



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

---

---

**FUNÇÃO ENDOTELIAL COMO INDICADOR PROGNÓSTICO, INFLUÊNCIA  
NOS NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA EM PESSOAS IDOSAS E EVIDÊNCIAS  
CIENTÍFICAS SOBRE A REABILITAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM  
SÍNDROME PÓS-COVID-19**

**Ms. Esp. Murilo Rezende Oliveira**  
*Candidato ao título de doutor*

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Audrey Borghi Silva**  
*Professora Orientadora*

**São Carlos, SP**  
**2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

---

---

**FUNÇÃO ENDOTELIAL COMO INDICADOR PROGNÓSTICO, INFLUÊNCIA  
NOS NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA EM PESSOAS IDOSAS E EVIDÊNCIAS  
CIENTÍFICAS SOBRE A REABILITAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM  
SÍNDROME PÓS-COVID-19**

**Ms. Esp. Murilo Rezende Oliveira**  
*Candidato ao título de doutor*

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Audrey Borghi Silva**  
*Professora Orientadora*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Fisioterapia na área de concentração: Fisioterapia Cardiorrespiratória.

**São Carlos, SP**  
**2024**

Trabalho desenvolvido com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – Código Financiamento 001) sob o número do processo: 88887.507811/2020-00 (Edital AE) e 88887.717104/2022-00 (CAPES-PRINT – Edital nº41/20217).



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

---

### Folha de Aprovação

---

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Murilo Rezende Oliveira, realizada em 26/07/2024.

#### Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva (UFSCar)

Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre (UFSCar)

Profa. Dra. Isabella Martins de Albuquerque (UFSM)

Prof. Dr. Marcelo Velloso (UFMG)

Profa. Dra. Eloara Vieira Machado Ferreira Alvares da Silva Campos (UNIFESP)

## AGRADECIMENTOS

A conclusão deste doutorado representa uma jornada de aprendizado, crescimento e superação. Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, por guiar cada passo deste trajeto. Sua presença e proteção constante me deu força e sabedoria nos momentos mais desafiadores, proporcionando-me a paz e a clareza necessárias para seguir em frente, mesmo quando o caminho parecia árduo e incerto.

Agradeço ao grupo de pesquisa Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), cuja estrutura, recursos, colaboração e troca de conhecimentos enriqueceram e tornaram possível a realização do meu trabalho. E claro, a minha orientadora Dr<sup>a</sup> Audrey Borghi Silva, que merece um reconhecimento especial nesta conquista da minha vida. Sua orientação, ensinamentos e apoio foram indispensáveis para o desenvolvimento de cada estudo, coleta de dados e na realização do intercâmbio. Audrey, sua dedicação e expertise não só me guiaram academicamente, mas também me inspiraram a buscar sempre o melhor como pessoa, pesquisador e profissional. Além disso, agradeço a Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), que com sua estrutura e nota máxima na pós-graduação em fisioterapia (PPGFT) me deu a oportunidade de ser bolsista ao longo do meu doutorado pela agência de fomento e pesquisa Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). A partir da minha bolsa da CAPES, pude ter tempo integral para a realização dessa tese e de cada um dos estudos com maior qualidade e vivenciei uma experiência única na minha vida com o intercâmbio na Austrália. Um agradecimento especial ao Hospital Universitário e ao Hospital Santa Casa de São Carlos por me permitirem realizar as coletas de dados da minha tese.

Gostaria de agradecer também em especial a minha noiva, Isabella, que com sua compreensão, amor, apoio e com muito conhecimento compartilhado foi essencial para que eu pudesse dedicar-me e realizar com êxito este doutorado. Isa, sua presença e incentivo constante fizeram toda a diferença, e sou profundamente grato por ter você ao meu lado. Agradeço também a minha família, cujo amor e apoio incondicional, foram fundamentais durante todo esse processo, expresso minha eterna gratidão. Vocês foram a minha base sólida, oferecendo palavras de encorajamento e conforto nos momentos de dúvida, apesar de toda a distância. Agradeço aos meus amigos, que me motivaram e compartilharam comigo essa trajetória, oferecendo suporte emocional e celebrando cada conquista ao meu lado.

E por fim, agradeço aos professores e doutores da banca examinadora na defesa do meu doutorado, pela disponibilidade e valiosas contribuições para aprimoramento desta tese. A conclusão deste doutorado não é apenas um fim, mas um testemunho de perseverança,

aprendizado e a porta para novos horizontes. Obrigado a todos que estiveram comigo neste período de evolução e aprendizado. Eu prometo que é só o começo.

## RESUMO

A COVID-19 trouxe desafios significativos para a saúde pública, especialmente para populações mais vulneráveis como as pessoas idosas, os pacientes acometidos pela COVID-19 e aqueles pacientes com sintomas persistentes após a infecção (Síndrome pós-COVID-19). Nesse contexto, visto a lacuna de conhecimento e evidências sobre a temática ao longo do desenvolvimento desta tese (entre 2020-2024), nosso grupo de pesquisa conduziu estudos que pudessem elucidar as principais questões de cada momento após o início da COVID-19. Seguem abaixo 3 destes estudos:

**Estudo I - Objetivo:** Avaliar a relação entre as medidas da vasodilatação mediada pelo fluxo (em inglês: *FMD*) da artéria braquial, que avalia não invasivamente a função endotelial, com os dias de hospitalização e a mortalidade em pacientes diagnosticados com a COVID-19, assim como comparar essas medidas e os desfechos em pacientes com e sem a COVID-19. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo envolvendo 180 pacientes com a COVID-19 confirmado (grupo COVID-19) ou suspeito (grupo Não-COVID-19) foram recrutados. A avaliação clínica e a *FMD* foram realizadas nas primeiras 24–48 h de hospitalização. Os pacientes foram acompanhados até a alta ou óbito. **Resultados:** 98 pacientes (grupo COVID-19) e 82 pacientes (grupo Não-COVID-19) foram avaliados. O grupo COVID-19 permaneceu hospitalizado por mais tempo e observamos maior número de óbitos quando comparado ao grupo Não-COVID-19 ( $p = 0,01$ ; e  $p < 0,01$ ). Os pacientes do grupo COVID-19 também apresentaram redução significativamente maior tanto na *FMD* absoluta em milímetros (mm) (*FMD* mm) quanto na *FMD* relativa em porcentagem (*FMD*%) ( $p < 0,01$  em ambos). Foi encontrado que a *FMD* absoluta  $\leq 0,26$  mm e *FMD* relativa  $\leq 3,43\%$  foram os pontos de corte ideais para prever mortalidade e maior tempo de internação. Na análise de Kaplan-Meier, os pacientes com a COVID-19 apresentaram alta probabilidade de óbito dentro de um período de até 10 dias de hospitalização. **Conclusão:** Pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentam disfunção vascular endotelial precocemente, permanecem hospitalizados por mais tempo e houve maior mortalidade, quando comparados com pacientes internados por outras causas.

**Estudo II - Objetivo:** Avaliar as evidências disponíveis relacionadas ao nível de atividade física das pessoas idosas durante a pandemia da COVID-19. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, registrada no PROSPERO (CRD42021241116), que incluiu estudos transversais e de coorte. A escala de Avaliação de Qualidade de New Castle-Ottawa foi utilizada para avaliar a qualidade dos estudos. **Resultados:** Foram encontrados 25 estudos, sendo 14 transversais e 11 de coorte. Os estudos mostraram que a população idosa foi altamente afetada em relação ao nível de atividade física e estilo de vida durante as restrições, quarentenas e *lockdowns* causados pela COVID-19. Houve redução significativa nos níveis de atividade física, levando a declínios na aptidão física e aumento do comportamento sedentário, fatores diretamente relacionados ao aumento da fragilidade nessa população. **Conclusão:** O nível de atividade física na população idosa diminuiu durante o período de quarentena da COVID-19 em todo o mundo. Estratégias para manter a condição física devem ser incentivadas com exercícios físicos que atendam às necessidades das pessoas idosas no cenário pandêmico, a fim de manter e melhorar a saúde dessa população.

**Estudo III - Objetivo:** Estabelecer os efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes com sintomas persistentes após a infecção por COVID-19. Além disso, comparar as modalidades dos serviços da reabilitação pulmonar (presencial e telerreabilitação) e a duração em semanas (4-8 semanas e >8 semanas). **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, registrada no PROSPERO (CRD42022310788.), que incluiu ensaios clínicos randomizados. A extração de

dados e a avaliação da qualidade foram realizadas de forma independente por dois revisores. A qualidade metodológica foi avaliada usando a Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane (RoB-1). **Resultados:** A busca na literatura encontrou 1406 artigos, dos quais 7 estudos exploraram os efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes com síndrome pós-COVID-19. A metanálise mostrou um aumento na capacidade de exercício com reabilitação pulmonar em comparação com o controle (teste de caminhada de 6 minutos: diferença média: 60,56 m, intervalo de confiança de 95%: 40,75–80,36), uma redução na fadiga (Escala de Severidade de Fadiga: -0,90, -1,49 a -0,31), mas nenhuma mudança na dispneia (-0,57, -1,32 a 0,17) e na força muscular (3,03, -1,89 a 7,96). Não houve diferenças entre telerreabilitação e reabilitação pulmonar presencial em relação aos efeitos na força muscular periférica ( $p = 0,42$ ), dispneia ( $p = 0,83$ ) e fadiga ( $p = 0,34$ ). Não houve diferenças entre programas de 4-8 semanas e >8 semanas em relação à capacidade de exercício ( $p = 0,83$ ), força muscular periférica ( $p = 0,42$ ) e dispneia ( $p = 0,76$ ). **Conclusões:** A reabilitação pulmonar melhora a capacidade de exercício e reduz a fadiga em pacientes com síndrome pós-COVID-19. A duração da reabilitação pulmonar (4-8 semanas vs >8 semanas) ou a modalidade (telerreabilitação vs presencial) não afetaram os resultados, mas os dados foram limitados e baseados em análises de subgrupos. São necessárias mais evidências para determinar o modo de entrega e a duração mais recomendada para a reabilitação pulmonar para a síndrome pós-COVID-19.

**Considerações finais e direcionamentos futuros:** Diante dos achados, concluímos que tais achados reforçam a importância de se considerar a avaliação da função endotelial de forma não invasiva por meio da FMD precocemente nos hospitais aos pacientes com a COVID-19. Adicionalmente, este estudo reforça a necessidade de buscar medidas para melhorar e recuperar o nível de atividade física em pessoas idosas neste momento após a pandemia e que a reabilitação pulmonar é essencial em pacientes que foram infectados pela COVID-19. No entanto, evidências acerca da melhor forma de distribuição e do tempo de reabilitação ainda são insuficientes e ensaios clínicos de alta qualidade são necessários.

**Palavras-chave:** COVID-19. Endotélio vascular. Atividade física. Reabilitação pulmonar. Síndrome Pós-COVID-19.

## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has brought significant challenges to public health, particularly for vulnerable populations such as older people, COVID-19 patients, and those with persistent symptoms post-infection (Post-COVID-19 Syndrome). Given the knowledge gap and lack of evidence on the topic during the development of this thesis (from 2020 to 2024), our research group conducted studies to elucidate the main issues at each stage following the onset of COVID-19. Below are three of these studies:

**Study I - Objective:** To evaluate the relationship between flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery, a non-invasive measure of endothelial function, with hospitalization days and mortality in patients diagnosed with COVID-19, and to compare these measures and outcomes in patients with and without COVID-19. **Methods:** A prospective observational study was conducted with 180 participants, including both confirmed COVID-19 patients (COVID-19 group) and suspected COVID-19 patients (Non-COVID-19 group). Clinical assessment and FMD measurements were performed within the first 24-48 hours of hospitalization. Patients were followed until discharge or death. **Results:** We evaluated 98 patients in the COVID-19 group and 82 in the Non-COVID-19 group. The COVID-19 group had longer hospital stays and higher mortality rates compared to the Non-COVID-19 group ( $p=0.01$  and  $p<0.01$ , respectively). The COVID-19 group also showed a significantly greater reduction in both absolute and relative FMD ( $p<0.01$  for both). Absolute  $FMD \leq 0.26$  mm and relative  $FMD \leq 3.43\%$  were identified as optimal cut-off points for predicting mortality and longer hospital stays. Kaplan-Meier analysis indicated that COVID-19 patients had a high probability of death within 10 days of hospitalization. **Conclusion:** Hospitalized COVID-19 patients exhibit early endothelial dysfunction, longer hospital stays, and higher mortality compared to those hospitalized for other reasons.

**Study II - Objective:** To evaluate the available evidence on the physical activity levels of older people during the COVID-19 pandemic. **Methods:** This systematic review, registered in PROSPERO (CRD42021241116), included cross-sectional and cohort studies. The New Castle-Ottawa Quality Assessment Scale was used to measure study quality. **Results:** A total of 25 studies were found, including 14 cross-sectional and 11 cohort studies. The studies indicated that the older population was highly affected regarding physical activity levels and lifestyle during the COVID-19-induced restrictions, quarantines, and lockdowns. There was a significant reduction in physical activity levels, leading to declines in physical fitness and an increase in sedentary behavior, factors directly related to increased frailty in this population. **Conclusion:** Physical activity levels in the older population decreased during the COVID-19 quarantine period worldwide. Strategies to maintain physical condition should be encouraged with exercises that meet the needs of the older people during the pandemic to maintain and improve their health.

**Study III - Objective:** To establish the effects of pulmonary rehabilitation in patients with persistent symptoms post-COVID-19 infection. Additionally, to compare the modalities of pulmonary rehabilitation services (face-to-face and telerehabilitation) and the duration in weeks (4-8 weeks and  $>8$  weeks). **Methods:** This systematic review, registered in PROSPERO (CRD42022310788), included randomized clinical trials. Data extraction and quality assessment were performed independently by two reviewers. Methodological quality was evaluated using the Cochrane Risk of Bias Tool (RoB-1). **Results:** The literature search retrieved 1,406 articles, of which 7 studies explored the effects of pulmonary rehabilitation in patients with post-COVID-19 syndrome. The meta-analysis showed an increase in exercise

capacity with pulmonary rehabilitation compared to control (6-minute walk test: mean difference: 60.56 m, 95% confidence interval: 40.75–80.36), a reduction in fatigue (Fatigue Severity Scale: MD: -0.90, 95%CI: -1.49 to -0.31), but no change in dyspnea (MD: -0.57, 95%CI: -1.32 to 0.17) and muscle strength (MD: 3.03, 95%CI: -1.89 to 7.96). There were no differences between telerehabilitation and in-person pulmonary rehabilitation regarding effects on peripheral muscle strength ( $p=0.42$ ), dyspnea ( $p=0.83$ ), and fatigue ( $p=0.34$ ). No differences were found between programs of 4-8 weeks and >8 weeks concerning exercise capacity ( $p=0.83$ ), peripheral muscle strength ( $p=0.42$ ), and dyspnea ( $p=0.76$ ). **Conclusions:** Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity and reduces fatigue in patients with post-COVID-19 syndrome. The duration of pulmonary rehabilitation (4-8 weeks vs. >8 weeks) or modality (telerehabilitation vs. face-to-face) did not affect the outcomes, but data were limited and based on subgroup analyses. More evidence is needed to determine the optimal delivery mode and duration of pulmonary rehabilitation for post-COVID-19 syndrome.

**Final Considerations and Future Directions:** Based on the findings, we conclude that these results reinforce the importance of considering non-invasive endothelial function assessment using FMD early in hospitals for COVID-19 patients. Additionally, this study underscores the need to seek measures to improve and restore physical activity levels in the elderly in the post-pandemic period and highlights the essential role of pulmonary rehabilitation in patients who were infected with COVID-19. However, evidence on the best form of distribution and duration of rehabilitation remains insufficient, and high-quality clinical trials are needed.

**Keywords:** COVID-19. Vascular endothelium. Physical activity. Pulmonary rehabilitation. Post-COVID-19 Syndrome.

## LISTA DE FIGURAS

### 4 REFERENCIAL TEÓRICO

FIGURA 1. Envolvimento cardiovascular no COVID-19: manifestações-chave e mecanismos hipotéticos. ....	35
FIGURA 2. Uma visão abrangente da lesão endotelial induzida por SARS-CoV-2 e complicações trombóticas. ....	37
FIGURA 3. Técnica de Vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial.....	39
FIGURA 4. Anatomia das camadas do vaso sanguíneo na imagem do ultrassom.....	39
FIGURA 5. Cronograma da COVID-19 pós-agudo... ..	41
FIGURA 6. Manifestações cardiovasculares do SARS-CoV-2 durante a fase aguda e pós-aguda.....	42

### 5 ESTUDO I

FIGURA 1. Fluxograma do estudo.....	61
FIGURA 2. Comparação da FMD% e FMDmm entre o Grupo COVID-19 e o Grupo Não-COVID-19.....	64
FIGURA 3. Representação do diâmetro da artéria braquial do Grupo Não-COVID-19 e do Grupo COVID-19 na avaliação inicial e após 3 minutos de hiperemia reativa.....	64
FIGURA 4. Curvas ROC de pacientes com a COVID-19.....	65
FIGURA 5. Análise de Kaplan-Meier para FMDmm em pacientes com COVID-19.....	68

### 6 ESTUDO II

FIGURA 1. Fluxograma do estudo.....	80
-------------------------------------	----

### 7 ESTUDO III

FIGURA 1. Fluxograma do estudo.....	108
FIGURA 2. Resumo do risco de viés.....	114
FIGURA 3. Metanálises para os efeitos da reabilitação pulmonar vs. controle em (A) TC6, (B) Handgrip, (C) mMRC, (D) FSS. Análise de subgrupo para programas presenciais ou de telerreabilitação.....	116

FIGURA 4. Metanálises para os estudos incluídos combinados usando um modelo de efeitos aleatórios com o uso da diferença média para avaliar o (A) TC6, (B) Handgrip e (C) mMRC imediatamente após a intervenção (comparação entre PR e intervenções de controle), para comparar o número de semanas.....119

## LISTA DE TABELAS

### 5 ESTUDO I

TABELA 1. Dados clínicos, comorbidades, número de mortes, dias de hospitalização, medicamentos, hemograma e FMD em pacientes do grupo COVID-19 e grupo Não-COVID-19.....63

TABELA 2. Pontos de corte, AUC, sensibilidade e especificidade de FMD% e FMDmm em pacientes com a COVID-19.....65

TABELA 3. Dados clínicos, dias de hospitalização, número de mortes, hemograma e FMD em pacientes com COVID-19, divididos nos pontos de corte de FMD.....67

TABELA 4. Regressão de Cox para fatores de risco de acordo com o ponto de corte FMD<0,26mm.....69

### 6 ESTUDO II

TABELA 1. Características da amostra e dados sociodemográficos.....82

TABELA 2. Nível de atividade física durante a pandemia de COVID-19.....85

TABELA 3. Avaliação de qualidade para estudos transversais incluídos (Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale).....90

TABELA 4. Avaliação de qualidade para estudos de coorte incluídos (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale).....91

### ESTUDO III

TABELA 1. Características dos estudos e participantes incluídos.....110

TABELA 2. Resumo das intervenções e resultados dos estudos incluídos.....112

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ATS: *American Thoracic Society*

CK: Creatina quinase

COVID-19: Doença coronavírus 2019

DAC: Doença arterial coronariana

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECA2: Enzima conversora da angiotensina 2

ECR: Ensaio clínico randomizado

eNOS: *Endothelial nitric oxide synthase*

EPI: Equipamento de proteção individual

ERO: Espécies reativas ao oxigênio

ERS: *Europe Respiratory Society*

FC: Frequência cardíaca

FMD: *flow-mediated dilatation*

FSS: *Fatigue Severity Scale*

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IC: Intervalo de confiança

IMC: Índice de massa corporal

IPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física

MERS: Síndrome respiratória do Oriente Médio

MeSH: *Medical Subject Headings*

MET: *Metabolic Equivalent Intensity Level*

mMRC: Medical Research Council modificada

NO: Óxido nítrico

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

PASE: Escala de Atividade Física para Idosos

PEEP: Pressão positiva expiratória final

PICS: Síndrome pós cuidados intensivos

PPG-Ft: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

RPM: Respirações por minuto

RT-PCR: Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa em tempo real

SARS: *severe acute respiratory disease*

SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo

SpO<sub>2</sub>: Saturação periférica de oxigênio

STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

SUS: Sistema único de saúde

TC: Tomografia computadorizada

TC6: Teste de caminhada de 6 minutos

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TD6: Teste do degrau de 6 minutos

TMI: Treinamento muscular inspiratório

UFSCar: Universidade Federal de São Carlos

UTI: Unidades de terapia intensiva

VO<sub>2</sub>máx: Volume de oxigênio máximo

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2 CONTEXTUALIZAÇÃO .....</b>	<b>18</b>
2.1 TRAJETÓRIA ACADÊMICA .....	18
2.2 PARCERIAS E EXPERIÊNCIAS NACIONAIS E INTERNACIONAIS .....	19
2.3 ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS .....	19
2.4 CONTRIBUIÇÃO PARA O AVANÇO CIENTÍFICO .....	20
2.5 DESCRIÇÃO DA TESE PARA O PÚBLICO LEIGO .....	20
<b>3 ATIVIDADES REALIZADAS NO PERÍODO (2020-2024) .....</b>	<b>21</b>
3.1 ATUAÇÃO PROFISSIONAL E FORMAÇÃO COMPLEMENTAR.....	21
3.2 ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS .....	23
3.3 CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS.....	26
3.4 ORIENTAÇÕES/COORIENTAÇÕES .....	26
3.5 PARTICIPAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS EM EVENTOS .....	26
3.6 INTERCÂMBIO.....	29
3.7 OUTRAS INFORMAÇÕES .....	31
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>32</b>
4.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DA COVID-19.....	32
4.2 COVID-19 NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO .....	33
4.3 DILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO ( <i>FMD</i> ).....	38
4.4 SÍNDROME PÓS-COVID-19 .....	40
4.5 REABILITAÇÃO PULMONAR .....	43
4.5 CONSEQUÊNCIAS DA COVID-19 .....	44
4.6 JUSTIFICATIVA .....	45
4.8 REFERÊNCIAS.....	48
<b>5 ESTUDO I.....</b>	<b>55</b>
5.1 INTRODUÇÃO .....	55

5.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....	56
5.3 RESULTADOS.....	59
5.4 DISCUSSÃO .....	69
5.5 CONCLUSÃO .....	72
5.6 REFERÊNCIAS.....	73
<b>6 ESTUDO II.....</b>	<b>76</b>
6.1 INTRODUÇÃO .....	76
6.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....	78
6.3 RESULTADOS.....	79
6.4 DISCUSSÃO .....	92
6.5 CONCLUSÃO .....	96
6.6 REFERÊNCIAS.....	97
<b>7 ESTUDO III .....</b>	<b>103</b>
7.1 INTRODUÇÃO .....	103
7.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....	104
7.3 RESULTADOS.....	107
7.4 DISCUSSÃO .....	120
7.5 CONCLUSÃO .....	125
7.6 REFERÊNCIAS.....	126
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>136</b>
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>137</b>
<b>ANEXO 1 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 1 .....</b>	<b>138</b>
<b>ANEXO 2 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 2 .....</b>	<b>139</b>
<b>ANEXO 3 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 3 .....</b>	<b>140</b>
<b>ANEXO 4 – PARECERES DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>141</b>
<b>ANEXO 5 – PARECER DO ORIENTADOR INTERNACIONAL.....</b>	<b>146</b>

## **1 APRESENTAÇÃO**

A presente tese é parte das atividades desenvolvidas durante o período de doutorado, compreendido entre 2020 e 2024, no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPG-Ft) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). A tese é composta por 3 artigos já previamente publicados em revistas internacionais, cuja temática se relaciona com a linha de pesquisa do PPG-Ft, em “Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisiologia do Exercício”, e com as atividades do grupo de pesquisa “Investigação em avaliação e intervenção em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória”, com inscrição no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob coordenação da orientadora e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Audrey Borghi Silva. As atividades de pesquisa foram realizadas, em sua maior parte, no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), coordenado pelas professoras Dr.<sup>a</sup> Audrey Borghi e Silva, Dr.<sup>a</sup> Renata Gonçalves Mendes e Dr.<sup>a</sup> Adriana Sanches Garcia de Araújo.

