ____/____/____ 3º: ____/____/____

4º: ____/____/____ 5º: ____/____/____ 6º: ____/____/____

7º: ____/____/____ 8º: ____/____/____

Quais vacinas? (Especificar quantidade de doses de cada vacina informada):

(____) Pfizer; (____) Janssen; (____) CoronaVac/Butantan; (____)

AstraZeneca/Oxford/FioCruz; (____) Sputnik; (____) Covaxim; (____)

Outras: _____

(____) Não sabe informar;

Sintomas pós-COVID:

-
-
- Hipertensão? () Sim () Não → Anos de

hipertensão: _____

- Diabetes? () Sim () Não → Tipo:() 1 () 2 → Anos de

diabetes: _____

- Tabagista? () Sim () Não () Ex-tabagista → Anos fumando:

- Anos/maço (Multiplique o nº de anos em que fumou pelo nº de maços fumados ao dia): _____

*1 maço possui 20 cigarros.

- Consome bebida alcoólica? Etilista: () Sim () Não () Ex-etilista → Etilista por quantos anos: _____

*Etilista= 1 ou 2 drinks por dia, por no máximo 5 dias não consecutivos da semana.

- Possui alguma dor? () Sim () Não → Local(is) e especificar: repouso ou esforço, data em que começou e E.V.N.:

-
-
-
-
- Menopausa: () Sim () Não () Não se aplica () Pós menopausa

- Internação devido a COVID? () Sim () Não

- Local de internação devido a COVID: () UPA () UTI/CTI () Enfermaria ()
UBS/Posto () Não sabe

Ano e tempo das internações (Tempo especificar se foi X dias/meses):

1°: _____ / _____ 2°: _____ / _____ 3°: _____ / _____

4°: _____ / _____ 5°: _____ / _____ 6°: _____ / _____

7°: _____ / _____ 8°: _____ / _____

- Oxigenoterapia? () Sim () Não () Não sabe informar
- VM - "Respirador"? () Sim () Não () Não sabe informar
- Realiza atividade física? () Sim () Não → Qual (is)?

Frequência semanal () 0; () 1; () 2; () 3; () 4; () 5; () 6; () 7 → Horas por dia: _____ Fazer cálculo - Horas semanal: _____ há quanto(s) **meses:** _____

- Realiza fisioterapia? () Sim () Não → Frequência semanal () 0; () 1; () 2; () 3; () 4; () 5; () 6; () 7

Há quanto tempo **meses:** _____

Especialidade: _____

- Acompanhamento médico? () Não () Sim → Há quanto tempo **meses:** _____

Especialidade(s): _____

- Acompanhamento psicológico? () Não () Sim → Há quanto tempo **meses:** _____

Altura (**cm**): _____ Peso (**Kg**): _____ IMC = peso / (altura x altura): _____

Circunferência cintura (cm): _____ lado dominante do MI () Direito () Esquerdo

Circunferência panturrilha maior porção (cm): _____

Altura do maléolo lateral até a marcação da maior porção de circunferência panturrilha: _____ cm

Plicometria: 1º medida: _____ 2º medida: _____ 3º

medida: _____

Soma das 3 medidas dividido por 3 = _____ (mm)

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

Classificação mMRC

Nota mMRC: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4

APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO MANOVACUOMETRIA

Participante: _____

Código de identificação: _____ Data: ____/____/____

Manovacuometria

PI_{máx}:

1º	2º	3º	4º
5º	6º	7º	8º

Maior valor obtido de 3 medidas reprodutíveis: _____

PE_{máx}:

1º	2º	3º	4º
5º	6º	7º	8º

Maior valor obtido de 3 medidas reprodutíveis: _____

*Medida reprodutível: A última não pode ser a maior e deve ter diferença de no máximo 10% entre si. E no máximo 8 manobras.

APÊNDICE D – MINICURRÍCULO

IDENTIFICAÇÃO

Nome: André Ribeiro de Paula

Contato: andreribeirofisioterapia@gmail.com

Lattes ID: <http://lattes.cnpq.br/4669163587831377>

FORMAÇÃO ACADÊMICA TITULAÇÃO

2021–2024: Mestrado em andamento em Ciências da Reabilitação na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Título: Impacto da Covid Longa na Capacidade Funcional e na Qualidade de Vida: Um Estudo Caso-Controlle.