A contextualização e posteriormente a fundamentação teórica serão apresentadas nos próximos tópicos, acerca das temáticas que envolvem o presente trabalho, assim como o contexto no qual se construíram as perguntas de pesquisa que nortearam os estudos e artigos científicos apresentados nesta tese.

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO

### 2.1 TRAJETÓRIA ACADÊMICA

A minha trajetória acadêmica sempre foi marcada por uma busca incessante por conhecimento e excelência na área da fisioterapia e reabilitação. Em 2016, concluí minha graduação em fisioterapia na Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) e iniciei meu mestrado em Reabilitação Funcional na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), onde aprofundei meus conhecimentos e desenvolvi habilidades críticas para a minha formação profissional, pessoal e intelectual. No ano seguinte, em 2017, iniciei a pós-graduação em Fisioterapia em Gerontologia, o que reforçou minha vontade de continuar evoluindo academicamente, e, concomitantemente, trabalhei em residenciais de idosos, na fisioterapia domiciliar e em grandes centros de reabilitação no Sul do Brasil. Porém, sentia a necessidade e a inquietação por buscar mais conhecimento para oferecer aos meus alunos, pacientes e à população uma fisioterapia, baseada nas melhores evidências científicas, com maior discernimento na realização e interpretação de testes estatísticos e para aprimorar minha experiência em diferentes desenhos de estudos.

Essa busca incessante por conhecimento resultou na admiração ao grupo de pesquisa da Prof. Audrey Borghi e Silva e ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFT) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), no qual apresenta a maior nota na qualidade ensino do nosso país. Fui atraído pela linha de pesquisa em Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisiologia do Exercício devido à qualidade das publicações, à minha área de atuação e à relevância dos estudos desenvolvidos por esse grupo. Assim, fiz minha inscrição e fui selecionado com um projeto inicial que propunha o exercício físico com eletroestimulação de corpo inteiro em pacientes idosos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Estava pronto para iniciar o doutorado no primeiro semestre de 2020, mas a chegada da pandemia da COVID-19 em março daquele ano mudou radicalmente o curso do meu doutorado.

Com a paralisação das atividades presenciais nas universidades e especificamente na UFSCar, minha orientadora Prof. Audrey sugeriu a elaboração de um novo projeto focado em pacientes hospitalizados pela COVID-19, pela necessidade de entender as particularidades relacionadas a linha de pesquisas do laboratório e sua relação com a vinda do “novo” vírus. A ideia era buscar desfechos relevantes que pudessem auxiliar no diagnóstico e prognóstico desses pacientes, utilizando recursos acessíveis e disponíveis, visto a falta de conhecimento e evidências acerca do tema naquele momento. Aceitei o desafio, e juntos, desenvolvemos um projeto inovador que se mostrou fundamental diante do cenário pandêmico.

## 2.2 PARCERIAS E EXPERIÊNCIAS NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Durante o meu doutorado, tive a oportunidade de colaborar com professores e grupos de pesquisa tanto dentro quanto fora da UFSCar. Trabalhei com professores do nosso próprio grupo de pesquisa, como a Prof. Renata Mendes e a Prof. Adriana Sanches, além de contribuir com o grupo da Prof. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo. Também tive a honra de participar de estudos em parceria com a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) e a Universidade de Brasília (UnB). Em 2022, fui contemplado com o edital CAPES-Print, que permitiu realizar parte do meu doutorado na Universidade de Monash, na Austrália, sob a orientação da Prof. Anne Holland. Durante esse intercâmbio, acompanhei avaliações cardiorrespiratórias em pacientes com doenças pulmonares crônicas e síndrome pós-COVID-19, e participei ativamente da reabilitação desses pacientes no Hospital Alfred, em Melbourne. Além disso, tive a oportunidade de ser um dos pesquisadores do grupo de pesquisa da prof. Anne Holland e apresentar trabalhos em eventos locais. Tais experiências foram enriquecedoras e ampliaram minha visão e habilidades na pesquisa e na prática clínica.

## 2.3 ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS

O desenvolvimento do presente projeto de pesquisa buscou introduzir avaliações rápidas, acessíveis e clinicamente relevantes, que pudessem auxiliar no entendimento dos casos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 e, dessa forma, contribuir indiretamente no tratamento desses pacientes. Nosso primeiro estudo, publicado no momento inicial da pandemia vem sendo umas das primeiras evidências no tema, e destacou a importância da avaliação da função endotelial obtida por meio da vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD) em pacientes com a COVID-19 como marcador de risco para mortalidade, ainda no início da fase aguda da COVID-19, nas primeiras 48hs de hospitalização. Os resultados demonstraram a presença de disfunção endotelial precoce advinda da infecção, sugerindo a necessidade de se estabelecer estratégias precoces para minimizar essa disfunção e os riscos associados à infecção pela COVID-19.

Os outros 2 estudos que serão citados ao longo da tese e demais estudos publicados e trabalhos apresentados no período do meu doutorado, trouxeram a originalidade de entender a razão da diminuição do nível de atividade física na população idosa durante o período de quarentena da COVID-19 em todo o mundo, apresentando mais de 100 citações, de acordo com o Research Gate (Estudo 2). O estudo 3, por sua vez, auxiliou no entendimento da necessidade e os benefícios da reabilitação pulmonar em pacientes com síndrome pós-COVID-

19, orientando fisioterapeutas e demais profissionais da saúde envolvidos na reabilitação pulmonar, já apresentando aproximadamente 23 citações até o momento, de acordo com o Web of Science (Estudo 3). Esses estudos não só ajudaram a entender os desafios enfrentados pelos pacientes durante a pandemia, bem como foram inéditos em suas temáticas e na orientação de outros profissionais da saúde na melhor modalidade e duração para uma reabilitação pulmonar eficaz.

#### 2.4 CONTRIBUIÇÃO PARA O AVANÇO CIENTÍFICO

Com base nos estudos desta tese, podemos oferecer resultados valiosos sobre as vantagens da avaliação precoce, a importância da atividade física e os benefícios da reabilitação pulmonar na capacidade de exercício e na fadiga, ajudando pacientes hospitalizados pela COVID-19, pessoas diretamente afetadas pelos *lockdowns* e pacientes que continuaram apresentando sintomas da COVID-19 após a infecção. Além disso, nossas descobertas podem orientar fisioterapeutas e outros profissionais de saúde envolvidos no entendimento dos casos, no curso da doença, na elaboração de projetos para aumentar e manter o nível de atividade física ideal e na administração da reabilitação pulmonar em pacientes com síndrome pós-COVID-19, orientando a duração ideal do programa e identificando a modalidade mais eficaz para alcançar resultados positivos.

Após praticamente quatro anos do início da pandemia pela COVID-19, sendo esta já finalizada e com evidências robustas atuais, agora é possível entender com maior clareza e identificar os reais riscos, dados, consequências, problemas gerados na saúde e também os problemas sociais na população em geral. Logo, os nossos estudos ao longo desse período, auxiliaram e colaboraram ativamente para esse entendimento, visto que atualizações e novos conceitos foram sendo acrescentados ao longo desse período. No entanto, ressaltamos que ainda há informações a serem exploradas, principalmente em relação a necessidade de ensaios clínicos randomizados para investigar as melhores intervenções acerca da reabilitação nessa população.

#### 2.5 DESCRIÇÃO DA TESE PARA O PÚBLICO LEIGO

Desde o início da pandemia da COVID-19 em 2020, o Brasil registrou mais de 37 milhões de casos e cerca de 701 mil óbitos, com uma taxa de letalidade de 1,89%. Globalmente, foram mais de 765 milhões de casos e aproximadamente 6.9 milhões de óbitos, com uma taxa de letalidade de 0,90%. Diante disso, tornou-se crucial entender as repercussões da COVID-19

nos sistemas cardiorrespiratórios e propor tratamentos eficazes para reduzir os números de óbitos, minimizar os riscos, sequelas e sintomas, como a dispneia e fadiga, e restaurar a capacidade física e funcional dos pacientes.

A partir disto, esta tese buscou identificar desfechos importantes para a saúde de pacientes infectados e hospitalizados pelo vírus SARS-CoV-2, aqueles afetados pelas restrições sociais, principalmente as pessoas idosas, e os que continuaram a ter sintomas após a infecção (síndrome pós-COVID-19), com o objetivo de auxiliar na reabilitação e melhorar a qualidade de vida desses indivíduos. Os resultados iniciais foram inéditos e promissores, mostrando o risco de eventos cardiovasculares e tromboembólicos que a COVID-19 poderia causar ainda na hospitalização, necessitando de uma atenção especial de toda a equipe nos casos mais graves. Além disso, reforçou a necessidade de, em tempos de restrição de atividades físicas devido à pandemia, realização de exercícios em casa e ao ar livre para manter e melhorar o nível de atividade física de pessoas idosas. Por fim ressaltou-se também a importância da reabilitação pulmonar, já elucidada para diversas doenças pulmonares, para pacientes que tiveram a COVID-19 e continuaram a relatar sintomas e sequelas da infecção, com indicação da duração (em semanas) e modalidade de reabilitação correta.

Em resumo, esta tese não só contribuiu para o avanço científico na área da fisioterapia, fisiologia, médica e reabilitação, mas também teve um impacto significativo na prática clínica, oferecendo soluções inovadoras e baseadas em evidências para os desafios impostos pela pandemia da COVID-19 a toda população.

### **3 ATIVIDADES REALIZADAS NO PERÍODO (2020-2024)**

#### **3.1 ATUAÇÃO PROFISSIONAL E FORMAÇÃO COMPLEMENTAR**

Atualmente: Fisioterapeuta e diretor no Oz – Centro de Reabilitação.

Professor de cursos presenciais de curta duração intitulados: Reabilitação funcional em idosos.

Especialização em fisioterapia Cardiovascular.

Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, COFFITO, Brasil.

Especialização em fisioterapia em Gerontologia.

Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, COFFITO, Brasil.

Pós-graduação em Fisiologia Clínica do Exercício.

Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR, Brasil.

Intercâmbio para Universidade de Monash na Austrália pelo programa PRINT-CAPES.

Curso de curta duração em Análise multivariada no software R. (Carga horária: 20h).  
EXPERIMENTAL ANALYTICS CORPORATION, EAC, Brasil.

Curso de curta duração em Ventilação Não Invasiva. (Carga horária: 30h).  
Associação Brasil. Fisiot. Cardiorrespiratória e Fisiot. Terap. Intensiva, ASSOBRAFIR, Sao Paulo, Brasil.

Curso de curta duração em PROTOCOLOS DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19). (Carga horária: 20h). Núcleo Estadual do Ministério da Saúde no Rio Grande do Sul, NEMS/RS, Porto Alegre, Brasil.

Curso de curta duração em WOKSHOP DE PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIOS FÍSICOS. (Carga horária: 22h). PET EDUCAÇÃO FÍSICA UFSM, UFSM, Brasil.

Curso de curta duração em Docência em EAD: Planejamento pedagógico de disciplinas. (Carga horária: 20h). Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR, Sao Carlos, Brasil.

Curso de curta duração em Docência em EAD: Desafios da avaliação. (Carga horária: 20h). Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR, Sao Carlos, Brasil.

Curso de curta duração em Processos avaliativos no ensino superior. (Carga horária: 8h). Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR, Sao Carlos, Brasil.

Curso de curta duração em Fundamentos de Estatística. (Carga horária: 60h).  
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasília, Brasil.

Curso de curta duração em I Jornada Multidisciplinar em Saúde do Idoso. (Carga horária: 20h). Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, SBGG-SP, Sao Paulo, Brasil.

Curso de curta duração em Atuação em urgências e emergências no âmbito do laboratório de pesquisa. (Carga horária: 2h). Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR, Sao Carlos, Brasil.

Curso de curta duração em Curso de desenvolvimento de apresentação com slides. (Carga horária: 5h). Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR, Sao Carlos, Brasil.

Curso de curta duração em Curso de comunicação e escrita científica. (Carga horária: 5h). ACS publications, ACS, Brasil.

### 3.2 ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

- **2020**

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE.** The Importance of Physical Exercise in Covid-19 Pandemic. Journal of Quality in Health care & Economics, v.3, p.1 - 2, 2020.

- **2021**

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE; BACK, GUILHERME DIONIR; DA LUZ GOULART, CÁSSIA; DOMINGOS, BIANCA; ARENA, ROSS; BORGHI-SILVA, AUDREY.** The endothelial function Provides early prognostic Information in patients with COVID-19: A cohort study. Respiratory Medicine. , v.1, p.106469 - , 2021. ..

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE; BACK, GUILHERME DIONIR; DE MELLO KONZEN, VANESSA; GARCIA DE ARAÚJO, ADRIANA S.; DA LUZ GOULART, CÁSSIA; NUNES SILVA, REBECA; MARAWIBELINGER, LIA; DIXIT, SNEHIL; ARENA, ROSS; BORGHI-SILVA, AUDREY.** Non-Invasive Ventilation In Patients With Covid-19 From The Perspective Of The Risk of Contamination: A Narrative Review. Expert Review of Respiratory Medicine, v.16, p.67- 77, 2021.

GOULART, CÁSSIA DA LUZ; SILVA, REBECA NUNES; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** GUIZILINI, SOLANGE; ROCCO, ISADORA SALVADOR; MENDEZ, VANESSA MARQUES FERREIRA; BONJORNO, JOSÉ CARLOS; CARUSO, FLAVIA ROSSI; ARENA, ROSS; BORGHI-SILVA, AUDREY. Lifestyle and rehabilitation during the COVID-19 pandemic: guidance for health professionals and support for exercise and rehabilitation programs. Expert Review of Anti-Infective Therapy. , v.1, p.1 - 12,2021.

SILVA, REBECA NUNES ; GOULART, CÁSSIA DA LUZ ; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** TACAO, GUILHERME YASSUYUKI; BACK, GUILHERME DIONIR ; SEVERIN, RICHARD; FAGHY, MARKA.; ARENA, ROSS ; BORGHI-SILVA, AUDREY. Cardiorespiratory and skeletal muscle damage due to COVID-19: making the urgent case for rehabilitation. Expert Review of Respiratory Medicine. , v.1, p.17476348.2021.1893169 - , 2021.

- **2022**

DA LUZ GOULART, CÁSSIA; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** SENDÍN, FRANCISCO ALBURQUERQUE; MENDES, RENATA GONÇALVES; ARENA, ROSS ; BORGHI-SILVA, AUDREY. Prognostic value of key variables from cardiopulmonary exercise testing in patients with COPD: 42-month follow-up. Respiratory Medicine. , v.197, p.106856, 2022.

BACK, GUILHERME DIONIR.; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE** ;CAMARGO, P.F.; DA LUZ GOULART, CÁSSIA.; OLIVEIRA, C.R.; WENDE, KLAUSW.; BONJORNO, JOSÉ CARLOS.; ARBEX, R.F.; CARUSO, F.R.; ARENA, ROSS; BORGHI-SILVA, AUDREY. Mild-to-moderate COVID-19 impact on the cardiorespiratory fitness in young and middle-aged populations. Brazilian Journal of Medical and Biological Research (on line). , v.55, p.1 - 13, 2022.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; DA LUZ GOULART, CÁSSIA; BACK, GUILHERME DIONIR; BORGHI-SILVA, AUDREY. Flow-Mediated Dilation Can be used as an Indicator for Assessing Severity and Deaths by Covid-19 at the Initial Hours of Hospitalization. Austin Journal Of Clinical Cardiology, v.8, p.1 - 4, 2022.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; LIMA, K. S.; RIGHI, N. C.; NASCIMENTO, J. R. ; RIGHI, G. A. ; SILVA, A. M. ;SIGNORI, L. U. Efeitos da corrente interferencial no sistema nervoso autônomo em voluntários saudáveis: ensaio clínico randomizado. Revista Saúde e Pesquisa. , v.15, p.8280 - , 2022..

BORGHI-SILVA, AUDREY ; BACK, GUILHERME DIONIR ; GARCIA DE ARAÚJO, ADRIANA S.; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; DA LUZ GOULART, CÁSSIA; SILVA, REBECA NUNES ; BASSI,DANIELA; MENDES, RENATA GONÇALVES; ARENA, ROSS. COVID-19 seen from a syndemic perspective: Impact of unhealthy habits and future perspectives to combat these negative interactions in Latin America. Progress In Cardiovascular Diseases. , v.1, p.1 - 7, 2022.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; SUDATI, ISABELLA PESSÓTA; KONZEN, VANESSA DEMELLO; DE CAMPOS, ANA CAROLINA; WIBELINGER, LIA MARA; CORREA, CLISMAN; MIGUEL, FABIANO MORAES; SILVA, REBECA NUNES ; BORGHI-SILVA, AUDREY. Covid-19 and the impact on the physical activity level of elderly people: A systematic review. Experimental Gerontology, v.159, p.111675 - , 2022.

- **2023**

SILVA, J. C. A.; CALAND, L. M. Q.; PAIVA, T. A. F.; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; BEZERRA, L. M. A.; CAVALCANTE, T. B. Association between the level of functional independence and the subjective experience of pain in older adults after hip replacement. Revista Fisioterapia e Pesquisa. , v.30, p.1 - 6, 2023. [doi:10.1590/1809-2950/e22012823en].

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; DOMINGOS, BIANCA; DA LUZ GOULART, CÁSSIA; BACK, G. D.; BORGHI-SILVA, AUDREY Hospitalized Patients With Covid-19 Have Changes In The Cardiac Autonomic Control? A Cohort Study. Journal of Medical Case Reports and Case Series, v.04, p.1 - 10, 2023.

RUBIN NETO, LEO. J.; LIMA, K. S.; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; RIGHI, N. C.; JAENISCH, R. B.; PUNTEL, G. O.; SILVA, A. M.; SIGNORI, LUIS ULISSES. Influence of controlled breath on healthy adult autonomic heart modulation. Acta Scientiarum. Health Sciences (Online),v.45, p.1 - 9, 2023.

DA LUZ GOULART, CÁSSIA; SILVA, REBECANUNES; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; BACK, GUILHERMEDIONIR; ARENA, ROSS; FAGHY, MARKA; BORGHI-SILVA, AUDREY. Proposing an #EASIER cardiopulmonary rehabilitation protocol for coronavirus disease 2019 survivors. Heart and Mind. 2023.

- **2024**

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; HOFFMAN, MARIANA; JONES, ARWEL W. ;HOLLAND, ANNE E. BORGHI-SILVA, AUDREY Effect of Pulmonary Rehabilitation on Exercise Capacity, Dyspnea, Fatigue, and Peripheral Muscle Strength in Patients With Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis  
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2024.01.007>

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; BONDARENKO, JANET ; DAL CORSO, SIMONE;HOFFMAN, MARIANA ;MARCEAU, TUNYA;CHONG, MELISSA; BEAMAN, JESSICA;FINEBERG, DANIEL; WILSON, LISA ;BUCHANAN, JO-ANNE;UREN, JACQUIE; LANNIN, NATASHA;MELLERICK, CHRISTIE R ; FERNANDO, KATHYA; BORGHI-SILVA, AUDREY; HOLLAND, ANNE E. What is the prevalence of persistent symptoms in older adults after COVID-19 infection? A cohort study. Journal of Aging and Physical Activity - Manuscript ID JAPA.2024-0083

OLIVEIRA, MURILO REZENDE; RUSLI, CAHRA HAMIDAH ERI; HOLLAND, ANNE E. Health disparities in pulmonary rehabilitation uptake and outcome: A systematic review. Prof. Anne E Holland; **Dr. Murilo R Oliveira**; Zahra Hamidah Eri Rusli (Em processo de submissão).

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; PONTES-SILVA, ANDRÉ; RODRIGUES, LAISE NUNES; COSTA, CYRENE PIAZERA SILVA; MARINHO, RENAN SHIDA; DOS SANTOS, SIGRID DE SOUSA;ARENA, ROSS;PHILLIPS, SHANE A.; BASSI-DIBAI, DANIELA;BORGHI-SILVA, AUDREY. Is the analysis of short-term heart rate variability in patients hospitalized with COVID-19 reliable? A study of intra- and interexaminer reliability. Submission ID 788a8639-8b75-4c0c-9404-9638ab1187c7.

BACK, GUILHERME DIONIR; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE**; ARÊAS, GUILHERME PEIXOTO; CAMARGO, PATRÍCIA FARIA; GOULART, CÁSSIA LUZ; OLIVEIRA, CLAUDIO RICARDO; JUNIOR, JOSÉ CARLOS BONJORNO; CARUSO, FLÁVIA ROSSI; ARENA, ROSS, BORGHI-SILVA, AUDREY. The Impact of COVID-19 Severity on Adult Survivors: Is there a Relationship between Vascular Reactivity and Cardiorespiratory Fitness? Journal: Respiratory Medicine

### 3.3 CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE; FLEIG, TANIA CRISTINA MALEZAN**  
 AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE EM IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS E SUA  
 CORRELAÇÃO COM A CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE  
 FUNCIONALIDADE, INCAPACIDADE E SAÚDE (ICF) In: A Função Multiprofissional  
 da Fisioterapia 3.4 ed. Ponta Grossa - PR: Atena Editora, 2020, p. 38-51. Referências  
 adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital, ISBN: 9786557061497,.

### 3.4 ORIENTAÇÕES/COORIENTAÇÕES

Bianca Cristina Domingos. AVALIAÇÃO DO CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO  
 DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19. 2022. Curso (Fisioterapia) -  
 Universidade Federal de São Carlos Inst. financiadora: FAPESP.

Zahra Eri Rusli. HEALTH DISPARITIES IN PULMONARY REHABILITATION  
 UPTAKE AND OUTCOMES. Medical science student, Monash University, Melbourne –  
 Austrália.

### 3.5 PARTICIPAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS EM EVENTOS

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE; HOFFMAN, MARIANA; JONES, ARWEL W.;**  
**HOLLAND, ANNE E; BORGHI-SILVA, AUDREY.** Efeito da reabilitação pulmonar na  
 capacidade de exercício, dispneia e fadiga em pacientes com síndrome pós-COVID-19: Uma  
 revisão sistemática e meta-análise. SIFR 2024.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE; BONDARENKO, JANET; DAL CORSO,**  
**SIMONE; FINENBERG, DANIEL; MARCEAU, TUNYA; CHONG, MELISSA; WILSON,**  
**LISA; BUCHANAN, JO-ANNE; UREN, JACQUELINE; HOFFMAN,**  
**MARIANA; FERNANDO, KATHYA ; MELLERICK, CHRISTIE R; BORGHI-SILVA,**  
**AUDREY; HOLLAND, ANNE E.** Qual é a prevalência de sintomas persistentes em pessoas  
 idosas após infecção por COVID-19? Um estudo de coorte. SIFR 2024.

DOURADO, ISADORA; GOULART, CASSIA; SANTOS-DE-ARAÚJO, ALDAIR  
 DARLAN; MARINHO, RENAN SHIDA;; OLIVEIRA, **MURILO REZENDE**; MENDES,  
 RENATA;; BORGHI-SILVA, AUDREY Distance covered in the six-minute walk test in  
 COPD patients as a predictor of mortality: A  
 cohort study COPD, Adults ERS Milan 2023 International Congress.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE; DOMINGOS, BIANCA; BACK,**  
**GUILHERME; GOULART, CASSIA; BORGHI-SILVA, AUDREY.** Gender differences in

hospitalized COVID-19 patients: Focusing on markers of endothelial dysfunction and the survival rate Covid-19, Adults. ERS Milan 2023 International Congress.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE;**MARINHO, RENAN SHIDA; ARAÚJO, ALDAIR; DOURADO, ISADORA; GOULART, CASSIA; M. ROSCANI; MENDES, RENATA; BORGHI-SILVA, AUDREY. Reliability of kinetics-on and kinetic-off oxygen uptake during six-minute step test in male  
Diagnosis, Adults, Physiotherapy care. ERS Milan 2023 International Congress.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** BACK, G. D.; GOULART, CASSIA L.; DOMINGOS, BIANCA; ARENA, ROSS; BORGHI-SILVA, AUDREY. A Função Endotelial E O Controle Autonômico Cardíaco Fornecem Informações Prognósticas Precoce Em Pacientes Com Covid-19: Um Estudo De CoorteSOCESP 2021.

BACK, GUILHERME D.; CARUSO, FLÁVIA; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** CAMARGO, P.; GOULART, CASSIA L.; OLIVEIRA, C. R.; BONJORNIO, JOSÉ CARLOS; BORGHI-SILVA, AUDREY. Avaliação da capacidade aeróbia máxima em diferentes gravidades da COVID-19. SOCESP 2021.

DOMINGOS, B.; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** GOULART, CASSIA L.; BACK, GUILHERME D.; BORGHI-SILVA, AUDREY. Covid-19 Impacta Negativamente Na Função Endotelial De Idosos Hospitalizados Comparando A Idosos Sem Covid- 19XXVII Simpósio de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, 2021.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** BACK, G. D.; GOULART, CASSIA L.; DOMINGOS, BIANCA; ARENA, ROSS.; BORGHI-SILVA, AUDREY. Do hospitalized COVID-19 patients have endothelial vascular dysfunction? A Cohort study. ERS Congress 2021;

DOMINGOS, BIANCA; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** BACK, GUILHERME D.; GOULART, CASSIA L.; ARENA, ROSS; BORGHI-SILVA, AUDREY. Índices Da Modulação Autonômica Cardíaca Como Marcador Potencial De Detecção Da Covid-19. XXVII Simpósio de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, 2021.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE.** Vivência e evidência em fisioterapia geriátrica, 2020. Evento: Palestra para a turma de geriatria, UNIDEAU.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** GOULART, CASSIA L.; NUNES SILVA, REBECA; SANTOS, POLLIANA; MENDES, RENATA; BORGHI-SILVA, AUDREY. Análise Do Comportamento Cardiorrespiratório De Pacientes Sobreviventes E Não Sobreviventes Com DPOC - Estudo De Coorte in: XX Simposio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória, 2022.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** DOMINGOS, BIANCA; GOULART, CASSIA L.; BACK, GUILHERME D.; BORGHI-SILVA, AUDREY. Avaliação Do Controle

Autonômico Cardíaco De Pacientes Hospitalizados Por Covid-19 XX Simposio Internacional De Fisioterapia Cardiorrespiratória, 2022.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** SILVA, REBECA NUNES; GOULART, CASSIA L.; SANTOS, POLLIANA; GONÇALVES, ANDREA L.; MENDES, RENATA; BORGHI-SILVA, AUDREY. Avaliação Dos Desfechos Clínicos De Pacientes Com Ic, Dpoc E Ic-Dpoc Em Dois Anos De Seguimento. XX Simposio Internacional De Fisioterapia Cardiorrespiratória, 2022,

BACK, GUILHERME D.; GOULART, CASSIA L.; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** CAMARGO, P.; WENDE, K.; BONJORNO, JOSÉ CARLOS; CARUSO, FLÁVIA; ARENA, ROSS; BORGHI-SILVA, A. Does Mild to Moderate COVID-19 Infection Impair Lung Function and Exercise Capacity After One Month of Recovery? American Thoracic Society 2022.

GOULART, CASSIA L.; **OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** MENDES, RENATA; BORGHI-SILVA, AUDREY. Prognostic Value Of Key Variables From Cardiopulmonary Exercise Testing In Patients With COPD: 42-Month Follow-Up. American Thoracic Society 2022.

**OLIVEIRA, MURILO REZENDE;** GOULART, CÁSSIA; PEIXOTO, GUILHERME; SANTOS, POLLIANA; CAMARGO, PATRÍCIA; MENDES, RENATA; CARUSO, FLÁVIA; BORGHI-SILVA, AUDREY. Influence Of Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease In Heart Failure On Linear And Nonlinear Dynamics Of Heart Rate Variability. ERS International Congress 2020

Clinical problems. European Respiratory Society, 2020. v.56. p.2478

Moderador no(a) EAD na Fisioterapia, 2022. (Encontro) Associação dos Fisioterapeutas do Estado de São Paulo - AFISIESP.

Apresentação de Poster / Painel no(a) SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA CARDIORRESPIRATÓRIA, 2022. (Simpósio): AVALIAÇÃO DO CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19.

Conferencista no(a) Semana Universitária de 2022, 2022. (Simpósio) A IMPORTÂNCIA DA REABILITAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA PARA IDOSOS.

CONGRESSO NACIONAL MULTIDISCIPLINAR DE COVID-19, 2021. (Congresso)

Apresentação Oral no(a) ERS International Congress 2021, 2021. (Congresso). Do hospitalized COVID-19 patients have endothelial vascular dysfunction? A Cohort study.

Conferencista no(a) II SEMANA ACADÊMICA DA FISIOTERAPIA, 2021. O impacto da pós - infecção por SARS - CoV - 2: sequelas e consequências nos sistemas corporais e saúde da população.

Conferencista no(a) Internacional Webinar 2021, 2021. (Simpósio). The role of physiotherapy in the management of long-term effect of COVID-19.

Moderador no(a) Reabilitação pós covid-19, 2021. (Encontro) Reabilitação pós covid-19.

XXVII Simpósio de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, 2021. (Simpósio)

22ª Jornada da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), 2020.

I CONGRESSO VIRTUAL INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA DA UNIPAMPA, 2020. (Congresso)

I Simpósio Gaúcho de Fisioterapia: Conectando Associações e Fisioterapeutas, 2020. (Simpósio)

II Simpósio da Liga de Cardiologia da UFSCar, 2020. (Simpósio)

Manejo fisioterapêutico em COVID-19: cuidados intrahospitalares, 2020.

### 3.6 INTERCÂMBIO

O discente Murilo Rezende realizou intercâmbio pelo programa PRINT-CAPES na Universidade de Monash, na Austrália, com orientação da professora Anne Holland pelo período de 12 meses (fevereiro de 2023 a fevereiro de 2024), onde realizou as seguintes atividades:

- **Artigos científicos desenvolvidos no intercâmbio:**

**Oliveira, M. R.,** Hoffman, M., Jones, A. W., Holland, A. E., & Borghi-Silva, A. (2024). Effect of pulmonary rehabilitation on exercise capacity, dyspnea, fatigue and peripheral muscle strength in patients with post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation - (DOI 10.1016/j.apmr.2024.01.007);

What is the prevalence of persistent symptoms in older adults after COVID-19 infection? A cohort study. **Murilo Rezende Oliveira**<sup>1,2</sup>, Janet Bondarenko<sup>2,3</sup>, Simone Dal Corso<sup>2</sup>, Mariana Hoffman<sup>2</sup>, Tunya Marceau<sup>3</sup>, Melissa Chong<sup>3</sup>, Jessica Beaman<sup>3,4</sup>, Daniel Fineberg<sup>4</sup>, Lisa Wilson<sup>3,4</sup>, Jo-Anne Buchanan<sup>5</sup>, Jacque Uren<sup>5</sup>, Natasha A Lannin<sup>6</sup>, Christie R Mellerick<sup>2</sup>, Kathya Fernando<sup>2</sup>, Audrey Borghi-Silva<sup>1,7</sup>, Anne E. Holland<sup>2,3</sup>. Journal of Aging and Physical Activity - Manuscript ID JAPA.2024-0083

Vocational rehabilitation after COVID-19 (Analyzing the dataset);

Health disparities in pulmonary rehabilitation uptake and outcomes: systematic review (Co-supervisor of honours student Zahra Eri Rusli);

Clinical audit of pulmonary rehabilitation in Australia Pulmonary rehabilitation during the pandemic moment: analysis of a clinical service in Australia (Writing).

- **Participação e apresentação de trabalhos em eventos:**

Alfred Health Respiratory Research Forum held on August 14, 2023, at Alfred Hospital in Melbourne, Australia.

2023 VIC Branch Annual Scientific Meeting held on November 24th, 2023, at Alfred Hospital in Melbourne, Australia.

Alfred Health Week abstract/scientific competition held on November 16th, 2023, at Alfred Hospital in Melbourne, Australia.

- **Orientações:**

Zahra Eri Rusli. HEALTH DISPARITIES IN PULMONARY REHABILITATION UPTAKE AND OUTCOMES. Medical science student, Monash University, Melbourne – Austrália.

- **Visitas técnicas:**

I conducted a 4-hour international technical visit to Griffith University in Exercise and Integrative Physiology Research Laboratory located at Gold Coast (Australia) and in his Rehabilitation program at Prince Charles Hospital. The visits were coordinated and supervised by Professor Norman Morris, a renowned researcher in the field of cardiorespiratory diseases, physiology and exercise

- **Outras informações:**

Realizou trabalho voluntário em um Aged care intitulado Emmy Monash, em Melbourne pelo período de 10 meses.

Foi membro por um ano da Associação torácica da Austrália e Nova Zelândia (TSANZ). Contribuiu na elaboração e atualização do site do grupo de pesquisa.

Participou de aulas de inglês oferecidas pela Universidade de Monash.

### 3.7 OUTRAS INFORMAÇÕES

- **Participação em bancas de trabalhos finais de graduação:**

**OLIVEIRA, MURILO;** BORGHI-SILVA, AUDREY; GOULART, CÁSSIA DA LUZ  
Participação em banca de Bianca Cristina Domingos. AVALIAÇÃO DO CONTROLE  
AUTONÔMICO CARDÍACO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19,  
2021

(Fisioterapia) Universidade Federal de São Carlos

- **Projetos voluntários:**

Membro da Equipe de Trabalho na Atividade de Extensão: Projeto MovimentAÇÃO",  
oferecida pelo DFisio - Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos  
(2020);

Fisioterapeuta voluntário na APAE São Carlos (SP) (2021);

**Link do currículo Lattes:**

<https://lattes.cnpq.br/6238891126104160>

**Link do ORCID:**

<https://orcid.org/0000-0002-0502-3047>

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DA COVID-19

A COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, teve início em dezembro de 2019 com uma série de casos de pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, na China. Estes casos levaram a investigações sobre a descoberta etiológica de um vírus, no qual foi conhecido como coronavírus e nomeado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de COVID-19 (ZUMLA; NIEDERMAN, 2020). A COVID-19 é causada por um novo betacoronavírus nomeado cientificamente como SARS-CoV-2, no qual são vírus envelopados de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples com projeções de superfície que correspondem às proteínas de espigões de superfície (CUI; LI; SHI, 2019). Este vírus tem um alto potencial de transmissão e devido a isso foi declarado Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional em 30 de janeiro de 2020. A doença rapidamente se espalhou pelo mundo, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar uma pandemia em março de 2020. O vírus se propagou através de gotículas respiratórias por contato direto ou indireto a partir de materiais, causando uma ampla gama de sintomas que variam de leves a graves, incluindo febre, tosse e insuficiências respiratórias, fazendo com que muitos dos pacientes precisassem de hospitalizações imediatas. Governos ao redor do mundo implementaram medidas rigorosas, como quarentenas, fechamento de fronteiras e campanhas de vacinação em massa, para controlar a disseminação do vírus e reduzir a sobrecarga nos sistemas de saúde (GUO et al., 2020).

Até maio de 2024, o mundo registrou mais de 765 milhões de casos confirmados de COVID-19, com aproximadamente 6,9 milhões de mortes relacionadas ao vírus (WHO DASHBOARD COVID-19, 2024). No Brasil, os números também são alarmantes, com mais de 37 milhões de casos confirmados e cerca de 701 mil mortes (WHO DASHBOARD COVID-19, 2024; WORLDOMETER CORONAVIRUS, 2024). Apesar da diminuição das taxas de infecção devido à vacinação e ao desenvolvimento de tratamentos eficazes, a pandemia continua a ter um impacto significativo na saúde pública e nas economias globais. A vigilância contínua, a adaptação das estratégias de saúde pública e a vacinação são essenciais para manter o controle da COVID-19, bem como suas sequelas e sintomas residuais (WHO DASHBOARD COVID-19, 2024).

No Brasil, a evolução das hospitalizações tem sido um importante indicador da gravidade da pandemia no país. Até maio de 2024, o Brasil continua a enfrentar desafios com hospitalizações devido à COVID-19, embora a taxa de internações tenha variado ao longo do

tempo conforme novas variantes surgiam e a vacinação se expandia (WHO, 2024). Entre 2020 e 2022, o Brasil registrou um total de 3.490.368 internações devido à COVID-19 no Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2020, foram contabilizadas 1.200.981 internações, principalmente devido à rápida disseminação inicial do vírus e à falta de imunidade da população. Em 2021, esse número aumentou significativamente para 1.733.594 internações, impulsionado pela emergência de variantes mais transmissíveis e letais, que aumentaram a taxa de transmissão e a gravidade dos casos. Em 2022, o número de internações caiu para 555.793, refletindo os efeitos positivos das campanhas de vacinação em massa e da implementação de medidas preventivas mais eficazes (COLONIA et al., 2023; DE ANDRADE et al., 2020; PORTELA et al., 2023).

Os motivos para as internações incluíram a gravidade da infecção por COVID-19, com muitos pacientes apresentando sintomas graves, como dificuldades respiratórias e necessidade de suporte ventilatório. Aproximadamente 15-20% dos infectados apresentam manifestações mais graves e necessitaram de hospitalização, dos quais 5% evoluem para insuficiência respiratória grave (*severe acute respiratory disease - SARS*), exigindo muitas vezes cuidados intensivos e ventilação mecânica invasiva (HUANG et al., 2020; LAUER et al., 2020; LIU et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Dessa forma, devido à inesperada necessidade de leitos de unidades de terapia intensiva (UTI) com capacidade de fornecer suporte respiratório e ventilação mecânica, a redistribuição temporária, reorganização de recursos nos hospitais e a contratação de profissionais da saúde especializados se tornaram necessárias (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2020). Além disso, comorbidades como diabetes, hipertensão e doenças cardíacas aumentaram o risco de hospitalização. A desigualdade no acesso aos cuidados de saúde e a variação na capacidade hospitalar entre as diferentes regiões do Brasil também influenciaram significativamente as taxas de hospitalização e os resultados dos tratamentos (PORTELA et al., 2023).

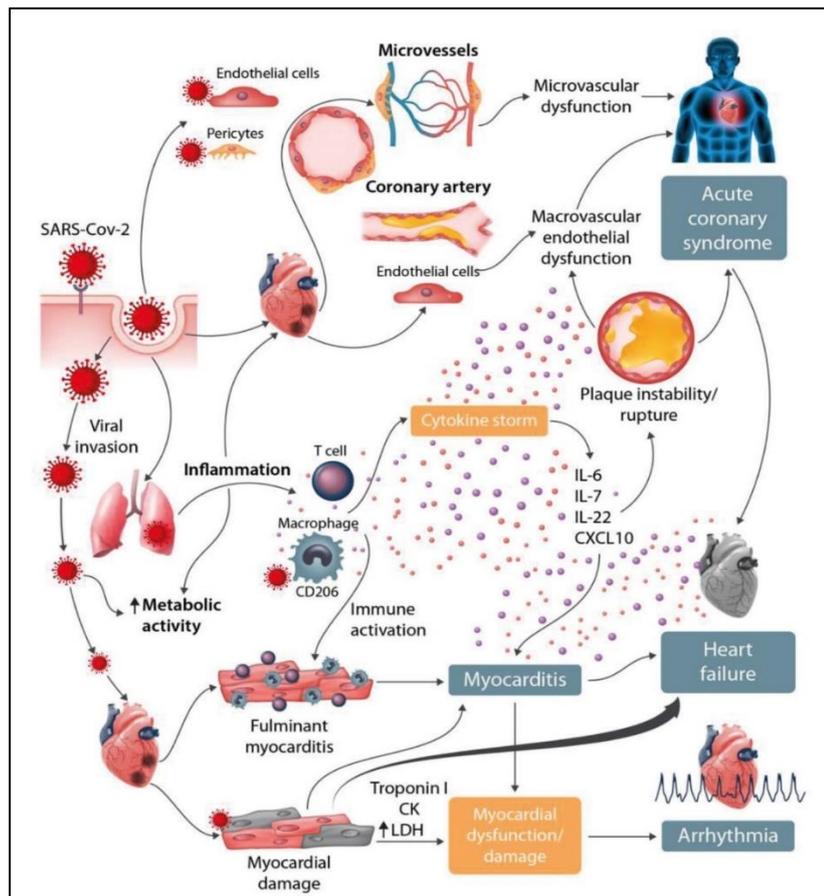
#### 4.2 COVID-19 NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO

O SARS-CoV-2 tem implicações importantes para o sistema cardiovascular. Pacientes com fatores de risco cardiovasculares, incluindo sexo masculino, idade avançada, diabetes, hipertensão, obesidade e doença cerebrovascular, foram identificados como populações vulneráveis, com maior mortalidade quando acometidos pela COVID-19. Além disso, os pacientes podem desenvolver lesão cardíaca devido a COVID-19, o que se torna um risco aumentado de mortalidade hospitalar (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2020).

Segundo Shi *et al.* (2020), nos pacientes que morreram da COVID-19, 10,6% apresentavam doença arterial coronariana (DAC), 4,1% apresentavam insuficiência cardíaca (IC) e 5,3% apresentavam doença cerebrovascular (SHI *et al.*, 2020). Outras infecções graves por COVID-19 também estão potencialmente associadas a arritmias cardíacas, pelo menos em parte devido à miocardite relacionada à infecção (WANG *et al.*, 2020).

Fisiologicamente, um dos principais receptores do vírus SARS-CoV-2 corresponde à ação da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) (KUBA *et al.*, 2005). A ECA2 é uma proteína multifuncional, altamente expressa no coração e vasos sanguíneos e seu papel fisiológico primário é a conversão enzimática da angiotensina (Ang) II em Ang-(1-7) e Ang I em Ang-(1-9), que são peptídeos protetores do sistema cardiovascular (SANTOS *et al.*, 2018). A liberação da angiotensina 1-7 no tronco cerebral leva à ativação do sistema nervoso simpático e essa ativação causa vasoconstrição sistêmica, aumentando a pressão arterial. Além disso, o aumento da atividade simpática pela via central aumenta ainda mais o dano induzido pelo vírus no miocárdio (CURE; CUMHUR, 2020).

Conforme podemos ver na Figura 1, o vírus se conecta na membrana da ECA2 para entrar nas células hospedeiras, que inclui pneumócitos tipo 2, macrófagos, células endoteliais e miócitos cardíacos, o que leva à inflamação e falência de múltiplos órgãos. A infecção de células endoteliais é de particular importância, pois isso pode levar à disfunção micro e macrovascular grave e à hipercoagulabilidade (GUZIK *et al.*, 2020).



**Figura 1.** Envolvimento cardiovascular no COVID-19: manifestações-chave e mecanismos hipotéticos. Fonte: Guzik et al. (2020).

A hipercoagulabilidade, a partir da superreatividade imunológica, aumenta o risco de trombose venosa profunda, microtrombose da artéria pulmonar, microtrombose arterial distal e pode potencialmente desestabilizar as placas ateroscleróticas, explicando o desenvolvimento de síndromes coronárias agudas como isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral isquêmico e embolia pulmonar. Diante desse cenário, de processo inflamatório e formação de trombos devido os danos endoteliais, pode haver uma alteração do endotélio microvascular ou uma microangiopatia secundária ativada pelo vírus ou por uma tempestade de citocinas associadas (KOUNIS et al., 2024; RELLO et al., 2020).

Além disso, é possível que células T e macrófagos ativados se infiltrem no miocárdio infectado, resultando no desenvolvimento de miocardite fulminante ou com graves danos cardíacos. Assim, a invasão viral pode causar danos aos miócitos cardíacos, levando diretamente à disfunção miocárdica e contribuir para o desenvolvimento de arritmias (Figura 1) (GUZIK et al., 2020).

Outros mecanismos envolvidos na lesão do miocárdio incluem respostas desequilibradas de citocinas e células T (tipo 1 e tipo 2), disfunção respiratória e hipoxemia causada pela COVID-19 (WONG et al., 2004). O aumento da creatina quinase em pacientes com SARS-CoV-2 tratados em uma UTI demonstra que pacientes com sintomas graves apresentam complicações que envolvem lesão aguda do miocárdio (WANG et al., 2020).

Enquanto que no sistema respiratório, foi observado que os pacientes com COVID-19 podem desenvolver a SARS, gerando hipoxemia, dano alveolar difuso e fraqueza muscular adquirida no ambiente hospitalar como alteração secundária (SHENG et al., 2020). A SARS afeta especificamente o sistema respiratório, sendo definida como uma condição inflamatória que causa danos aos pulmões, pequenos vasos sistêmicos e sistema imunológico, provocando diminuição da função imunológica e dificuldades respiratórias causadas por extensa lesão pulmonar (DING et al., 2003). Os pacientes podem evoluir para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e ter a necessidade urgente de ventilação mecânica. A SDRA é caracterizada por edema pulmonar não cardiogênico, hipoxemia relacionada ao shunt e tamanho reduzido do pulmão, o que é responsável pela baixa complacência pulmonar (RANIERI et al., 2012).

Os sintomas mais característicos da COVID-19 no sistema respiratório são a tosse seca (59,4%-82%) e a dificuldade respiratória (dispneia) (~55%) no início da doença. Entre os pacientes com dispneia, mais de 50% precisavam de cuidados intensivos, onde 46% a 65% desses pacientes pioraram em um curto período de tempo e morreram por insuficiência respiratória (SUN et al., 2020). Guan et al. (2020), em seu estudo com 1099 casos de infecção, descobriram valores próximos a estes, corroborando com tais dados (GUAN et al., 2020).

As tomografias computadorizadas (TC) de tórax revelaram que 96% desses pacientes mostraram opacidades em vidro fosco bilaterais nos pulmões (SUN et al., 2020). Os infiltrados são geralmente limitados em extensão e, inicialmente, são caracterizados por um padrão de vidro fosco na TC que significa edema intersticial e não alveolar e linfopenia em exames laboratoriais (MARINI; GATTINONI, 2020; SUN et al., 2020).

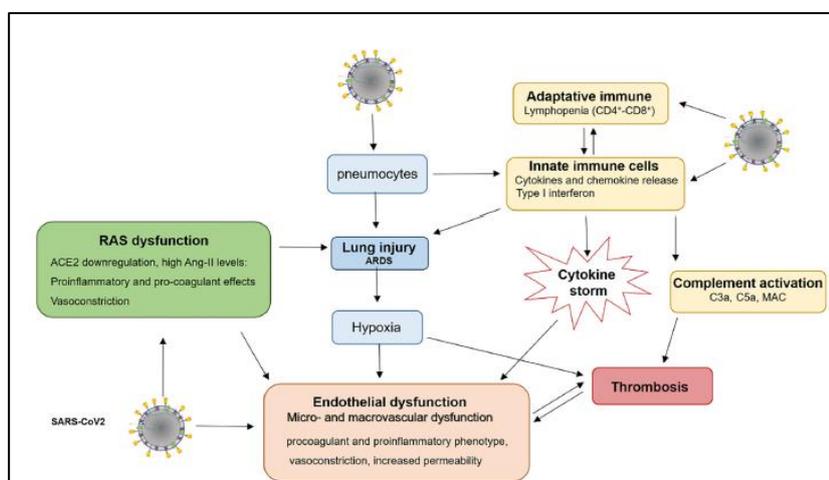
Além disso, Sheng *et al.* (2019) descobriram que infecções virais podem aumentar o risco de fibrose pulmonar. Portanto, a fibrose pulmonar pode ser uma das graves complicações após a recuperação dos pacientes das infecções por COVID-19. A prevenção de fibrose pulmonar em pacientes recuperados é um problema que precisa ser tratado com urgência (SHENG et al., 2019).