Orientador: Luciano Fonseca Lemos de Oliveira - Coorientadora: Carolina Coimbra Marinho

Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

2023: Especialização em Especialista Profissional em Terapia Intensiva Adulto. (Carga Horária: 5760h). Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, COFFITO, Brasil. Título: Título de Especialista.

2022–2023: Especialização em Fisioterapia Respiratória e Cardiovascular. (Carga Horária: 420h). Faculdade Única, FU, Brasil. Título: Especialização.

2020 – 2022: Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência. (Carga Horária: 5760h). Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, FHEMIG, Brasil.

Título: Management and outcome of the individuals admitted to the COVID-19 Intensive Care Unit. Orientadora: Lays Magalhães Braga Barros.

Bolsista do(a): Ministério da Saúde, MS, Brasil.

2015-2019: Graduação em Fisioterapia. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, FCMMG, Brasil. Título: Correlation of Pulmonary Function, Functional Capacity and Quality of Life in Individuals with Parkinson's Disease. Orientador: Flávia Cardoso Schaper - Coorientadora: Raquel de Carvalho Lana Campelo

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

2024: Tecnologia FES-Cycling na Prática Clínica. IBRAMED.

2023: Fisioterapia Cardiológica Aplicada. (Carga horária: 180h). Faculdade Única, FU, Brasil. Curso de extensão.

2023: Capacitação em Escrita Científica. Carga horária: 15 horas. Instituição Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional EEFFTO – UFMG.

2023: Aluno especial do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da UFSCar. Disciplina: Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease In Low- And Middle-Income Countries And New Perspectives Of Pulmonary Rehabilitation

TRABALHOS APRESENTADOS

- PAULA, A. R. Alterações na Capacidade Funcional em Paciente com COVID-19 Prolongada: Um estudo com espectroscopia de luz próxima ao infravermelho. XXI Simpósio Internacional de Fisioterapia Respiratória, Cardiovascular e Terapia Intensiva, 2024, Brasília.
- PAULA, A. R. Existe Associação entre Função Pulmonar, Capacidade Funcional e Qualidade de Vida em Indivíduos com Doença de Parkinson. XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva, 2022, Florianópolis.
- PAULA, A. R. Existe Associação entre Função Pulmonar, Capacidade Funcional e Qualidade de Vida em Indivíduos com Doença de Parkinson. IXX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva, 2022, Florianópolis.
- PAULA, A. R. Correlação entre o Manejo da Assistência Ventilatória na Unidade de Terapia Intensiva Covid-19. In: XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva, 2022, Florianópolis.

PROJETOS DE EXTENSÃO

2021 - 2024: Reabilitação cardiopulmonar da criança e do adolescente. Coordenadores: Prof^a. Dr^a. Fernanda de Cordoba Lanza e Prof. Dr. Luciano Fonseca Lemos de Oliveira. Carga horária semanal: 8 horas. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

2024 - Atual: Fisioterapeuta no Hospital Universitário Ciências Médicas - Belo Horizonte – MG.

AULA MINISTRADA COMO CONVIDADO

2024: Atualização Fisioterapêutica na Saúde Infantil. Instituição: Fundação Educacional Lucas Machado.

2024: Aula Ministrada - Reabilitação cardiorrespiratória na pediatria: experiências do ambulatório HC-UFMG. I Encontro Científico de Fisioterapia da EBSEH.

2023: Ministrou o *workshop* de Cinesioterapia. Instituição: UFMG.

ORIENTAÇÃO

2024: Aleteia Dias Souza. Análise da Saturação Tecidual na COVID Longa durante o esforço submáximo. Orientação de TCC em andamento.

EVENTOS

- XXI Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva. 2024.
- 32º Congresso da Sociedade Mineira de Cardiologia. 2023.
- 77th Brazilian Congress of Cardiology and 2022 World Congress of Cardiology. 2022.
- XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva. 2022.
- 1º Congresso Brasileiro de Evidências Clínicas na COVID-19. 2021.
- Circuito de Atualização em Reabilitação Pós-COVID. 2021.
- Consequências Cardiovasculares no Pós-COVID-19: O que sabemos em 2021.
- II Congresso Norte-Nordeste de Saúde Pública. 2021.
- Atualização e Treinamento para Manejo Clínico nas Unidades de Terapia Intensiva Em Pacientes de COVID-19. 2020.