A infecção do sistema respiratório, particularmente nos pneumócitos do tipo 2 pelo SARS-CoV-2 se manifesta pela progressão da inflamação sistêmica e da superativação das

células imunes, levando à "tempestade de citocinas", resultando em níveis aumentados de citocinas, como a IL-6, IL-7, IL-22 e CXCL10 (GUZIK et al., 2020). Além disso, a ECA2 também está envolvida na SARS, através da função de receptora do coronavírus, facilitando a entrada do vírus nas células epiteliais alveolares do pulmão por processos que envolvem a superfície celular (HOFFMANN et al., 2020). Zhao *et al.* (2020) descobriram que a ECA2 é o receptor funcional do SARS-CoV-2, sendo expressa nas células epiteliais alveolares do tipo I e II (ZHAO et al., 2020b) e mediadora da infecção pulmonar (OUDIT et al., 2009).

Assim, a inflamação gerada nos pulmões é reconhecida centralmente mais tarde através de mediadores do sangue. Zhao *et al.* (2020a) sugeriram que a resposta imune excessiva desempenhou um papel importante na patogênese, onde o aumento anormal da PCR, IL-6 e neutrófilos contribuíram para danos pulmonares agudos e estão associados a doenças graves e fatalidade (ZHAO et al., 2020a).

Outra característica é a coagulação ativada com formação de trombos no pulmão e em outros órgãos, indicando os papéis fundamentais desempenhados pelo dano endotelial a partir da interrupção da vasorregulação pulmonar, gerando incompatibilidade ventilação-perfusão. Com a vasoconstrição pulmonar, que normalmente ocorre em resposta à hipóxia, há disfunção endotelial (MARINI; GATTINONI, 2020) pela geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) mitocondriais, acidose intracelular, ativação da via de sinalização celular e por aumentar a viscosidade sanguínea (DEL TURCO et al., 2020) (figura 2).



**Figura 2.** Uma visão abrangente da lesão endotelial induzida por SARS-CoV-2 e complicações trombóticas. Fonte: Del Turco et al. (2020).

Portanto, a partir dos primeiros sintomas cardiorrespiratórios, são necessárias avaliações preditoras precoces que possam identificar os pacientes de risco, podendo fornecer

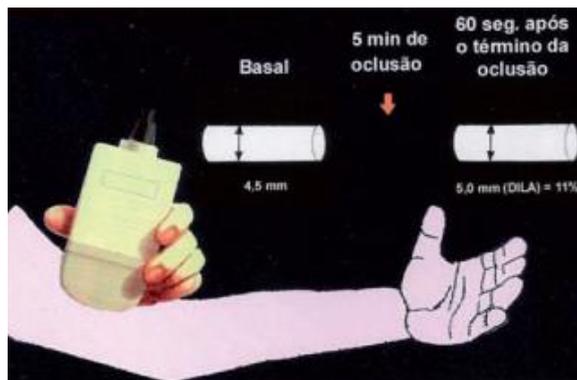
indicadores para a sequência das terapêuticas a serem instaladas. Seja por meio da oxigenoterapia, do uso de medicamentos anticoagulantes, retrovirais, ou até mesmo indicar precocemente a sedação, a intubação, o uso de assistência ventilatória mecânica e a adição de pressão positiva expiratória final (PEEP) (MARINI; GATTINONI, 2020). Além disso, avaliações precoces a beira do leito poderão identificar marcadores de desfechos adversos e morte pela COVID-19, como por exemplo a avaliação da função endotelial a partir da dilatação mediada pelo fluxo.

#### 4.3 DILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO (FMD)

O endotélio auxilia na homeostase vascular, regulando tônus vascular, adesão de leucócitos, crescimento das células musculares lisas e da agregação plaquetária, desempenhando um papel protetor do vaso sanguíneo (TEIXEIRA et al., 2014). Tais ações ocorrem por meio de estímulos fisiológicos, como o *shear stress* (estresse de cisalhamento), exercido pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, que resulta na formação basal de óxido nítrico (NO), sendo um vasodilatador que mantém o vaso sanguíneo em um estado constante de vasodilatação. Porém, a endotelina-1 (ET-1) tem papel inverso ao NO, com efeito vasoconstritor (LUSCHER et al., 1993). Logo, a disfunção endotelial é um desbalanço entre vasodilatação e vasoconstrição, e está relacionada à aterosclerose e aos eventos cardiovasculares (TEIXEIRA et al., 2014).

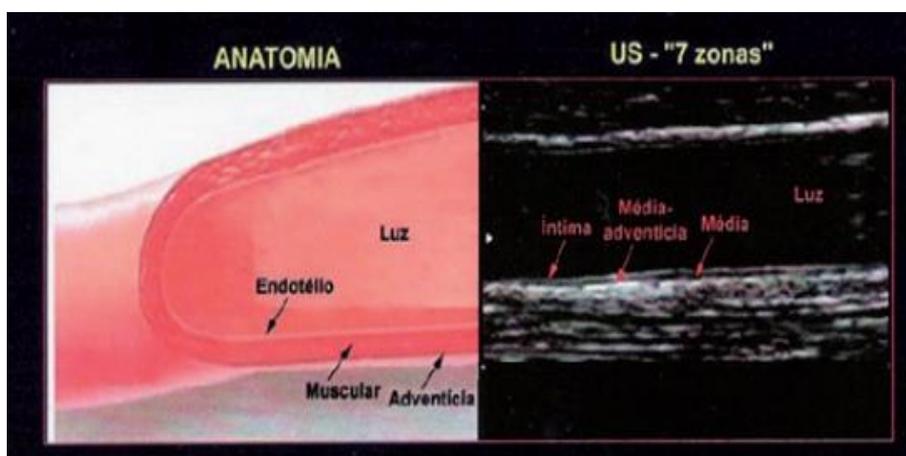
Pode-se avaliar a função endotelial de forma invasiva ou não invasiva. As medidas invasivas são através da administração intra-arterial de substâncias (como a acetilcolina e bradicinina) que aumentam a liberação de óxido nítrico endotelial e levam a vasodilatação em indivíduos saudáveis e vasoconstrição em indivíduos com disfunção endotelial (BAHIA; BOUSKELA, 2006). A desvantagem desse método invasivo é que ele impede o uso generalizado na população, sendo necessário desenvolver testes não invasivos da função endotelial (TEIXEIRA et al., 2014).

Dentre os testes não invasivos, a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (*flow-mediated dilatation* – FMD) (figura 3), envolve a investigação ultrassonográfica de uma artéria de tamanho médio (figura 4), normalmente a braquial, antes e depois de uma condição induzida de alto fluxo e tensão de cisalhamento pela inflação e deflação de um manguito na região proximal do braço (MELO et al., 2014).



**Figura 3.** Técnica de Vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial.

Fonte: Teixeira *et al.* (2008).



**Figura 4.** Anatomia das camadas do vaso sanguíneo na imagem do ultrassom.

Fonte: Teixeira *et al.* (2008).

A FMD da artéria braquial vem sendo amplamente utilizada na pesquisa clínica desde 1992, quando foi desenvolvida por Celermajer *et al.* (1992) (CELERMAJER *et al.*, 1992). Há evidências suficientes que sugerem que esse método fornece informações adequadas sobre a saúde do endotélio (GUNES *et al.*, 2011; MELO *et al.*, 2014), sendo recomendado pela *International Brachial Artery Reactivity Task Force* e preconizado pela *American College of Cardiology* (CORRETTI *et al.*, 2002).

Os danos endoteliais que a COVID-19 gera, citado brevemente no tópico anterior, leva a superreatividade imunológica (tempestade de citocinas), através do aumento de marcadores inflamatórios, como IL-6. Estes estão relacionados com a diminuição de NO por meio da diminuição da atividade da *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Essa diminuição pode

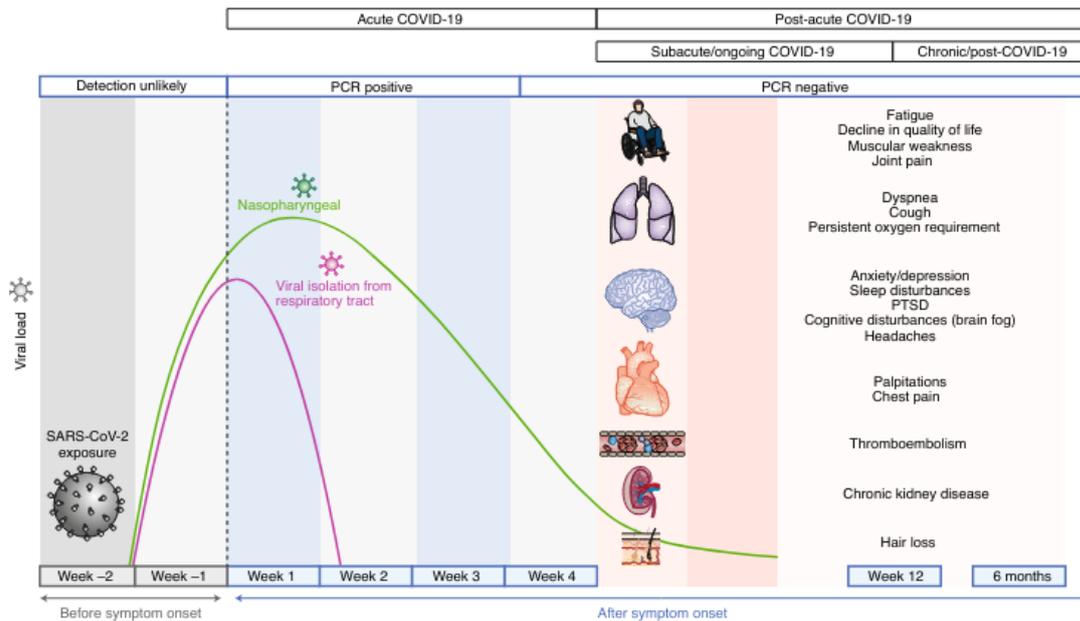
ocasionar menor vasodilatação dependente do endotélio, o que pode aumentar os riscos de disfunção endotelial, levando a endotelite e doenças cardiovasculares nos pacientes com COVID-19 (TEIXEIRA et al., 2014; VARGA et al., 2019).

A função endotelial é considerada um preditor independente de risco de eventos cardiovasculares futuros em pacientes com doença cardiovascular e não cardiovascular (ANDERSON; PHILLIPS, 2014). No estudo de Bonjorno *et al.* (2019) foi observado a influência de diversas variáveis clínicas da FMD (%FMD, pico de FMD e delta de FMD) para a eficácia prognóstica e mortalidade na sepse em pacientes na UTI (BONJORNO et al., 2019). Além disso, estudos em 2020 sugeriram que biomarcadores endoteliais e testes de função vascular devem ser avaliados em pacientes com COVID-19 (EVANS et al., 2020). Porém, até a publicação do nosso primeiro estudo apresentado nessa tese, ainda não havíamos identificado qualquer avaliação precoce de deficiências vasculares entre pacientes recém diagnosticados e hospitalizados devido ao vírus SARS-CoV-2.

Dessa forma, essa técnica torna-se relevante para a prática clínica, pois permite avaliar várias modalidades de tratamento que podem melhorar a saúde vascular e, assim, melhorar os resultados cardiovasculares (PATEL; CELERMAJER, 2006). Logo a avaliação da FMD, é capaz de auxiliar pacientes com a COVID-19 no que diz respeito a identificação precoce de marcadores no início da disfunção cardiorrespiratória, podendo ajudar os profissionais da saúde a direcionar a assistência na emergência e durante o período de internação, além de auxiliar no prognóstico e diagnóstico.

#### 4.4 SÍNDROME PÓS-COVID-19

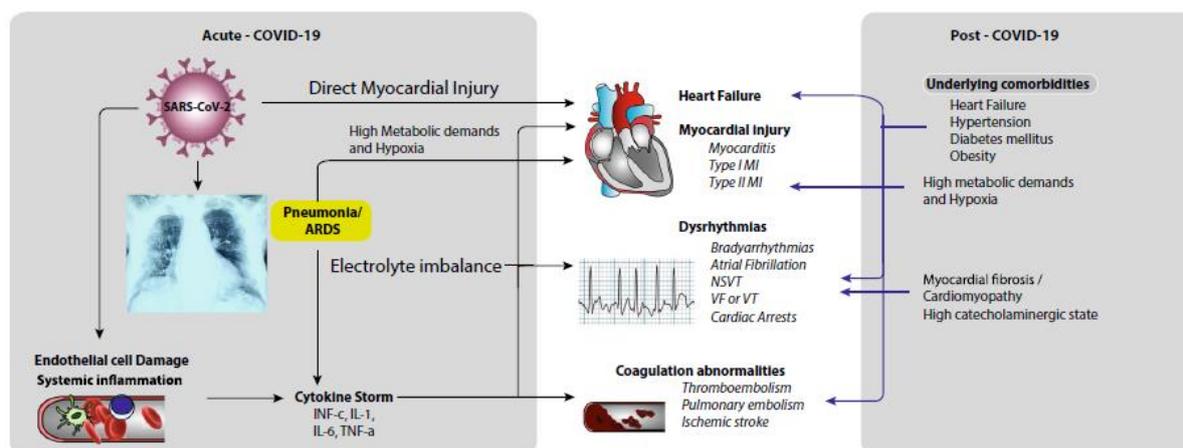
Após a infecção por COVID-19, estudos indicam que entre 10% a 20% dos pacientes recuperados que apresentam efeitos de longo prazo, de quatro a doze semanas após a infecção, tem consequências sistêmicas e sintomas. Dessa forma, estes pacientes desenvolvem a condição conhecida como "COVID longa" ou síndrome pós-COVID-19" (figura 5) (MAHASE, 2020; NALBANDIAN et al., 2021; SANCHEZ-RAMIREZ et al., 2021).



**Figura 5.** Cronograma da COVID-19 pós-agudo. Fonte: Nalbandian et al (2021).

Os sintomas mais comuns incluem fadiga extrema, falta de ar (dispneia), redução das capacidades funcionais e físicas, fraqueza muscular adquirida, problemas de memória e concentração, dores musculares e articulares, além de problemas psicológicos como ansiedade e depressão. A gravidade e a duração dos sintomas variam, podendo afetar a capacidade dos indivíduos realizarem atividades diárias, a retornarem ao trabalho e conseqüentemente a qualidade de vida (“CDC COVID-19”, 2024; “Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition WHO”, 2024; PIERCE et al., 2022).

A síndrome pós-COVID-19 pode se manifestar de diferentes maneiras, afetando múltiplos sistemas do corpo, mas principalmente o coração e os pulmões. Pacientes que tiveram formas graves da doença, especialmente aqueles que necessitaram de cuidados intensivos, são mais propensos a desenvolver estas sequelas. Além disso, inflamações e disfunções imunológicas decorrentes da infecção inicial podem resultar em novos problemas de saúde, como diabetes e doenças cardíacas. De acordo com a figura 6, durante a fase aguda, o SARS-CoV-2 infecta células hospedeiras do trato respiratório e cardiovascular. E devido a infecção viral direta e a tempestade de citocinas ocorrem danos aos miócitos e dessa forma pode contribuir para o desenvolvimento de fibrose miocárdica e cardiomiopatia, na qual podem levar à insuficiência cardíaca e disritmias durante a manifestação pós-aguda. Além disso, as comorbidades num paciente após a recuperação da COVID-19 podem aumentar o risco de recorrência de manifestações cardiovasculares (KOLE et al., 2023).



**Figura 6.** Manifestações cardiovasculares do SARS-CoV-2 durante a fase aguda e pós-aguda. Fonte: Kole et al. 2023.

Nalbandian et al. (2021) citam em seu estudo os possíveis mecanismos que contribuem para a fisiopatologia da COVID-19 pós-aguda. Estes incluem: (1) mudanças fisiopatológicas específicas do vírus; (2) aberrações imunológicas e danos inflamatórios em resposta à infecção aguda; e (3) sequelas esperadas de doenças críticas. Além do que já foi citado acima, destaca-se também a síndrome pós cuidados intensivos (PICS), no qual já é bem reconhecida e inclui anomalias nos domínios físico, cognitivo e psiquiátrico. A fisiopatologia da PICS é multifatorial e pode envolver isquemia microvascular e lesões, imobilidade e alterações metabólicas durante a doença (TEJERO-ARANGUREN et al., 2022).

A partir do grande número de pessoas com sintomas persistentes a longo prazo após a COVID-19 destaca a necessidade de desenvolver estratégias para melhorar o cuidado e os resultados nessa população (SIGFRID et al., 2021). O tratamento de longo prazo para esses pacientes geralmente requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo suporte físico e psicológico, e possivelmente melhorar a qualidade de vida dos afetados (ASTIN et al., 2023). Várias estratégias terapêuticas têm sido exploradas, como compostos antibióticos e antivirais, tratamentos com anticorpos, antidepressivos, autogestão e suplementos alimentares. No entanto, na ausência de tratamentos modificadores da doença, é recomendada uma abordagem baseada nos sintomas apresentados por pacientes com COVID-19 longa (KOC et al., 2022). Evidências relatam que um programa supervisionado de reabilitação pulmonar é seguro e eficaz na melhoria da capacidade de exercício, função pulmonar, dispneia ao esforço e fadiga em pacientes com pós-COVID-19 (AL CHIKHANIE et al., 2021; GLOECKL et al., 2021; ZAMPOGNA et al., 2021).

#### 4.5 REABILITAÇÃO PULMONAR

A reabilitação pulmonar pode ser definida como “uma intervenção abrangente baseada numa avaliação minuciosa do paciente seguida de terapias adaptadas ao paciente, que incluem, mas não estão limitadas a, treinamento físico, educação e mudança de comportamento, projetada para melhorar a condição física e psicológica das pessoas com doenças respiratórias crônicas e promover a adesão a longo prazo a comportamentos que melhoram a saúde” (ROCHESTER et al., 2015). Um programa de reabilitação pulmonar inclui uma avaliação do paciente, treinamento físico personalizado que é prescrito e progredido individualmente, e medição de resultados, juntamente com educação de autogestão (HOLLAND et al., 2021). O programa demonstrou reduzir os sintomas de doença pulmonar crônica, melhorar a capacidade de exercício e a função psicológica, e também melhorar a qualidade de vida geral relacionada à saúde (GRANGER; MORRIS; HOLLAND, 2019).

Os profissionais de saúde realizarão uma avaliação abrangente antes da reabilitação pulmonar, que inclui um teste de exercício, medição da qualidade de vida, avaliação da dispneia, avaliação do estado nutricional e avaliação do estado ocupacional, para personalizar os componentes do programa que serão incluídos em reabilitação pulmonar. O treinamento físico deve ser individualizado e incluir treinamento aeróbico e resistido como parte do exercício essencial (ROCHESTER et al., 2015). O treinamento muscular inspiratório (TMI) é uma técnica para ajudar a aumentar as capacidades físicas e de gerar pressão usando os músculos inspiratórios (AMMOUS et al., 2023).

Os modelos de reabilitação pulmonar variam em adequação para pacientes com doença pulmonar. Tradicionalmente, é prestada presencialmente como um serviço ambulatorial ou em um hospital. Os programas baseados em centros são essenciais para uma reabilitação pulmonar abrangente e supervisionada e são atualmente considerados o padrão ouro (GRIFFITHS et al., 2000), pois oferecem supervisão direta e já foram avaliados em ensaios clínicos (MAN et al., 2004; SEYMOUR et al., 2010). Enquanto que os programas domiciliares, incluindo a telerreabilitação, surgiram recentemente como um modelo alternativo com boas evidências de benefícios. A telerreabilitação utiliza tecnologia de informação e comunicação para fornecer tratamentos de reabilitação remotamente. De acordo com uma revisão sistemática realizada por Cox et al. (2021), as pessoas com doenças pulmonares que recebem telerreabilitação alcançam resultados comparáveis aos de uma reabilitação pulmonar típica baseada em centro. O efeito da telerreabilitação é comparado ao efeito dos programas tradicionais de reabilitação pulmonar, quando avaliamos a capacidade de exercício, os sintomas de dispneia, a fadiga e pontuações

emocionais após aproximadamente 6 meses de intervenção de adultos com DPOC no final do tratamento ambulatorial (COX et al., 2021). As evidências sobre esta modalidade estão se expandindo e estes estudos contribuirão para uma melhor compreensão desta abordagem.

Dessa forma, a reabilitação pulmonar é uma intervenção baseada em evidências projetada para melhorar as condições físicas e psicológicas de pacientes com doenças pulmonares, que inclui treinamento físico baseado em exercícios, educação e mudança de comportamento (AHMED et al., 2022; HOLLAND et al., 2014). Diretrizes para o tratamento da COVID-19 publicadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020), pela Associação Médica de Reabilitação Chinesa (ZHAO; XIE; WANG, 2020) e pela Sociedade Respiratória Europeia/Sociedade Torácica Americana (HOLLAND et al., 2014) recomendam a reabilitação pulmonar para o manejo dos efeitos a longo prazo associados à COVID-19.

#### 4.5 CONSEQUÊNCIAS DA COVID-19

A pandemia da COVID-19 teve consequências globais profundas não só em pacientes infectados, mas impactou significativamente a saúde física e mental das populações em todo o mundo. As medidas de distanciamento social, embora necessárias para conter a propagação do vírus, resultaram em uma redução drástica na atividade física (“Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - Social Distancing - Keep a Safe Distance to Slow the Spread”, 2020). Tais restrições prejudicaram o funcionamento de academias, centros de reabilitação, parques, atividades em grupos, clínicas e conseqüentemente a qualidade de vida, reduzindo assim os níveis de atividade física da população global, levando a preocupações secundárias à pandemia (HALL et al., 2021; STOCKWELL et al., 2021). A Organização Mundial da Saúde (OMS) observou aumento substancial no comportamento sedentário, com muitas pessoas ficando confinadas em suas casas e sem acesso a instalações de exercícios, parques e outros espaços públicos (WHO, 2020).

Essa redução da atividade física tem sido associada a uma série de consequências adversas à saúde, incluindo a perda de massa muscular, declínio na força e resistência, e aumento do risco de doenças crônicas como obesidade, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e até depressão (CHEN et al., 2021; KREDLOW et al., 2021). Em particular, grupos vulneráveis, como pessoas idosas com condições de saúde preexistentes, sofreram impactos mais graves, exacerbando desigualdades existentes e aumentando a carga global de doenças não transmissíveis (“Annual Report NCD Alliance”, 2021). Todos esses fatores levam

a declínio funcional, resultando em limitações na vida diária e aumento do risco de quedas, que podem causar traumas graves (PÉREZ-ROS et al., 2019), aumentando as taxas de morbidade e mortalidade (RODRIGUES; JUNIOR; SOARES, 2020), especialmente na população idosa.

A pandemia da COVID-19, portanto, destacou a importância de promover a atividade física regular e adaptar estratégias de saúde pública para mitigar os efeitos negativos do sedentarismo prolongado em tempos de pandemia e *lockdowns*. Diante disso, é inegável que as políticas de distanciamento social e as mudanças no estilo de vida durante a pandemia de COVID-19 afetaram negativamente a saúde física das pessoas idosas e estudos foram necessários para quantificar e avaliar as causas que ainda geram preocupações para o período pós-pandemia (AHIMA, 2009; SILVA et al., 2019; TEN HACKEN, 2009).

#### 4.6 JUSTIFICATIVA

A partir do texto apresentado neste referencial teórico e a lacuna de conhecimento e evidências sobre a temática, nosso grupo de pesquisa conduziu estudos que pudessem elucidar as principais questões de cada momento após o início da COVID-19. Seguem estas abaixo:

1 - Embora estudos no início de 2020 tenham sugerido que biomarcadores endoteliais e testes de função vascular devam ser realizados, ainda não havíamos identificado naquele ano avaliações precoces de disfunção endotelial entre pacientes recém-diagnosticados e hospitalizados com o vírus SARS-CoV-2. Nesse sentido, a técnica de FMD da artéria braquial poderia ser um método não invasivo usado para avaliar a função endotelial em pacientes recém hospitalizados pela COVID-19? Este método poderia estar correlacionado aos dias de hospitalização e mortalidade?

Portanto, o objetivo do estudo foi avaliar a relação entre medidas de FMD da função endotelial nos dias de hospitalização e mortalidade em pacientes diagnosticados com COVID-19, além de comparar medidas de FMD e desfechos em pacientes sem a COVID-19. O desdobramento dessa pesquisa é apresentado como o primeiro estudo desta tese, em artigo científico intitulado “Endothelial function provides early prognostic information in patients with COVID-19: A cohort study” (ANEXO 1), publicado no periódico *Respiratory Medicine*, com fator de impacto 4,1. Importante mencionar que o desenvolvimento do artigo contou com parceria internacional e expertise do Prof. Dr. Ross Arena (University of Illinois at Chicago, EUA).

2 – A redução do nível de atividade física, o aumento no comportamento sedentário e no índice de massa corporal durante o momento pandêmico da COVID-19 poderia levar a

consequências em diversos desfechos de saúde, principalmente na população idosa. Nesse sentido, quais foram os impactos das restrições no nível de atividade física de pessoas idosas na pandemia da COVID-19? Quais fatores estariam causando essa redução do nível de atividade física nessa população?

Com foco em elucidar as evidências sobre esse tema, o objetivo do estudo 2, no qual foi uma revisão sistemática, foi avaliar as evidências disponíveis relacionadas ao nível de atividade física das pessoas idosas durante a pandemia de COVID-19. O desdobramento dessa pesquisa é apresentado como o segundo estudo desta tese, em artigo científico intitulado “Covid-19 and the impact on the physical activity level of elderly people: A systematic review” (ANEXO 2), publicado no periódico *Experimental Gerontology*, um dos principais periódicos da área, com fator de impacto 4,2. Importante mencionar que o desenvolvimento do artigo contou com parceria nacional e expertise do Prof. Lia Mara (Universidade de Passo Fundo) e Prof. Fabiano Miguel (Universidade Luterana do Brasil – ULBRA) e apresenta mais de 100 citações, de acordo com o Research Gate.

3 - Estudos relataram que o programa supervisionado de reabilitação pulmonar é seguro e eficaz na melhoria da capacidade de exercício, função pulmonar, dispneia ao esforço e fadiga em pacientes com COVID-19 aguda e pós-COVID-19 de gravidade leve, moderada e grave/crítica. No entanto, há falta de evidências de alta qualidade sobre o efeito da reabilitação pulmonar sobre os sintomas e função física em pacientes pós-COVID-19, e, além disso, não se sabe sobre qual seria a melhor modalidade de entrega e duração mais eficaz da reabilitação pulmonar para alcançar resultados.

O objetivo desta revisão, o estudo 3 dessa tese, foi estabelecer os efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes com síndrome pós-COVID-19 na capacidade de exercício, dispneia, fadiga e força muscular periférica. Além disso, objetivamos também comparar as modalidades de entrega da reabilitação pulmonar (presencial e telerreabilitação) e a duração da reabilitação pulmonar em semanas (4-8 semanas e > 8 semanas). O desdobramento dessa pesquisa é apresentado como o terceiro estudo desta tese, em artigo científico intitulado “Effect of Pulmonary Rehabilitation on Exercise Capacity, Dyspnea, Fatigue, and Peripheral Muscle Strength in Patients With Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis” (ANEXO 3), publicado no periódico *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, com fator de impacto 4,1. Importante mencionar que o desenvolvimento do artigo contou com parceria internacional e expertise do Prof. Anne Holland (Monash

University) e Prof. Arwel Jones (Monash University) e apresenta aproximadamente 23 citações até o momento, de acordo com o Web of Science.

Dessa forma, com base na seleção dos três estudos mencionados anteriormente, foi possível desenvolver e contribuir com uma linha de raciocínio que abrangesse desde o início da pandemia de COVID-19, utilizando um método que poderia auxiliar no prognóstico dos pacientes hospitalizados. Além disso, foram identificadas lacunas geradas por esta pandemia em populações de risco, concluindo com a necessidade de evidências sobre a reabilitação após a infecção por COVID-19.

#### 4.8 REFERÊNCIAS

AHIMA, R. S. Connecting obesity, aging and diabetes. **Nature Medicine**, v. 15, n. 9, p. 996–997, 2009.

AHMED, I. et al. Effect of Pulmonary Rehabilitation Approaches on Dyspnea, Exercise Capacity, Fatigue, Lung Functions, and Quality of Life in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 103, n. 10, p. 2051–2062, 2022.

AL CHIKHANIE, Y. et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 287, n. January, p. 2020–2022, 2021.

AMMOUS, O. et al. Inspiratory muscle training, with or without concomitant pulmonary rehabilitation, for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2023, n. 1, 2023.

ANDERSON, T. J.; PHILLIPS, S. A. ScienceDirect Assessment and Prognosis of Peripheral Artery Measures of Vascular Function. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 57, n. 5, p. 497–509, 2014.

Annual Report 2021 NCD Alliance. 2021.

ASTIN, R. et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. **Experimental Physiology**, v. 108, n. 1, p. 12–27, 2023.

BAHIA, L.; BOUSKELA, L. G. K. DE A. N. R. V. D. B. E. O Endotélio na Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, p. 291–303, 2006.

BONJORNO, J. C. et al. Noninvasive measurements of hemodynamic , autonomic and endothelial function as predictors of mortality in sepsis : A prospective cohort study. **PLUS ONE**, v. 14, n. 3, p. 1–16, 2019.

CAPIN, J. J. et al. Safety, feasibility and initial efficacy of an app-facilitated telerehabilitation (AFTER) programme for COVID-19 survivors: A pilot randomised study. **BMJ Open**, v. 12, n. 7, p. 1–11, 2022.

CARVALHO, J. et al. Home Confinement in Previously Active Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of Physical Fitness and Physical Activity Behavior and Their Relationship With Depressive Symptoms. **Frontiers in Psychology**, v. 12, n. May, p. 1–10, 2021.

**CDC COVID-19**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>>.

CELERMAJER, D. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet (London, England)**, v. 340, p. 1111–1115, 1992.

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - Social Distancing - Keep a Safe Distance to Slow the Spread.**

CHEN, Y. et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing**

**Research Reviews**, v. 65, n. October 2020, p. 101205, 2021.

COLONIA, S. R. R. et al. Assessing COVID-19 pandemic excess deaths in Brazil: Years 2020 and 2021. **PLoS ONE**, v. 18, n. 5 May, p. 1–26, 2023.

**Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition WHO**. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition?gad\\_source=1&gclid=CjwKCAjwx-CyBhAqEiwAeOcTdYoTLP5RCMpBjL1KNrofowxYvfDIlo\\_\\_Gz3LldcdCbK8EUSwKpHtxxoCyDQQAavD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwx-CyBhAqEiwAeOcTdYoTLP5RCMpBjL1KNrofowxYvfDIlo__Gz3LldcdCbK8EUSwKpHtxxoCyDQQAavD_BwE)>.

CORRETTI, M. C. et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 257–265, 2002.

COX, N. S. et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 1, 2021.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, 2019.

CURE, E.; CUMHUR, M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. January, p. 349–350, 2020.

DE ANDRADE, C. L. T. et al. COVID-19 hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS). **PLoS ONE**, v. 15, n. 12 December, p. 1–17, 2020.

DEL TURCO, S. et al. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? **Thrombosis Research**, v. 196, n. May, p. 143–151, 2020.

DING, Y. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): A report from China. **Journal of Pathology**, v. 200, n. 3, p. 282–289, 2003.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. **Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease in the Context of the COVID-19 Pandemic**. Disponível em: <<https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance#>>.

EVANS, P. C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. **Cardiovascular research**, v. 116, n. 14, p. 2177–2184, 2020.

GARCÍA-ESQUINAS, E. et al. Changes in health behaviors, mental and physical health among older adults under severe lockdown restrictions during the covid-19 pandemic in Spain. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 13, 2021.

GLOECKL, R. et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. **ERJ Open Research**, v. 7, n. 2, p. 00108–02021, 2021.

GRANGER, C. L.; MORRIS, N. R.; HOLLAND, A. E. Practical approach to establishing

pulmonary rehabilitation for people with non-COPD diagnoses. **Respirology**, v. 24, n. 9, p. 879–888, 2019.

GRIFFITHS, T. L. et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: A randomised controlled trial. **Lancet**, v. 355, n. 9201, p. 362–368, 2000.

GUAN, W. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. **medRxiv**, 2020.

GUNES, Y. et al. Vascular Endothelial Function in Patients with Coronary Slow Flow and the Effects of Nebivolol. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 4, p. 275–280, 2011.

GUO, Y. R. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 11, 2020.

GUZIK, T. J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. **Cardiovascular Research**, 30 abr. 2020.

HALL, G. et al. A tale of two pandemics: How will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 64, n. xxxx, p. 108–110, 2021.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, p. 271–280, 2020.

HOLLAND, A. E. et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 6, p. 1428–1446, 2014.

HOLLAND, A. E. et al. Defining modern pulmonary rehabilitation: An official American thoracic society workshop report. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, n. 5, p. E12–E29, 2021.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

JIMENO-ALMAZÁN, A. et al. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, n. September, p. 1791–1801, 2022.

KOC, H. C. et al. Long COVID and its Management. **International Journal of Biological Sciences**, v. 18, n. 12, p. 4768–4780, 2022.

KOLE, C. et al. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive Review. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, 20 maio 2023.

KOUNIS, N. G. et al. “When,” “Where,” and “How” of SARS-CoV-2 Infection Affects the Human Cardiovascular System: A Narrative Review. **Balkan Medical Journal**, v. 41, n. 1, p. 7–22, 2024.

KREDLOW, M. A. et al. Guia de Atividade Física. **Sleep Health**, v. 4, n. 3, p. 1–13, 2021.

- KUBA, K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. **Nature Medicine**, v. 11, n. 8, p. 875–879, 2005.
- LAGE, A. et al. Associations Between Depressive Symptoms and Physical Activity Intensity in an Older Adult Population During COVID-19 Lockdown. **Frontiers in Psychology**, v. 12, n. June, 2021.
- LAUER, S. A. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Annals of Internal Medicine**, v. 2019, 2020.
- LI, J. et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): A randomised controlled trial. **Thorax**, v. 77, n. 7, p. 697–706, 2022.
- LIU, Y. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2019, n. 20, p. 2019–2020, 2020.
- LUSCHER, T. F. et al. Potential Role of Endothelin in Hypertension. **Hypertension**, n. 32, p. 752–757, 1993.
- MAHASE, E. Covid-19: What do we know about “long covid”? **The BMJ**, v. 370, p. 9–10, 2020.
- MAN, W. D. C. et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Randomised controlled study. **British Medical Journal**, v. 329, n. 7476, p. 1209–1211, 2004.
- MARINI, J. J.; GATTINONI, L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. **JAMA**, v. 7, n. 6, p. 435–444, 24 abr. 2020.
- MELO, J. B. DE et al. Estudo da Função Endotelial no Brasil: Prevenção de Doenças Cardiovasculares. **Rev Bras Cardiol**, v. 27, n. 2, p. 120–127, 2014.
- NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 601–615, 2021.
- OKAN, F.; OKAN, S.; DURAN YÜCESOY, F. Evaluating the Efficiency of Breathing Exercises via Telemedicine in Post-Covid-19 Patients: Randomized Controlled Study. **Clinical Nursing Research**, v. 31, n. 5, p. 771–781, 2022.
- OUDIT, G. Y. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 39, n. 7, p. 618–625, 2009.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rehabilitation considerations during the COVID-19 outbreak. v. 10, n. 1, p. 1–22, 2020.
- PATEL, S.; CELERMAJER, D. S. Assessment of vascular disease using arterial flow mediated dilatation. **Pharmacological Reports**, v. 58, p. 3–7, 2006.
- PEHLIVAN, E. et al. The effectiveness of POST-DISCHARGE telerehabilitation practices in COVID-19 patients: Tele-COVID study-randomized controlled trial. **Annals of Thoracic**

**Medicine**, v. 17, n. 2, p. 110, 2022.

PÉREZ-ROS, P. et al. A predictive model of isolated and recurrent falls in functionally independent community-dwelling older adults. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 23, n. 1, p. 19–26, 2019.

PIERCE, J. D. et al. Post-COVID-19 Syndrome. **Nursing Research**, v. 71, n. 2, p. 164–174, 2022.

PORTELA, M. C. et al. COVID-19 inpatient mortality in Brazil from 2020 to 2022: a cross-sectional overview study based on secondary data. **International Journal for Equity in Health**, v. 22, n. 1, p. 1–18, 2023.

RANIERI, V. M. et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 23, p. 2526–2533, 2012.

RELLO, J. et al. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: Implications for clinicians and researchers. **European Respiratory Journal**, p. 2001028, 27 abr. 2020.

ROCHESTER, C. L. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 11, p. 1373–1386, 2015.

RODRIGUES, G. D.; JUNIOR, E. DE D. A.; SOARES, P. P. DA S. Stay active, stay at home and stay safe: the risk of falls in older adults in the COVID-19 quarantine. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 14, n. 3, p. 216–217, 2020.

ROMANET, C. et al. Effectiveness of endurance training rehabilitation after hospitalisation in intensive care for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome on dyspnoea (RECOVER): a randomised controlled, open-label multicentre trial. **medRxiv**, p. 2022.08.29.22279327, 2022.

SANCHEZ-RAMIREZ, D. C. et al. Long-term impact of COVID-19: A systematic review of the literature and meta-analysis. **Biomedicines**, v. 9, n. 8, p. 1–15, 2021.

SANTOS, R. A. S. et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on Angiotensin-(1-7). **Physiological Reviews**, v. 98, n. 1, p. 505–553, 2018.

SEYMOUR, J. M. et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. **Thorax**, v. 65, n. 5, p. 423–428, 2010.

SHENG, G. et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **CHEST**, 2019.

SHENG, W. H. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, n. xxxx, p. 2–3, 2020.

SHI, S. et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Cardiology**, p. 1–8, 2020.

SIGFRID, L. et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A

prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. **The Lancet Regional Health - Europe**, v. 8, p. 100186, 2021.

SILVA, B. G. C. D. et al. Associations of physical activity and sedentary time with body composition in Brazilian young adults. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2019.

STOCKWELL, S. et al. Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: A systematic review. **BMJ Open Sport and Exercise Medicine**, v. 7, n. 1, p. 1–8, 2021.

SUN, P. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. **Journal of Medical Virology**, p. 0–1, 2020.

TEIXEIRA, B. C. et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **J Vasc Bras**, v. 13, n. 2, p. 108–115, 2014.

TEIXEIRA DO AMARAL, V. et al. Cardiovascular, Respiratory, and Functional Effects of Home-Based Exercise Training after COVID-19 Hospitalization. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 54, n. 11, p. 1795–1803, 2022.

TEJERO-ARANGUREN, J. et al. Incidência e fatores de risco associados à síndrome pós-cuidados intensivos em uma coorte de pacientes em estado crítico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 34, n. 3, p. 380–385, 2022.

TEN HACKEN, N. H. T. Physical inactivity and obesity: Relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 6, n. 8, p. 663–667, 2009.

VARGA, Z. et al. Correspondence Endothelial cell infection and endotheliitis in. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2019.

VISSER, M.; SCHAAP, L. A.; WIJNHOFEN, H. A. H. Self-reported impact of the covid-19 pandemic on nutrition and physical activity behaviour in dutch older adults living independently. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 1–11, 2020.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020.

WANG, S. et al. Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2. **Virus Research**, v. 136, n. 1–2, p. 8–15, 2008.

WHO. COVID-19 Epidemiological Update. n. March 2024, p. 1–28, 2024.

**WHO DASHBOARD COVID-19.** Disponível em:  
<<https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>>.

WONG, C. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 136, n. 1, p. 95–103, 2004.

**WORLDOMETER CORONAVIRUS.** Disponível em:  
<<https://www.worldometers.info/coronavirus/>>.

ZAMPOGNA, E. et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients Recovering from COVID-19. **Respiration**, v. 100, n. 5, p. 416–422, 2021.

ZHAO, D. et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 2020a.

ZHAO, H. M.; XIE, Y. X.; WANG, C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. **Chinese Medical Journal**, v. 133, n. 13, p. 1595–1602, 2020.

ZHAO, Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. **bioRxiv**, 2020b.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020.

ZUMLA, A.; NIEDERMAN, M. S. Editorial. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 26, n. 3, p. 193–196, 2020.

## 5 ESTUDO I

---

### **A FUNÇÃO ENDOTELIAL FORNECE INFORMAÇÕES PROGNÓSTICAS PRECOCES EM PACIENTES COM COVID-19? UM ESTUDO DE COORTE**

Murilo Rezende Oliveira, Guilherme Dionir Back, Cássia da Luz Goulart,  
Bianca Cristina Domingos, Ross Arena, Audrey Borghi-Silva

**Artigo publicado no Jornal *Respiratory Medicine***

**Fator de impacto: 4,1**

**Qualis capes: A2**

**DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106469**

**Versão em português com tabelas e figuras**

#### 5.1 INTRODUÇÃO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi relatada pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China [1]. A via de entrada é o trato respiratório, onde a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é um receptor funcional do SARS-CoV-2 para entrada na célula hospedeira [2]. A ECA2 é uma proteína expressa nos pulmões, coração, rins, endotélio vascular e intestino, sugerindo amplas consequências clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2, tornando a COVID-19 uma doença multissistêmica [3]. A doença progride para uma forma grave em 10 a 30% dos pacientes infectados, exigindo hospitalização e tratamento potencial em unidades de terapia intensiva (UTI) [4].

Nesse sentido, células endoteliais têm sido recentemente implicadas como fonte primária para o início e disseminação da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) causada pelo SARS-CoV-2, resultando em lesões endoteliais graves e trombose generalizada [5]. A perda da função da ECA2 está relacionada à lesão pulmonar, onde a regulação negativa e a redução dessa enzima podem levar à disfunção do sistema renina-angiotensina e potencialmente prejudicar a função vascular em indivíduos com infecção por COVID-19 [6].

O fenótipo pró-trombótico e a coagulação intravascular difusa observada na COVID-19 refletem disfunção endotelial, que estimula a trombose, levando à exposição de material subendotelial pró-trombótico, agregação plaquetária, regulação de cascata de coagulação, ativação de trombina e produção de fibrina, além de alterações no tônus muscular vascular e

fluxo sanguíneo [5,7]. Além disso, a associação entre um diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 e risco de acidente vascular cerebral [8], bem como infarto do miocárdio [9], sugere uma ligação entre deficiências no fluxo sanguíneo e risco cardiovascular durante as fases agudas da infecção por COVID-19.

Embora estudos recentes tenham sugerido que biomarcadores endoteliais e testes de função vascular devam ser realizados [10], ainda não identificamos avaliações precoces de deficiências vasculares entre pacientes recém-diagnosticados e hospitalizados com SARS-CoV-2. Nesse sentido, a técnica de dilatação mediada pelo fluxo (FMD, do inglês *flow-mediated dilation*) da artéria braquial é um método não invasivo usado para avaliar a função vascular sistêmica [11], que se correlaciona fortemente com a função vascular coronariana [12] e é preditiva de eventos cardiovasculares futuros [13].

Portanto, o objetivo do estudo foi avaliar a relação entre medidas de FMD da função endotelial nos dias de hospitalização e mortalidade em pacientes diagnosticados com a COVID-19, além de comparar medidas de FMD e desfechos em pacientes sem a COVID-19. A hipótese de nosso estudo é que pacientes com a COVID-19 podem apresentar disfunção endotelial precoce em comparação com pacientes sem a COVID-19, e esse achado estará relacionado a diferenças nos dias de hospitalização e risco de mortalidade.

## 5.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### **Desenho do estudo e aprovação ética**

Este é um estudo observacional, prospectivo de coorte, realizado nos hospitais de São Carlos - SP. Este estudo seguiu as Diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) [14]. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (número de protocolo: 33265220.9.0000.5504) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), seguiu a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque (1975) [15].

### **Sujeitos**

Todos os pacientes incluídos neste estudo tinham mais de 18 anos e eram de ambos os sexos, estavam hospitalizados (ou seja, em enfermarias ou UTIs) no Hospital Universitário de São Carlos e na Santa Casa de Misericórdia, de julho a dezembro de 2020. As medições incluídas neste estudo foram realizadas entre 24 e 48 horas após a hospitalização. Foram incluídos no grupo COVID-19 pacientes com diagnóstico positivo por reação em cadeia da

polimerase com transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) do swab nasofaríngeo [16]. Pacientes sem diagnóstico negativo para COVID-19, a partir do exame RT-PCR, mas hospitalizados com sinais semelhantes e sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, febre, coriza, dor no corpo e garganta) compuseram o grupo Não-COVID-19.

Ressalta-se que nos hospitais onde os pacientes foram avaliados, foram criadas enfermarias específicas para pacientes com sintomas respiratórios. Quando esses pacientes chegaram ao hospital e foram urgentemente avaliados para suspeita da COVID-19, foram admitidos na enfermaria especial ou UTI. O diagnóstico positivo ou negativo de COVID-19 era confirmado dentro de 48 horas da hospitalização.

Os critérios de exclusão consistiram em: 1) Pacientes que não concordaram em participar do estudo e/ou não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); 2) formas graves de COVID-19 na fase inicial de hospitalização que culminaram com sedação e intubação com ventilação mecânica invasiva; 3) pacientes em cuidados paliativos; e 4) casos de readmissão.

### **Procedimentos experimentais**

Os pacientes foram triados e recrutados por membros da equipe de pesquisa que visitavam o hospital diariamente. Uma breve avaliação do prontuário médico do paciente foi realizada para confirmar o potencial de elegibilidade. No primeiro encontro presencial, os pacientes ou familiares responsáveis receberam uma descrição do estudo e o consentimento informado para ler, tirar quaisquer dúvidas e, se concordassem em participar, assinar o TLCE. Os pacientes que consentiram foram então familiarizados com os procedimentos e a coleta de dados foi iniciada. Os membros da equipe de pesquisa estavam adequadamente equipados com equipamentos de proteção individual (EPI), incluindo avental impermeável, óculos de proteção, luvas de látex, máscara n95, máscara descartável, touca descartável e proteção facial, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) [17].

### **Avaliações**

Todas as avaliações foram realizadas no mesmo horário do dia (tarde), evitando diferentes respostas fisiológicas devido à influência do ciclo circadiano. As avaliações foram feitas ao lado do leito assim que possível após a admissão no hospital, sempre dentro das primeiras 24-48 horas de admissão. É importante também destacar que todas as avaliações foram feitas com um tempo mínimo de 1 hora após a alimentação do paciente ou qualquer

intervenção da equipe, evitando qualquer fator de confusão na função endotelial. As seguintes avaliações foram realizadas:

#### *Avaliação clínica e epidemiológica*

Dados clínicos, incluindo idade, sexo, peso, altura, raça, comorbidades, uso de medicamentos e suplementação de oxigênio foram coletados dos prontuários médicos para caracterizar a amostra.

#### *Hemograma, análise da gasometria arterial e sinais vitais*

Hemograma, análise da gasometria arterial e sinais vitais foram analisados nos prontuários médicos. Hemoglobina (g/dL), Leucócitos ( $N/mm^3$ ), Plaquetas ( $\mu L$ ), Linfócitos ( $N/mm^3$ ), Neutrófilos ( $N/mm^3$ ), Eosinófilos ( $N/mm^3$ ), proteína C-reativa (mg/L), Troponina-1 (ng/L), Creatina quinase total (CK) (U/L), Creatinina (mg/L), potencial de hidrogênio (pH),  $PaO_2$  (mmHg),  $PaCO_2$  (mmHg),  $HCO_3$  (mmol/L), frequência cardíaca (FC) (bpm), pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg), saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ) (%), frequência respiratória (rpm) e dispneia (escala de mMRC) foram todos coletados.

#### *Dilatação mediada pelo fluxo (FMD)*

A função vascular endotelial dependente da artéria braquial foi avaliada usando a ultrassonografia (Sonosite turbo M, Fujifilme, Bothell, WA, EUA). Os pacientes foram solicitados a descansar por 20 minutos na posição supina. Um manguito inflável foi colocado de 1 a 3 cm distal à fossa antecubital no antebraço direito. O diâmetro da artéria em repouso foi medido junto com sinais de Doppler pulsado para análise da velocidade do fluxo. A artéria braquial foi visualizada no plano longitudinal, de 5 a 11 cm proximal ao epicôndilo medial, utilizando uma sonda linear de alta frequência (10–5 MHz) [18].

O ultrassom mediu continuamente o diâmetro arterial (modo B) em segmentos de 60 segundos e o Doppler (velocidade do fluxo sanguíneo) em cada ponto no tempo. Após os registros da avaliação inicial, foi induzida uma hiperemia reativa inflando um manguito de pressão arterial a uma pressão de 220 mmHg por 5 minutos [19]. O diâmetro arterial foi subsequentemente medido imediatamente após a liberação do manguito de pressão arterial por 3 minutos. As análises foram realizadas com o software Brachial Analyzer (Medical Imaging Applications LLC, Iowa, EUA). Antes e depois de cada avaliação, o equipamento foi limpo

com peróxido de hidrogênio a 3%, de acordo com as diretrizes do fabricante, para evitar a contaminação cruzada do vírus. As variáveis analisadas no início e imediatamente após a hiperemia foram Dilatação Mediada pelo Fluxo Absoluta (FMDmm) (diâmetro antes do manguito - diâmetro do vaso sanguíneo após o manguito) e FMD em porcentagem (FMD%)  $[(\text{diâmetro máximo} - \text{diâmetro de base})/\text{diâmetro de base}] \times 100$  [18].

### *Acompanhamento*

Após as avaliações, a equipe de pesquisa acompanhou os desfechos dos pacientes por meio da revisão dos registros médicos, verificando os dias de hospitalização, desfecho da alta hospitalar e óbitos.

### **Análise estatística**

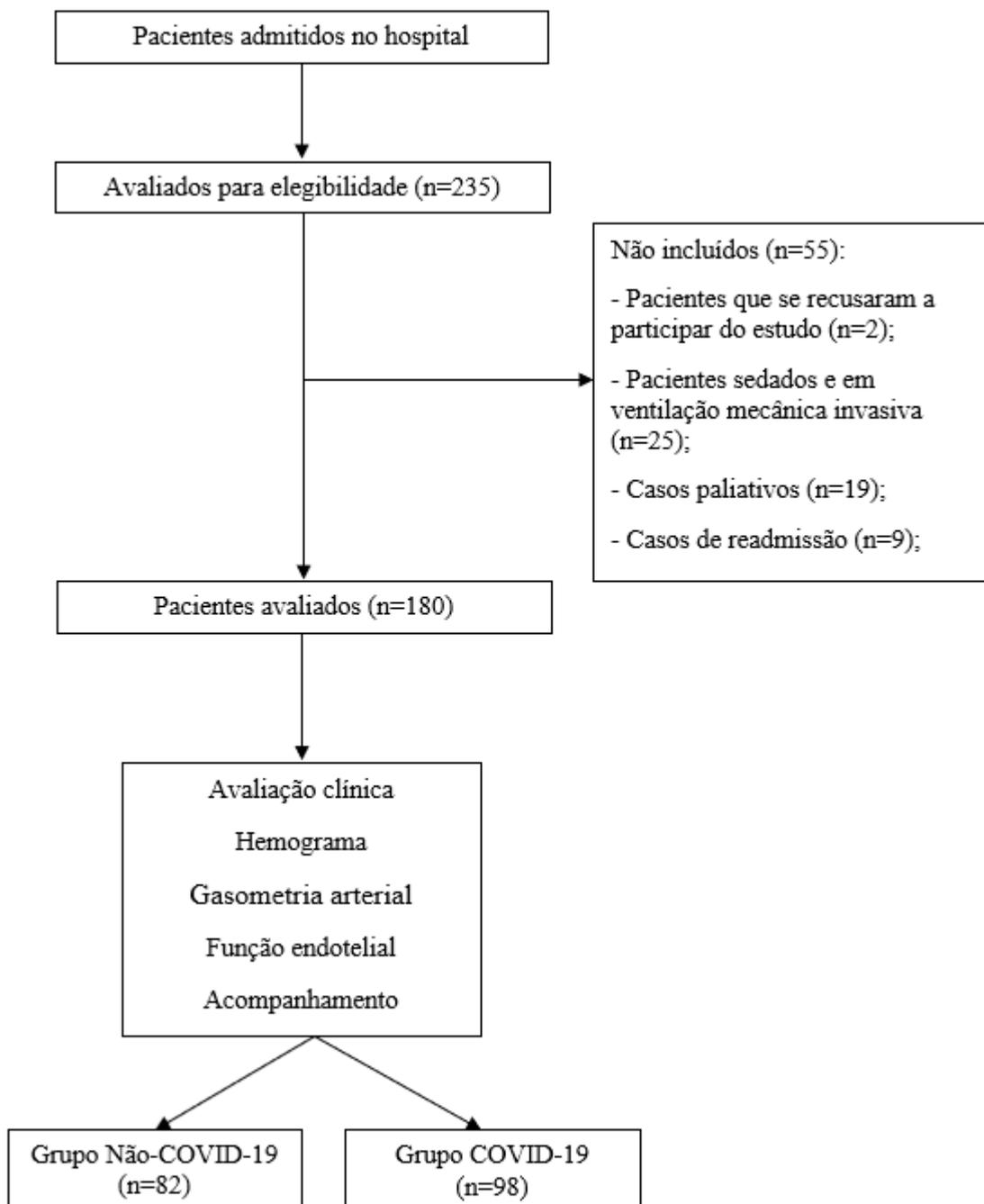
Os resultados são apresentados como média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas e porcentagens para variáveis categóricas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a distribuição dos dados. O teste t de Student e o teste do qui-quadrado foram utilizados para comparação entre os grupos COVID-19 e Não-COVID-19.

A análise da curva característica de operação do receptor (ROC) foi utilizada para identificar os valores ideais de limite da FMD nos dias de hospitalização e mortalidade em pacientes diagnosticados com COVID-19. Foram determinados os pontos de corte preditivos tanto para FMDmm quanto em porcentagem (FMD%) em pacientes com COVID-19. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) também foi calculado, com o limite inferior sendo maior que 0,50. Posteriormente, foram identificados os pontos de corte das variáveis que obtiveram áreas significantes sob a curva ROC, com os valores respectivos de sensibilidade e especificidade. A sobrevida foi calculada usando a análise de Kaplan-Meier e o teste de log-rank, utilizando como exposições FMDmm, número de óbitos e dias de hospitalização. Foram realizados modelos de regressão univariada e multivariada de Cox (ajustados para FMD mm, idade, sexo, comorbidades e IMC), com associações expressas como razões de risco (HRs) e ICs de 95%. Todos os testes foram realizados no GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Califórnia, EUA), com significância estatística estabelecida em  $p \leq 0,05$ .

## **5.3 RESULTADOS**

Inicialmente, foram recrutados 235 pacientes, sendo 55 deles excluídos posteriormente. As razões das exclusões foram: 1) 2 pacientes se recusaram a participar e não assinaram o

TLCE; 2) 25 pacientes foram sedados durante as primeiras 24–48h de hospitalização; 3) 19 pacientes apresentavam casos graves e necessitaram de cuidados paliativos; e 4) 9 pacientes foram readmitidos no hospital por outras doenças. Dos 180 pacientes restantes, 98 pacientes apresentaram resultado positivo no teste de RT-PCR para COVID-19 e foram alocados no Grupo COVID-19, enquanto 82 apresentaram resultado negativo no teste de RT-PCR para COVID-19 e foram alocados no Grupo Não-COVID-19 (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma do estudo.

## Características gerais

Dados clínicos, comorbidades, número de óbitos, dias de hospitalização, uso de medicamentos, hemograma e resultados de FMD estão listados na Tabela 1.

Pacientes nos grupos COVID-19 e Não-COVID-19 apresentaram valores semelhantes em relação a idade, sexo, altura e raça. No entanto, o peso e o índice de massa corporal (IMC) foram significativamente maiores no grupo COVID-19 ( $p = 0,01$ ). O grupo COVID-19 teve mais internações na UTI ( $p = <0,01$ ). As comorbidades mais comuns encontradas nos pacientes hospitalizados foram hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e diabetes, onde o grupo COVID-19 apresentou mais hipertensão ( $p = <0,01$ ) e diabetes ( $p = <0,01$ ) em comparação com o grupo Não-COVID-19.

O grupo COVID-19 permaneceu mais tempo no hospital, necessitou de mais suplementação de oxigênio e teve uma taxa de mortalidade maior em comparação com o grupo Não-COVID-19 ( $p \leq 0,01$ ). Os pacientes com COVID-19 foram avaliados após 7 dias de sintomas, enquanto os pacientes no grupo não-COVID-19 após 5 dias ( $p = <0,01$ ). No grupo COVID-19, com 98 pacientes, ocorreram 11 óbitos, representando uma taxa de mortalidade de 11,2%.

Em relação às interfaces utilizadas para suplementação de oxigênio, o grupo COVID-19 utilizou mais cateteres nasais e máscaras de Venturi, indicando um estado clínico mais grave ( $p < 0,01$ ). Além disso, ambos os grupos utilizaram medicamentos durante a hospitalização, com medicações concomitantes, mas quando comparados, o grupo COVID-19 fez maior uso de inibidores de agregação plaquetária, antibióticos e antivirais ( $p = <0,01$ ) do que o grupo Não-COVID-19.

Em relação à análise sanguínea, o número de leucócitos ( $p = 0,01$ ), plaquetas ( $p = 0,03$ ), neutrófilos ( $p = 0,04$ ) e eosinófilos ( $p = <0,01$ ) foi menor no grupo COVID-19 em comparação com o grupo Não-COVID-19.

Quanto aos sinais vitais, FC (grupo Não-COVID-10:  $95 \pm 23$  bpm e grupo COVID-19:  $88 \pm 17$  bpm,  $p = 0,01$ ), PAS (grupo Não-COVID-10:  $139 \pm 28$  mmHg e grupo COVID-19:  $129 \pm 29$  mmHg,  $p = 0,01$ ) e PAD (grupo Não-COVID-10:  $85 \pm 17$  mmHg e grupo COVID-19:  $80 \pm 12$  mmHg,  $p = 0,02$ ) foram maiores nos pacientes no grupo Não-COVID-19 em relação aos pacientes com COVID-19. Enquanto a SpO<sub>2</sub> (grupo Não-COVID-10:  $92 \pm 7\%$  e grupo COVID-19:  $91 \pm 4\%$ ,  $p = 0,63$ ), frequência respiratória (grupo Não-COVID-10:  $23 \pm 6$  bpm e grupo COVID-19:  $23 \pm 9$  bpm,  $p = 0,87$ ) e dispneia (escala de mMRC) (grupo Não-COVID-10:  $1,97 \pm 1,49$  e grupo COVID-19:  $1,86 \pm 1,46$ ,  $p = 0,62$ ) não apresentaram diferença.

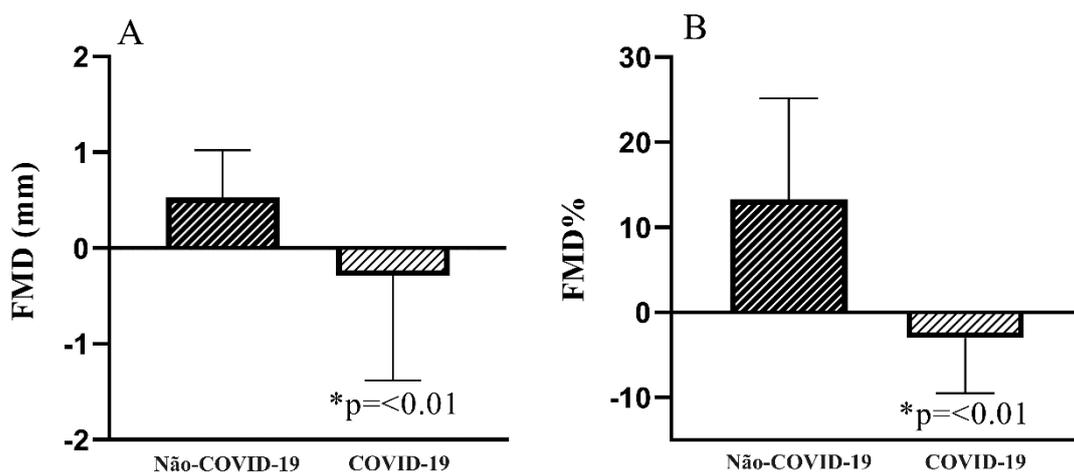
**Tabela 1.** Dados clínicos, comorbidades, número de mortes, dias de hospitalização, medicamentos, hemograma e FMD em pacientes do grupo COVID-19 e grupo Não-COVID-19.

<i>Variáveis</i>	<b>Não-COVID-19</b> (n=82)	<b>COVID-19</b> (n=98)	<b>P</b>
Idade (anos)	63±17	61±16	0,45
<i>Sexo, n (%)</i>			0,28
Masculino	40 (49)	55 (56)	
Feminino	42 (51)	43 (44)	
Peso, (kg)	72±25	81±18	0,01
Altura (m)	1,66±0,10	1,67±0,09	0,31
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	25±7	28±5	0,01
<i>Raça, n (%)</i>			0,28
Branca	53 (65)	64 (65)	
Parda	24 (29)	24 (25)	
Negra	5 (6)	10 (10)	
<i>Local de avaliação, n (%)</i>			<0,01
Enfermaria	73 (89)	80 (82)	
Unidade de terapia intensiva (UTI)	7 (9)	18 (18)	
Emergência	2 (2)	-	
<i>Comorbidades, n (%)</i>			
Hipertensão	43 (54)	52 (63)	<0,01
DPOC	18 (22)	11 (11)	<0,01
Diabetes	21 (26)	29 (30)	<0,01
<i>Dias hospitalizados</i>	5,7±4,8	8,3±7,6	0,01
<i>Dias de sintomas</i>	5±5	7±4	<0,01
<i>Óbitos, n (%)</i>	4 (5)	11 (12)	<0,01
<i>Suplementação de oxigênio, n (%)</i>	39 (48)	60 (61)	<0,01
Litros	2,2±1,0	2,8±2,3	0,07
<i>Interfaces</i>			
Cateter Nasal	39 (48)	52 (51)	<0,01
Máscara de Venturi	0 (0)	8 (9)	<0,01
<i>Medicamentos durante a hospitalização, n (%)</i>			
Inibidores de agregação plaquetária	9 (11)	23 (24)	<0,01
Antibióticos	51 (62)	69 (71)	<0,01
Antivirais	1 (1)	8 (9)	<0,01
<i>Hemograma</i>			
Hemoglobina (g/dL)	12±3	12±3	0,52
Leucócitos (N/mm <sup>3</sup> )	11669±6005	8560±4325	0,01
Plaquetas (µL)	275681±110098	230761±95071	0,03
Linfócitos (N/mm <sup>3</sup> )	1830±1960	1479±1759	0,77
Neutrófilos (N/mm <sup>3</sup> )	8571±5406	6527±4081	0,04
Eosinófilos (µL)	161±135	100±93	<0,01
Proteína C-reativa (mg/L)	9±10	11±10	0,29
Troponina-1 (ng/L)	1,2±3,6	1,2±3,7	0,97
CK total (U/L)	91±126	99±146	0,72
Creatinina (mg/dL)	1,1±1,60	1,3±2	0,48
Dímero D (mcg/mL)	1,8±1,5	2,2±3,1	0,54
<i>Gasometria arterial</i>			
Ph	7,40±0,1	7,43±0,1	0,04

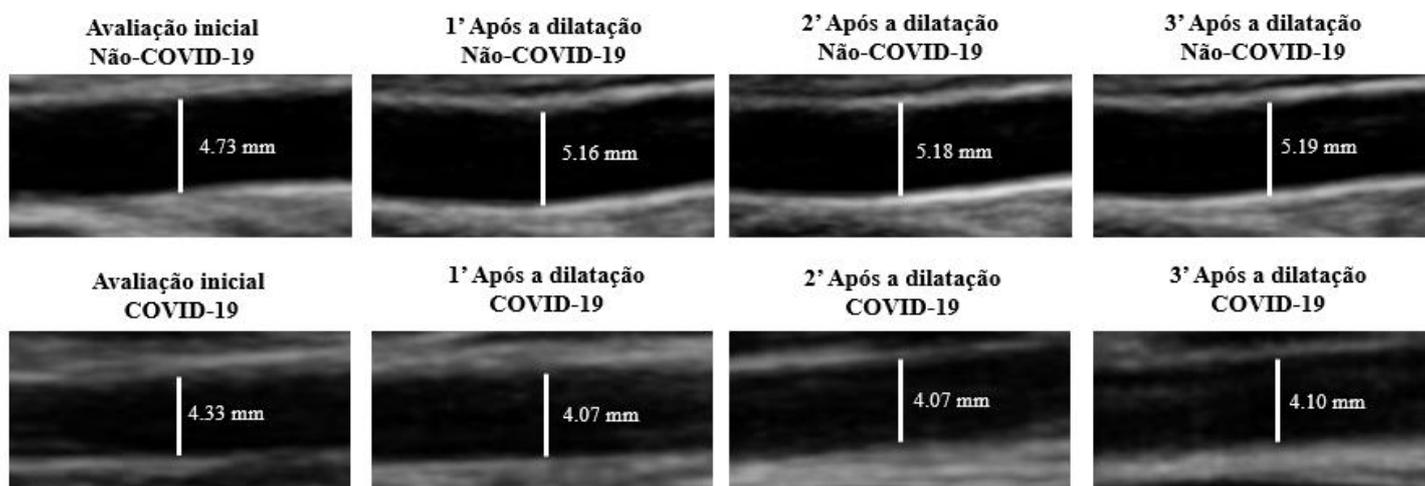
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	67±18	69±25	0,58
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40±13	38±13	0,19
HCO <sub>3</sub> (mmHg)	25±6	23±5	0,10

Abreviações: DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; FMD: Dilatação mediada pelo fluxo. Teste t de Student e teste qui-quadrado.

Em relação às medições de FMD, os pacientes no grupo COVID-19 apresentaram redução tanto em FMD% quanto em FMDmm ( $p < 0,01$ ) (Figura 2). A Figura 3 ilustra o diâmetro da artéria braquial de repouso de um sujeito representativo de cada grupo e após 3 minutos de estimulação isquêmica no grupo Não-COVID-19 em comparação com o grupo COVID-19.



**Figura 2.** Comparação da FMD% e FMDmm entre o Grupo COVID-19 e o Grupo Não-COVID-19



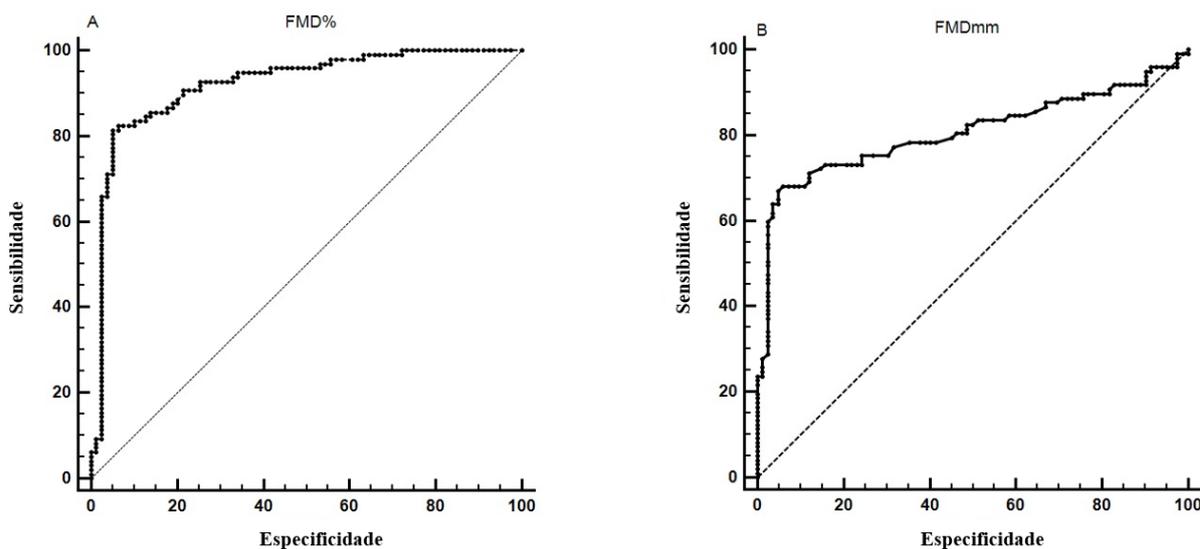
**Figura 3.** Representação do diâmetro da artéria braquial do Grupo Não-COVID-19 e do Grupo COVID-19 na avaliação inicial e após 3 minutos de hiperemia reativa. Legenda: ' = minuto.

A análise ROC mostrou que a FMD absoluta de  $\leq 0,26$  mm e a FMD relativa de  $\leq 3,43\%$ , foram os pontos de corte ideais para prever mortalidade e internação prolongada em pacientes com COVID-19, apresentando sensibilidade de 75% e 85% e especificidade de 73% e 84%, respectivamente (Tabela 2 e Figura 4). Enfatizamos que realizamos os pontos de corte de previsão para mortalidade e internação prolongada também para pacientes Não-COVID-19, no entanto, devido ao baixo número de óbitos [4], não houve diferença.

**Tabela 2.** Pontos de corte, AUC, sensibilidade e especificidade de FMD% e FMDmm em pacientes com a COVID-19.

<i>COVID-19 (N=98)</i>						
<i>Variables</i>	<i>Pontos de corte</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>AUC [CI 95%]</i>	<i>Probabilidade</i>	<i>Probabilidade</i>
					<i>positiva</i>	<i>negativa</i>
FMD%	$\leq 3,43$	85	84	0,922 [0,872 to 0,957]	5,63	0,17
FMDmm	$\leq 0,26$	75	73	0,806 [0,741 to 0,861]	2,81	0,34

Abreviações: mm: milímetro; FMD: Dilatação mediada pelo fluxo; AUC: Área sob a Curva, do inglês, *Area Under the Curve*.



**Figura 4.** Curvas ROC de pacientes com a COVID-19.

Ao dividir os pacientes do grupo COVID-19 de acordo com os valores de referência da FMD para análises da curva ROC baseadas em mortalidade, não houve diferença na idade, sexo, peso, altura e IMC ao comparar pacientes com  $FMD \leq 3,43\%$  e  $FMD > 3,43\%$  ou  $FMD \leq 0,26$  mm e  $FMD > 0,26$  mm.

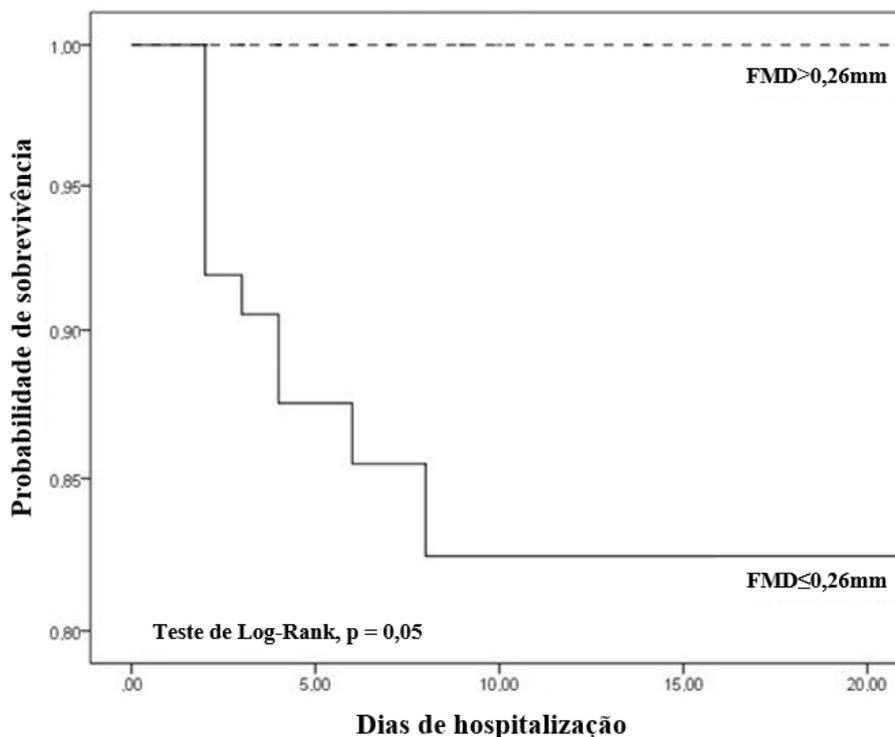
Os grupos com piores desfechos da FMD ( $\leq 3,43\%$  e  $\leq 0,26$  mm) permaneceram mais tempo no hospital ( $p = 0,04$  e  $p = 0,01$ ), necessitaram de mais suplementação de oxigênio ( $p = 0,03$  e  $p = 0,02$ ) e tiveram uma taxa de mortalidade mais alta ( $p = <0,01$  em ambos) em comparação com os grupos com medidas de FMD mais favoráveis ( $> 3,43\%$  e  $> 0,26$  mm).

Quanto à contagem sanguínea, houve aumento no número de troponina-1 e CK total em pacientes com COVID-19 que tinham  $FMD \leq 0,26$  mm quando comparados aos pacientes com  $FMD > 0,26$  mm ( $p = <0,01$  em ambos). Da mesma forma, a CK mostrou valores mais altos naqueles com um  $FMD \leq 3,43\%$  em comparação com aqueles com  $FMD > 3,43\%$  ( $p = 0,01$ ) (Tabela 3). Na análise de Kaplan-Meier quando analisamos  $FMD \leq 0,26$  mm ( $n = 74$ ), os pacientes tiveram alta probabilidade de óbito em um período de até 10 dias de hospitalização, com teste Log-rank significativo ( $p = 0,05$ ) (Figura 5). Em relação ao  $FMD\%$ , não houve diferença significativa na análise de Kaplan-Meier ( $p = 0,25$ ). Esse fato possivelmente se deve ao baixo número de óbitos em nosso estudo e a diferença na distribuição de pacientes com COVID-19 nos pontos de corte estipulados pela curva ROC (84 pacientes com  $FMD \leq 3,43\%$  e 14 com  $FMD > 3,43\%$ ).

**Tabela 3.** Dados clínicos, dias de hospitalização, número de mortes, hemograma e FMD em pacientes com COVID-19, divididos nos pontos de corte de FMD.

<i>Variáveis</i>	<i>FMD</i> $\leq 3,43\%$ (n=84)	<i>FMD</i> $> 3,43\%$ (n=14)	<i>P</i>	<i>FMD</i> $\leq 0,26\text{mm}$ (n=74)	<i>FMD</i> $> 0,26\text{mm}$ (n=24)	<i>P</i>
Idade (anos)	61±16	61±14	0,89	62±15	58±17	0,32
<i>Sexo, n (%)</i>			0,38			0,43
Masculino	49 (58)	6 (43)		45 (61)	13 (54)	
Feminino	35 (42)	8 (57)		29 (39)	11 (46)	
Peso, (kg)	79±18	87±17	0,19	79±16	85±22	0,20
Altura (m)	1,67±0,09	1,66±0,05	0,72	1,67±0,09	1,67±0,08	0,95
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	28±5,6	31±6,5	0,08	28±5,4	30±6,7	0,17
<i>Dias hospitalizados</i>	10±7,8	5,4±2,0	0,04	10±8,4	5,3±2,3	0,01
<i>Óbitos, n (%)</i>	9 (82)	2 (18)	<0,01	11 (100)	0 (0)	<0,01
<i>Suplementação de oxigênio, n (%)</i>	54 (65)	6 (43)	0,03	48 (65)	9 (35)	0,02
Litros	2,5±2,0	4,3±3,7	0,33	2,9±2,3	2,1±1,9	0,25
<i>Interface</i>						
Cateter Nasal	48 (58)	4 (29)	0,15	41 (56)	8 (32)	0,25
Máscara de Venturi	6 (7)	2 (14)	0,07	7 (9)	1 (3)	0,11
<i>Hemograma</i>						
Troponina-1 (ng/L)	1,8±4,4	0,7±1,99	0,18	3,23±15,14	1,87±4,77	<0,01
CK total (U/L)	145±339	123±124	<0,01	164±358	70±94	<0,01
<i>Gasometria arterial</i>						
Ph	7,43±0,05	7,42±0,06	0,69	7,43±0,06	7,42±0,05	0,62
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	69±23	77±35	0,51	67±22	77±33	0,27
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	38±14	39±7	0,78	38±13	37±9	0,78
HCO <sub>3</sub> (mmHg)	23±6	25±3	0,14	23±5	23±7	0,89
<i>FMD</i>						
FMD (mm)	-0,38±1,0	0,27±0,48	<0,01	-0,74±1,1	0,76±0,43	<0,01
FMD (%)	-5,25±4,8	7,9±4,3	<0,01	-4,4±5,2	1,27±8,0	<0,01

Abreviações: CK: Creatina quinase; Teste t de Student e teste qui-quadrado.



**Figura 5.** Análise de Kaplan-Meier para FMDmm em pacientes com COVID-19.

A partir da  $FMD \leq 0,26$  mm como variável principal no modelo de regressão de Cox, encontramos diferença significativa para o risco de mortalidade (IC95%, 0,41 a 0,60;  $p < 0,01$ ) e índice de massa corporal (IMC) (IC95%, 1,12 a 7,04;  $p = 0,02$ ). Para sexo, idade, hipertensão e diabetes, nosso modelo não foi significativo (Tabela 4). Portanto, o modelo de regressão de Cox mostrou que não houve influência de comorbidades na disfunção endotelial, mas sim que há diferença na FMD foi uma consequência da infecção pela COVID-19.

**Tabela 4.** Regressão de Cox para fatores de risco de acordo com o ponto de corte FMD<0,26mm.

Covariáveis	Coefficiente	Erro padrão	Razão de risco	P
Óbitos (0: Não, 1: Sim)	-1,84	0,68	0,15	<0,01
Idade (0: <60 anos, 1: >60 anos)	0,52	0,46	1,68	0,26
Sexo (0: M, 1: F)	-0,70	0,43	0,49	0,10
IMC (0: <25 kg/m <sup>2</sup> , 1: >25 kg/m <sup>2</sup> )	1,03	0,46	2,81	0,02
Hipertensão (0: Não, 1: Sim)	0,36	0,41	1,44	0,37
Diabetes (0: Não, 1: Sim)	-0,54	0,50	0,57	0,27

Abreviações: Dilatação mediada pelo fluxo (FMD); Índice de Massa Corporal (IMC); Masculino (M) e feminino (F).

#### 5.4 DISCUSSÃO

Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou precocemente a FMD em pacientes hospitalizados com suspeita (Não-COVID-19) e COVID-19 confirmado. Descobrimos que há uma disfunção vascular endotelial precoce em pacientes hospitalizados por COVID-19, sendo confirmada quando comparados a pacientes hospitalizados por sintomas respiratórios, mas sem COVID-19 (Não-COVID-19). Além disso, os pacientes com COVID-19 passaram mais dias no hospital e tiveram taxa de mortalidade mais alta. Esses achados confirmaram nossa hipótese. Outro resultado importante e novo do nosso estudo foram os pontos de corte clinicamente relevantes para FMD% e FMDmm em pacientes com COVID-19. Especificamente, demonstramos que FMDmm foi um preditor significativo de mortalidade em pacientes com a COVID-19, indicando que pacientes com disfunção endotelial têm maior probabilidade de morrer em 10 dias de hospitalização. Assim, a medição de FMD pode ser valiosa em pacientes hospitalizados com COVID-19 para determinar aqueles com risco particularmente elevado de morte.

A taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 foi de 11,2% após uma mediana de 10 dias de hospitalização. Young Hu et al. demonstraram que os riscos de gravidade elevada e mortalidade por COVID-19 variaram de 12,6% a 23,5% [20]. Grasseli et al. encontraram uma taxa de mortalidade de 26% em pacientes mais velhos gravemente enfermos com a COVID-19 admitidos em UTIs na Itália [21] e Xie et al. relataram uma taxa de mortalidade de 25,7% em pacientes com COVID-19 hospitalizados na China após um acompanhamento mediano de 14 dias [22]. A partir desses estudos, podemos dizer que a taxa de mortalidade em nossa coorte foi menor e, portanto, pode impactar a capacidade prognóstica do FMD em outras coortes hospitalizadas com COVID-19 com taxas de mortalidade diferentes.

Até o momento, um estudo de Ratchford et al. é a único que utilizou a avaliação da FMD em pacientes com COVID-19. No entanto, este estudo incluiu apenas 20 adultos jovens sem doenças crônicas e relativamente saudáveis, avaliados até 4 semanas após a infecção (ou seja, após o processo agudo da infecção) [23]. Mesmo assim, os resultados indicaram que a COVID-19 pode ter um efeito prejudicial no sistema vascular sistêmico em adultos jovens. Portanto, enfatizamos a novidade de nosso trabalho, pois sabemos que a maior prevalência de resultados negativos na COVID-19 é em pacientes idosos e naqueles com doenças crônicas. Portanto, identificar métodos não invasivos que possam auxiliar no tratamento desses pacientes é de grande importância [23].

Em relação aos exames sanguíneos, pacientes com piores desfechos de FMD apresentaram valores mais altos para troponina-1 e CK total. Assim como em nosso estudo, Lombardi et al. mostraram que níveis elevados de troponina foram um preditor independente de mortalidade hospitalar e aumentaram o risco de complicações cardiovasculares e não cardiovasculares em um estudo multicêntrico com 614 pacientes hospitalizados por COVID-19 [24]. Quanto à CK total, Ponti et al. e Guzik et al. também encontraram níveis elevados dessa marca em pacientes hospitalizados com COVID-19. Os parâmetros da CK se correlacionam com um prognóstico grave e desfechos negativos em pacientes com COVID-19 e podem ser usados como biomarcadores preditivos, auxiliando na estratificação de pacientes da COVID-19 em categorias de risco. Isso seria extremamente importante no ambiente clínico e no gerenciamento terapêutico [25,26].

O vírus Coronavírus é conhecido por invadir diretamente a célula humana após a ligação da glicoproteína ao ectodomínio da ECA2, sendo a ECA2 o principal mecanismo de entrada para a COVID-19 [27,28]. A endocitose da ECA2 ligada à partícula viral reduz o número de enzimas ECA2 na superfície celular e, portanto, enfraquece a proteção tecidual, impactando as mudanças cardíacas e vasculares, levando à disfunção [28]. Assim, quando o SARS-CoV-2 está ligado ao receptor ECA2, a expressão do receptor é desregulada, o que por sua vez induz à disfunção endotelial vascular, ativando a cascata pró-trombótica e levando a trombose vascular e riscos de doenças cardíacas, já observadas em pacientes com COVID-19 [29], apoiando nossas descobertas. Portanto, é extremamente importante identificar essas alterações precocemente, o que pode ser feito por meio dos pontos de corte delineados em nosso estudo de FMD ( $\leq 3,43\%$  e  $\leq 0,26$  mm). Nesse contexto, o estado pró-inflamatório anterior associado à infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar diretamente a inativação do receptor ECA2, o que está associado a maiores taxas de mortalidade e dias de hospitalização (Tabela 1). Um estudo anterior de nosso grupo mostrou que a disfunção endotelial está presente em pacientes com sepse [30], o que está relacionado a maiores taxas de mortalidade. Nessa linha de evidência, medições não invasivas da função endotelial podem ser uma ferramenta importante para detectar disfunção endotelial sistêmica nos estágios iniciais da infecção pelo SARS-CoV-2.

Além disso, a utilidade clínica da medição do FMD com pontos de corte determinados mesmo no primeiro dia de hospitalização de pacientes com COVID-19, é uma medida potencialmente viável, simples e rápida para determinar a gravidade e os riscos, bem como avaliar os efeitos de intervenções

farmacológicas e terapias não farmacológicas e diretas. Portanto, medidas não invasivas de disfunção endotelial podem ajudar os profissionais de saúde a introduzir intervenções destinadas a melhorar a função endotelial por meio de intervenções como ventilação não invasiva, cuidados respiratórios [31] e treinamento a partir de exercícios aeróbicos [32]. Essas intervenções podem proporcionar uma redução na resistência arterial [33] e um aumento na síntese e biodisponibilidade do óxido nítrico [34], melhorando assim a resposta muscular local e favorecendo a atividade do endotélio nas células musculares lisas; além de impactar positivamente as respostas hemodinâmicas [32].

Finalmente, nossos resultados mostraram diferenças em alguns aspectos nos grupos (Não-COVID-19 e COVID-19), como o maior número de comorbidades, IMC e suplementação de oxigênio em pacientes com COVID-19. Estes fatores podem influenciar a função endotelial. Dessa forma, realizamos a análise de subgrupos com os pontos de corte estipulados pela curva ROC em pacientes com COVID-19 para determinar a gravidade, o risco de morte e os dias de hospitalização desses pacientes, verificando que a disfunção endotelial nesses pacientes ocorreu devido à infecção pelo SARS-CoV-2 e não por outros fatores.

### **Limitações do estudo**

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Em primeiro lugar, é preciso reconhecer que o ambiente hospitalar, onde as avaliações foram realizadas, não é o melhor ambiente para um estudo de pesquisa controlado, pois fatores como ruído, luz e estresse dos pacientes durante a hospitalização não foram controlados.

Em segundo lugar, a falta de resultados basais de FMD antes da infecção por COVID-19 dificulta a comparação com os resultados durante a infecção por COVID-19, já que esses pacientes têm comorbidades e idade avançada. Como é o primeiro estudo a avaliar a função endotelial nessa população, ainda não existem dados para comparar os resultados, mas sim hipóteses baseadas em revisões. É também digno de nota que obtivemos uma baixa taxa de mortalidade em relação ao número de casos de pacientes avaliados. No entanto, felizmente, o número de mortes confirmadas nos hospitais de São Carlos foi menor em comparação com outras cidades do país (131 mortes para 9.639 casos confirmados de COVID-19 até fevereiro de 2021). Terceiro, em relação ao exame sanguíneo, análise da gasometria arterial e sinais vitais, observamos que algumas variáveis não apresentaram diferenças ou não demonstraram os valores esperados de acordo com alguns estudos epidemiológicos [21,35]. Isso pode ser devido ao fato de nossa amostra ser menor em relação a esses estudos e porque não se trata de pacientes gravemente enfermos, mas sim casos leves a moderados no início da hospitalização. Além disso, essas variáveis não influenciaram nossos principais resultados (FMD<sub>mm</sub> e FMD%).

Nossa quarta limitação refere-se à falta de testes que poderiam confirmar nossos resultados de disfunção endotelial, como função plaquetária e níveis de óxido nítrico (NO). Finalmente, os pacientes mais graves, que chegaram ao hospital já necessitando de suporte ventilatório invasivo e sedação em

24 a 48 horas, foram excluídos. Como nosso estudo tem o potencial de usar o FMD como preditor de eventos precoces, a sedação e o uso de suporte ventilatório invasivo podem ser um fator de confusão potencial em nossas descobertas. Assim, os resultados do presente estudo são limitados a pacientes com grau leve a moderado de disfunção respiratória nas primeiras 48 horas e que necessitaram de hospitalização para estabilidade clínica.

### **Perspectivas clínicas**

Este é o primeiro estudo a enfatizar a importância de avaliar a FMD em pacientes com COVID-19. Demonstramos, por meio de nosso ponto de corte, que essa população pode ter disfunção endotelial precoce. Portanto, estratégias para minimizar essa disfunção são de extrema importância, priorizando a realização de exercícios aeróbicos e de resistência tanto para prevenção quanto na a admissão imediata do paciente no hospital, associados a estratégias de suplementação de oxigênio e medicamentos, sendo capazes de reduzir os dias de hospitalização e a mortalidade nessa população. Nesse contexto, é altamente recomendável a avaliação precoce da função endotelial para que a equipe inicie, quando necessário, medidas antitrombóticas desde o momento inicial da hospitalização, a fim de prevenir eventos tromboembólicos.

## **5.5 CONCLUSÃO**

Concluimos que pacientes hospitalizados pela COVID-19 apresentaram disfunção vascular endotelial precocemente, permaneceram mais tempo hospitalizados e tiveram um número maior de óbitos, quando comparados com pacientes sem COVID-19. Além disso, este foi o primeiro estudo a estabelecer pontos de corte para FMD ( $FMD \leq 3.43\%$  e  $FMD \leq 0.26$  mm) em pacientes infectados com COVID-19. Adicionalmente, identificamos que  $FMD \leq 0.26$  mm é um preditor de risco de mortalidade em um período de hospitalização de 10 dias devido à COVID-19.

Nossos dados sugerem que esses pacientes têm maior probabilidade de apresentar disfunção endotelial e, conseqüentemente, riscos de doenças cardiovasculares e que a partir dos pontos de corte estabelecidos, a FMD avaliada precocemente pode auxiliar no reconhecimento desses pacientes e no tratamento clínico.

### ***Fontes de financiamento***

Este estudo recebeu suporte da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Brazil (FAPESP) sob o número do processo: 2015/26501-1 e 2018/03233-0, bem como da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES - 001) (88887.507811/2020-00) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq): 141803/2019-3.

### ***Conflito de interesse***

Nenhum potencial conflito de interesse foi relatado pelos autores.

## 5.6 REFERÊNCIAS

- [1] F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet* [Internet] 395 (10229) (2020) 1054–1062, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [2] R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu, et al., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, *Lancet* [Internet] 395 (10224) (2020) 565–574, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- [3] R. Channappanavar, S. Perlman, Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, *Semin. Immunopathol.* 39 (5) (2017) 529–539.
- [4] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 (10223) (2020) 497–506.
- [5] F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer, M.S. Arbous, D.A.M.P.J. Gommers, K.M. Kant, et al., Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19, *Thromb Res* [Internet] 191 (April) (2020) 145–147, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
- [6] K.J. Clerkin, J.A. Fried, J. Raikhelkar, G. Sayer, J.M. Griffin, A. Masoumi, et al., COVID-19 and cardiovascular disease, *Circulation* 2019 (2020) 1648–1655.
- [7] M. Wang, H. Hao, N.J. Leeper, L. Zhu, Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 38 (6) (2018) e90–e95.
- [8] T.J. Oxley, J. Mocco, S. Majidi, C.P. Kellner, H. Shoirah, I.P. Singh, et al., Largevessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young [Internet], *N. Engl. J. Med.* 382 (20) (2020 May 14) e60. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2009787>.
- [9] E. Mahmud, H.L. Dauerman, Welt FGP, J.C. Messenger, S.V. Rao, C. Grines, et al., Management of acute myocardial infarction during the COVID -19 pandemic [Internet], *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 96 (2) (2020 Aug 13) 336–345. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccd.28946>.
- [10] P.C. Evans, G.E. Rainger, J.C. Mason, T.J. Guzik, E. Osto, Z. Stamataki, et al., Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC Council of basic cardiovascular science, *Cardiovasc. Res.* 116 (14) (2020) 2177–2184.
- [11] D. Celermajer, K. Sorensen, V. Gooch, D. Spiegelhalter, O. Miller, I. Sullivan, et al., Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis, *Lancet* (London, England) 340 (1992) 1111–1115.
- [12] R.M. Broxterman, M.A. Witman, J.D. Trinity, H.J. Groot, M.J. Rossman, S.-Y. Park, et al., Strong relationship between vascular function in the coronary and brachial arteries [Internet], *Hypertension* 74 (1) (2019 Jul) 208–215. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12881>.

- [13] J. Yeboah, A.R. Folsom, G.L. Burke, C. Johnson, J.F. Polak, W. Post, et al., Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis, *Circulation* 120 (6) (2009) 502–509.
- [14] M. Malta, L.O. Cardoso, F.I. Bastos, M.M.F. Magnanini, C.M.F.P. da Silva, Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais, *Rev. Saude Publica* 44 (3) (2010) 559–565.
- [15] D.A. Shephard, The 1975 declaration of Helsinki and consent, *Can. Med. Assoc. J.* 115 (12) (1976) 1191–1192.
- [16] G.M. Bwire, M.V. Majigo, B.J. Njiro, A. Mawazo, Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: a systematic review and meta-analysis, *J. Med. Virol.* 93 (2) (2021) 719–725.
- [17] World Health Organization, Rational use of personal protective equipment for COVID-19 and considerations during severe shortages: interim guidance, Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)-and-considerations-during-severe-shortages](https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages), 23 December 2020, 2020, December, 1, 32.
- [18] D.H.J. Thijssen, R.M. Bruno, A.C.C.M. Van Mil, S.M. Holder, F. Fajta, A. Greyling, et al., Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans, *Eur. Heart J.* 40 (30) (2019) 2534–2547.
- [19] M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin, C. Ms, D. Celermajer, F. Charbonneau, et al., Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery A report of the international brachial artery reactivity task force, *J Am Coll Cardiol [Internet]* 39 (2) (2002) 257–265, [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6).
- [20] Y. Hu, J. Sun, Z. Dai, H. Deng, X. Li, Q. Huang, et al., Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis, *J Clin Virol [Internet]* 127 (April) (2020) 104371, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>.
- [21] G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella, M. Antonelli, L. Cabrini, A. Castelli, et al., Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the lombardy region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 323 (16) (2020) 1574–1581.
- [22] J. Xie, N. Covassin, Z. Fan, P. Singh, W. Gao, G. Li, et al., Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19 [Internet], *Mayo Clin. Proc.* 95 (6) (2020 Jun) 1138–1147. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619620303670>.
- [23] S.M. Ratchford, J.L. Stickford, V.M. Province, N. Stute, M.A. Augenreich, L. K. Koontz, et al., Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* (2020). November 2020.
- [24] C.M. Lombardi, V. Carubelli, A. Iorio, R.M. Inciardi, A. Bellasi, C. Canale, et al., Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study, *JAMA Cardiol* 5 (11) (2020) 1274–1280.

- [25] G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini, A. Tomasi, T. Ozben, Biomarkers associated with COVID-19 disease progression, *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet] 57 (6) (2020) 1–11, <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>.
- [26] T.J. Guzik, S.A. Mohiddin, A. Dimarco, V. Patel, K. Savvatis, F.M. Marelli-Berg, et al., COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options, *Cardiovasc. Res.* 116 (10) (2020) 1666–1687.
- [27] M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, et al., SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor, *Cell* (2020) 271–280.
- [28] C.J.M. Vrints, K.A. Krychtiuk, E.M. Van Craenenbroeck, V.F. Segers, S. Price, H. Heidbuchel, Endothelialitis plays a central role in the pathophysiology of severe COVID-19 and its cardiovascular complications [Internet], *Acta Cardiol.* (2020) 1–16, <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1846921>.
- [29] A. Kumar, R.K. Narayan, C. Kumari, M.A. Faiq, M. Kulandhasamy, K. Kant, et al., SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients [Internet], *Med. Hypotheses* 145 (September) (2020) 110320, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110320>.
- [30] J.C. Bonjorno, F.R. Caruso, R.G. Mendes, T.R. Da Silva, T.M.P. de Campos Biazon, F. Rangel, et al., Noninvasive measurements of hemodynamic, autonomic and endothelial function as predictors of mortality in sepsis: a prospective cohort study, *PloS One* 14 (3) (2019) 1–16.
- [31] A.P. Gautam, R. Arena, S. Dixit, A. Borghi-Silva, Pulmonary rehabilitation in COVID-19 pandemic era: the need for a revised approach, *Respirology* 25 (12) (2020) 1320–1322.
- [32] C. da Luz Goulart, F.R. Caruso, A.S. Garcia de Araújo, G.P. Tinoco Arêas, S. C. Garcia de Moura, A.M. Catai, et al., Non-invasive ventilation improves exercise tolerance and peripheral vascular function after high-intensity exercise in COPDHF patients, *Respir. Med.* 173 (July) (2020).
- [33] A.W. Ashor, J. Lara, M. Siervo, C. Celis-Morales, J.C. Mathers, Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, *PloS One* 9 (10) (2014).
- [34] S. Qiu, X. Cai, H. Yin, Z. Sun, M. Zügel, J.M. Steinacker, et al., Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis [Internet], *Cardiovasc. Diabetol.* 17 (1) (2018) 1–12, <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0711-2>. Available from: .
- [35] E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy, E. Kastritis, T.N. Sergentanis, M. Politou, et al., Hematological findings and complications of COVID-19, *Am. J. Hematol.* 95 (7) (2020) 834–847.

## 6 ESTUDO II

---

### COVID-19 E O IMPACTO NO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA DE PESSOAS IDOSAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Murilo Rezende Oliveira, Isabella Pessóta Sudati, Vanessa De Mello Konzen, Ana Carolina de Campos, Lia Mara Wibeling, Clisman Correa, Fabiano Moraes Miguel, Rebeca Nunes Silva, Audrey Borghi-Silva

**Artigo publicado no Jornal *Experimental Gerontology***

**Fator de impacto: 4,2**

**Qualis capes: A3**

**DOI: 10.1016/j.exger.2021.111675**

**Versão em português com tabelas e figuras**

#### 6.1 INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2, originado na China em dezembro de 2019, espalhou-se pelo mundo causando uma pandemia catastrófica, levando ao colapso dos sistemas de saúde em vários países e resultando em milhões de mortes (Universidade Johns Hopkins, 2021; Relatório da Organização Mundial da Saúde, 2020). Devido ao seu alto potencial de transmissão entre humanos, principalmente por aerossóis (OMS, 2020a), foram criadas várias restrições governamentais envolvendo o distanciamento social ao redor do mundo, como estratégia para conter o surto de COVID-19 (Centros de Controle e Prevenção de Doenças - CDC, 2020).

Os resultados positivos dessas medidas não deixam dúvidas de que o distanciamento social reduz a transmissão do vírus (Matrajt e Leung, 2020; Wang et al., 2020a). No entanto, é igualmente inegável que tais restrições prejudicaram a qualidade de vida e reduziram os níveis de atividade física da população global (Martinez et al., 2020; Stockwell et al., 2021), levando a preocupações secundárias à pandemia (Hall et al., 2021).

A Organização Mundial da Saúde define atividade física como "qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que requer gasto de energia" e determina a quantidade de atividade física que deve ser realizada por grupos etários (OMS, 2020b). Para pessoas idosas, é recomendado realizar pelo menos 150-300 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada ou pelo menos 75-150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa ao longo da semana (OMS, 2020b).

A necessidade de distanciamento social durante a pandemia da COVID-19 resultou em mudanças drásticas no estilo de vida e no comportamento social (Hall et al., 2021). Isso levou a uma inatividade física abrupta, associada não apenas à redução da massa muscular esquelética, mas também à perda de força, um fator de risco independente para a mortalidade (Newman et al., 2006).

Em um estudo observacional envolvendo um total de 117 pessoas idosas, realizado para investigar a influência de seis semanas de *lockdown* nos níveis de atividade física, na função física percebida e no humor de pessoas com idade  $\geq 70$  anos. Richardson et al. (2021) constataram aumento significativo no tempo de comportamento sedentário durante o período de restrições, o que está relacionado a impactos negativos na saúde.

Além disso, espera-se que o aumento do comportamento sedentário durante a pandemia leve a reduções significativas na força e resistência musculoesqueléticas e na capacidade cardiorrespiratória. Também preocupante é a perda de massa magra, função muscular e controle motor, que pode levar à sarcopenia, distúrbios cardiometabólicos e ao surgimento e/ou agravamento de outras comorbidades, com impactos mais significativos nas pessoas idosas (Pelicioni and Lord, 2020; Rodrigues et al., 2020; Roschel et al., 2020). Todos esses fatores levam a um declínio funcional, resultando em limitações na vida diária e aumento do risco de quedas, que podem causar traumas graves (Pérez-Ros et al., 2019), aumentando as taxas de morbidade e mortalidade, especialmente na população idosa (Rodrigues et al., 2020).

Diante disso, é inegável que as políticas de distanciamento social e as mudanças no estilo de vida durante a pandemia de COVID-19 afetaram negativamente a saúde física das pessoas idosas. Essas perdas geram preocupações para o período pós-pandemia, pois o cenário atual mostra um aumento no comportamento sedentário e no índice de massa corporal (Ekelund et al., 2019). Tais fatores estão associados a várias doenças como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e respiratórias, entre outras (Lin et al., 2019; Powell-Wiley et al., 2021; Ten Hacken, 2009; Ahima, 2009).

Nesse sentido, com foco em elucidar as evidências atuais sobre esse tema, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar as evidências disponíveis relacionadas ao nível de atividade física das pessoas idosas durante a pandemia da COVID-19. Nossa hipótese é que a população idosa foi gravemente afetada em relação ao nível de atividade física durante as restrições, quarentenas e *lockdowns* causados pela pandemia da COVID-19.

## 6.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### **Desenho do estudo e aprovação ética**

Esta revisão sistemática foi realizada com base nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Page et al., 2020; Page et al., 2021), específicas para estudos observacionais. A revisão foi registrada prospectivamente no PROSPERO (número de registro: CRD42021241116).

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Os seguintes critérios de inclusão foram considerados nesta revisão: [1] estudos observacionais que avaliaram o nível de atividade física em [2,3] pessoa idosas (60 anos ou mais) durante a [4] pandemia de COVID-19 (de dezembro de 2019 a outubro de 2021). Estudos realizados além do período estipulado (dezembro de 2019 a outubro de 2021) e estudos com populações mistas (com menos de 60 anos) não foram incluídos. Os critérios de exclusão consistiram em [1] estudos que obtiveram informações sobre os níveis de atividade física com base em informações recuperadas de outras fontes ou questionários que não foram validados previamente para pessoa idosas, [2] comentários, cartas ao editor ou estudos não publicados em periódicos ou [3] estudos publicados em periódicos sem revisão por pares.

### **Estratégia de busca**

A busca por estudos foi realizada de forma sistemática em outubro de 2021, nas seguintes bases de dados, via Capes Periódicos (<https://www.periodicos.capes.gov.br/>): 1) Embase; 2) PubMed; 3) Cochrane; 4) Web of Science; e 5) Scopus. Os termos em inglês usados na busca foram baseados na literatura correspondente ao objetivo da revisão sistemática e nos termos do Medical Subject Headings (MeSH). O descritor primário "exercício físico" e seus descritores semelhantes (por exemplo, "atividade física"; "comportamento sedentário") foram cruzados com os descritores secundários "pessoas idosas" e seus semelhantes (por exemplo, "adultos mais velhos"; "idosos") e "COVID-19". A busca restringiu apenas os seguintes fatores: "período de publicação", definido a partir de dezembro de 2019, quando os primeiros casos de COVID-19 surgiram na China, até o dia em que a busca foi realizada (outubro de 2021); e "tipo de estudo", incluindo apenas estudos observacionais completos. Outros fatores, como idioma e tipo de acesso (gratuito ou pago), não foram restritos. A busca manual foi realizada com base

nas listas de referências dos artigos selecionados e na busca simples nas bases de dados mencionadas anteriormente.

### **Seleção dos estudos**

Dois revisores (IPS e VMK) realizaram independentemente a seleção dos estudos com base nos títulos, resumos e descritores/palavras-chave de todos os estudos identificados pela estratégia de busca, de acordo com as diretrizes do PRISMA (Page et al., 2020; Page et al., 2021). Em caso de discordância, um terceiro revisor (por exemplo, MRO) foi incluído como árbitro (fase de triagem). Posteriormente, dois revisores (IPS e VMK) leram completamente todos os estudos pré-selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade, onde a mesma estratégia de arbitragem foi adotada conforme descrito na fase anterior (fase de elegibilidade). O software *State of the Art Through Systematic Reviews* (StArt) (Luís et al., 2016) foi utilizado para conduzir o processo de seleção dos estudos.

### **Extração de dados e avaliação de viés**

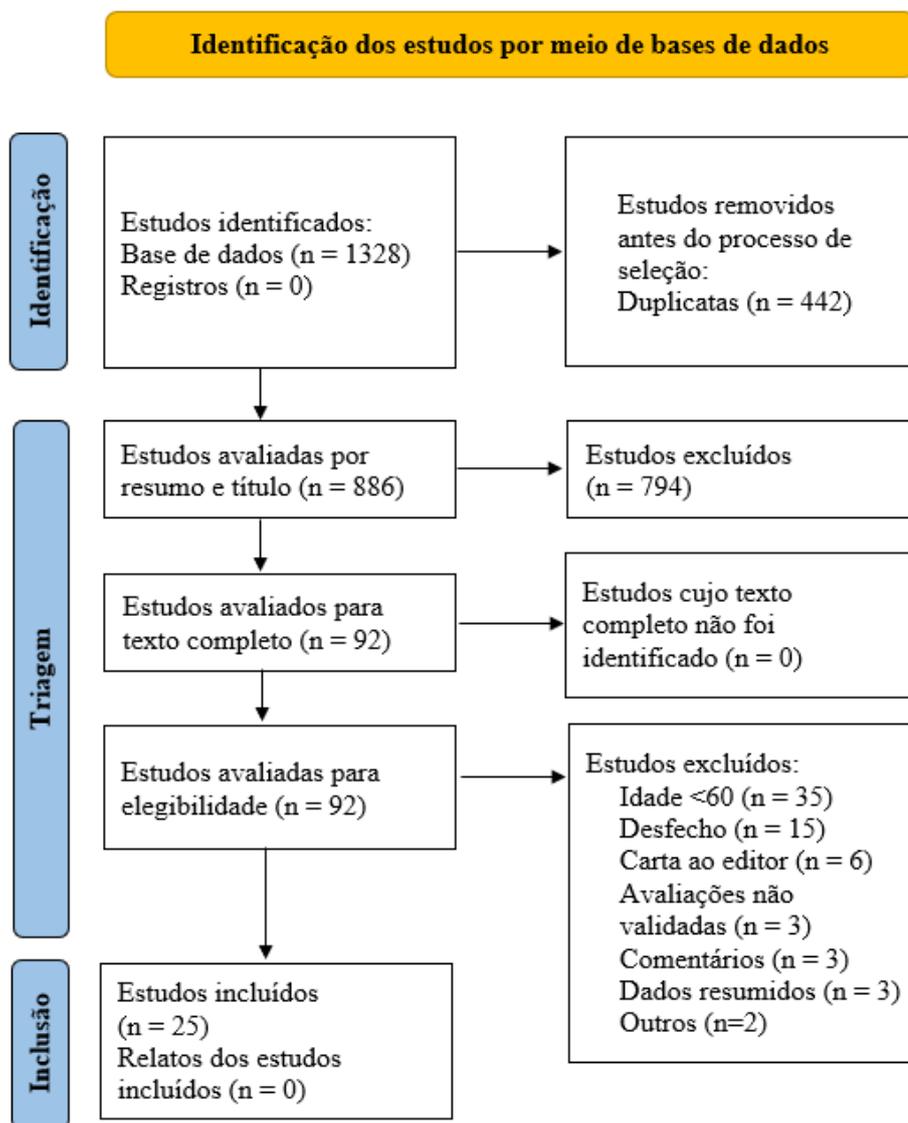
Por fim, a extração de dados foi realizada por dois revisores (IPS e VMK) de forma independente em relação às características dos estudos e participantes, método de avaliação dos níveis de atividade física e principais resultados (fase de inclusão). A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por dois revisores (IPS e VMK), seguindo a Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle - Ottawa para Estudos de Coorte e adaptada para Estudos Transversais, que contempla três categorias (Seleção, Comparabilidade e Resultados) (Wells et al., 2014). Estudos com escores na forma Newcastle-Ottawa (Stang, 2010)  $\geq 7$  foram considerados de alta qualidade, 5-6 como qualidade moderada e 0-4 como estudos de baixa qualidade.

## **6.3 RESULTADOS**

### **Seleção dos estudos**

Um total de 1328 estudos foram encontrados ao buscar nas seguintes bases de dados: *PubMed* (165), *Scopus* (199), *Web of Science* (349), biblioteca *Cochrane* (47) e *Embase* (568). Após excluir artigos duplicados (442) e estudos que não atendiam aos critérios de inclusão com base em títulos e resumos (794), 92 estudos mostraram relevância potencial para análise

completa. No entanto, apenas 25 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade predefinidos (14 estudos transversais e 11 estudos de coorte) (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma do estudo.

### Características dos estudos

As características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são descritas na Tabela 1. Em relação à nacionalidade dos estudos encontrados, observou-se uma prevalência do Japão, Espanha e Itália. Como os estudos avaliaram os níveis de atividade física durante a pandemia de COVID-19, todos os artigos são recentemente publicados (de 2020 a 2021). O número total de indivíduos avaliados, incluindo amostras de todos os estudos, foi de 15.964 pessoas idosas. Na maioria dos estudos, o gênero feminino foi predominante. Poucos estudos

abordaram comorbidades, com hipertensão arterial, doença de Parkinson e diabetes mellitus sendo as mais prevalentes.

**Tabela 1.** Características da amostra e dados sociodemográficos.

Autor (Ano)	Desenho do estudo	País	Amostra (n)	Masculino (%)	Idade (anos)	Comorbidades
Maugeri et al. (2020)	Transversal	Itália	296	NM	>60	NM
Sasaki et al. (2021)	Transversal	Japão	999	462 (46)	74,5±6,3	NM
Visser et al. (2020)	Coorte	Holanda	1.119	528 (47,2)	74±7,0	NM
Song et al. (2020)	Coorte	Coreia	100	54 (54)	70 (62,3–76,0)	DP
Balci et al. (2021)	Transversal	Turquia	88	54 (61)	DP: 67 (60,0–73,5) Saudáveis: 66 (58,0–71,0)	DP
Pérez et al. (2021)	Transversal	Espanha	98	33 (34)	82,4±6,1	NM
Browne et al. (2020)	Coorte	Brasil	35	12 (34,3)	65,6±3,8	HAS; Db; DI; Sp; Ob.
Meyer et al. (2020)	Transversal	EUA	1.062*	NM*	≥65*	NM
Richardson et al. (2021)	Transversal	Reino Unido	117	52 (44,4)	75±4	NM
DiSanto et al. (2020)	Transversal	Itália	126	24 (19)	74,29±6,5	Ob; Db; HAS; HI; DCV; DME; DT; DA; DRP.
Wang et al. (2020)	Coorte	China	621*	383 (16,5)	≥60*	NM
Suzuki et al. (2020)	Coorte	Japão	165	50 (30,7)	78,6±8,0	HAS; HI; Db; DCV; DME; DT; DA; DRP.
Ruiz-Roso et al. (2020)	Coorte	Espanha	37*	NM*	68,2*	Db
Qin et al. (2020)	Transversal	China	184*	93 (50,54)	≥60	NM
Yamada et al. (2020)	Transversal	Japão	1.600	800 (50)	74±5,6	NM
Matos et al. (2020)	Transversal	Brasil	47	32 (69)	66,3±5,0	NM
Chambonniere C et al. (2021)	Transversal	França	1.178	568 (48,2)	69,7±4,2	NM
Miyahara et al. (2021)	Coorte	Japão	13	2 (15,4)	77,5 ± 3,5	HAS; DI

Yamada et al. (2021)	Coorte	Japão	937	479 (51,1)	73,5	NM
Carvalho et al. (2021)	Transversal	Portugal	68	40 (59)	74,24	NM
Lage et al. (2021)	Transversal	Brasil	1.123	101 (9)	67,6	Dp
Nascimento et al (2021)	Coorte	Brasil	72	13 (18)	67,2	NM
García-Esquinas et al. (2021)	Coorte	Espanha	829**	330 (39,8)	81.5	NM
Leavy et al. (2021)	Transversal	Suécia	89	48 (54)	71	DP
Salman et al. (2021)	Coorte	Reino Unido	4.961	2.208 (44,5)	>65	NM

\*Quando a amostra foi mista, apenas a população  $\geq 60$  anos foi considerada.

\*\*Quando a amostra foi mista, apenas a população com avaliação validada foi considerada.

Legenda: Não mencionado (NM); Hipertensão arterial sistêmica (HAS); Diabetes (Dt); Doença de Parkinson (DP); Dislipidemia (DI); Sobrepeso (Sp); Obesidade (Ob); Estados Unidos da América (EUA); Hiperlipidemia (HI); Doenças Cardiovasculares (DCV); Distúrbio Musculoesquelético (DME); Disfunção da Tireoide (DT); Doença Autoimune (DA); Doença Respiratória Pré-existente (DRP); Depressão (Dp).

## **Principais resultados dos estudos**

Os métodos para avaliar o nível de atividade física e os principais resultados dos estudos são descritos na Tabela 2. Os estudos encontrados visavam avaliar e comparar os níveis de atividade física durante a pandemia da COVID-19, além de demonstrar o impacto clínico desse período na saúde da população idosa. Em relação aos instrumentos utilizados nos estudos para avaliar o nível de atividade física, o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) predominou, seja em sua forma completa, versão reduzida (IPAQ-VR) ou Módulo de avaliação ambiental (IPAQ-E). Além disso, os estudos também utilizaram o questionário Escala de Atividade Física para Idosos (PASE) e o acelerômetro. A partir da aplicação desses instrumentos, os autores constataram que a quarentena e as restrições para evitar a propagação da COVID-19 induziram a uma redução significativa nos níveis de atividade física em ambos os sexos e mudanças no estilo de vida. As principais causas da redução no nível de atividade física mencionadas pelos estudos neste período foram o aumento do tempo sentado, redução nas tarefas metabólicas equivalentes (METs) e diminuição no número de passos. Além disso, houve redução na frequência e duração do exercício.

**Tabela 2.** Nível de atividade física durante a pandemia de COVID-19.

<b>Autor (Ano)</b>	<b>Método de avaliação do nível de AF</b>	<b>Pontos de corte para níveis de AF</b>	<b>Principais resultados</b>
Maugeri et al. (2020)	IPAQ-VR	Pouco ativo (<600 MET-min/sem) Moderadamente ativo (>600 MET-min/sem) Altamente ativo (>3000 MET-min/sem)	- Diferença entre antes e durante a pandemia de COVID-19 (Média: 2429 vs. 1577 MET-min/sem; $p < 0,0001$ ) - Indivíduos pouco ativos aumentaram em até 39,62% - Redução da energia total de AF semanal
Sasaki et al. (2021)	IPAQ-VR	Caminhada (3,3 METs) AF de intensidade moderada (4,0 METs) AF de intensidade vigorosa (8,0 METs)	- AF foi reduzida em aproximadamente 5–10% para AF de intensidade moderada, caminhada e AF total. Após as restrições, houve um aumento no tempo sentado (aumento de 5% para homens, 10% para mulheres)
Visser et al. (2020)	LAPAQ	<150 versus $\geq 150$ min/semana	- Impacto negativo nos comportamentos de AF (48,3–54,3% da amostra) - Metade da amostra relatou estar sempre (8%) ou às vezes (41,3%) menos ativa fisicamente do que o normal.
Song et al. (202)	PASE	NM	- Diminuição significativa na quantidade de exercício (duração, frequência e aumento no número de pacientes que não se exercitam)
Balci et al. (2021)	PASE	Pontuações mais altas indicam maior AF	- Nível de AF reduzido em grupos saudáveis e com DP
Pérez et al. (2021)	BPAAT	Insuficientemente ativo (pontuação de 0 a 3 pontos) Suficientemente ativo (pontuação de 4 a 8 pontos)	- Diminuição geral no nível de AF durante o lockdown (Pontuação total do BPAAT: -1,1/8 (IC 95% 0,6; 1,5) pontos; $p < 0,001$ )
Browne et al. (2020)	Acelerômetro	Comportamento sedentário ( $\leq 99$ cpm) Atividade leve (100–1951 cpm) Moderada-vigorosa ( $\geq 1952$ cpm)	- Aumento no comportamento sedentário ( $p = 0,032$ ) e redução nos passos/dia ( $p = 0,018$ )
Meyer et al. (2020)	IPAQ-VR	Inativo (0 minutos) Insuficientemente ativo (1-150 min/dia) Suficientemente ativo (150-300 min/dia) Altamente ativo (>300 min/dia)	- 42,6% relataram ficar sentados por mais de 8 horas por dia - 72,5% relataram estar suficientemente ou altamente ativos
Richardson et al. (2021)	IPAQ-E; LLFDI	AF alta, moderada ou baixa (de acordo com o protocolo de pontuação do IPAQ-VR - <a href="http://www.ipaq.ki.se/">http://www.ipaq.ki.se/</a> )	- Tanto homens quanto mulheres mantiveram seus níveis de AF, mas também aumentaram seu tempo sedentário
Di Santo et al. (2020)	IPAQ-VR	600 MET/sem correspondem aproximadamente a 150min de AF de intensidade moderada	- 46 participantes declararam ter diminuído sua AF - 69,60% relataram um aumento no tempo passado sentado ou deitado - 5 dos 25 entrevistados que, antes do lockdown, não atingiam o limiar recomendado de 600 MET/semana aumentaram seus níveis de AF durante a quarentena

Wang et al. (2020)	Contagens diárias de passos coletadas a partir de um smartphone ligado a um aplicativo (WeChat).	Baixo número de passos diários ( $\leq 1500$ passos/dia) Frequente baixo número de passos diários ( $\geq 14$ dias com contagem baixa de passos em um período de 30 dias)	- Os passos diários diminuíram rapidamente (em 2678 passos) e substancialmente, sendo mais pronunciado entre as mulheres - A prevalência de baixos números diários de passos aumentou para 7,4% (196/2655) durante o período da epidemia de COVID-19, após a implementação de medidas de distanciamento físico
Suzuki et al. (2020)	PAQ-EJ	Trabalho doméstico leve (2,0 METs) Trabalho doméstico moderado ou um pouco pesado (2,5 METs) Trabalho físico (2,8 METs) Transporte (2,8 METs) Exercícios leves/esportes (3,0 METs) Exercícios de resistência/esportes (3,0 METs) Exercícios ou esportes moderados ou pouco exigentes (4,3 METs)	- 47,3% dos participantes foram menos ativos e diminuíram sua AF por semana - As categorias de exercícios/esportes leves e moderados ou vigorosos e o trabalho doméstico foram os mais afetados
Ruiz-Roso et al. (2020)	IPAQ	AF de intensidade moderada ( $>3$ e $<6$ METs) AF de alta intensidade ( $\geq 6$ METs)	- Aumento no tempo de sentado sem realizar nenhuma AF - Diminuição no tempo médio por semana gasto caminhando - Pacientes com DM com um IMC $>30$ kg/m <sup>2</sup> mostraram um aumento significativo nas horas que passaram sentados; - Pacientes com DM com um IMC entre 25 e 30 kg/m <sup>2</sup> não aumentaram as horas que passaram sentados
Qin et al. (2020)	IPAQ	AF alta, moderada ou baixa (de acordo com o protocolo de pontuação do IPAQ-VR - <a href="http://www.ipaq.ki.se/">http://www.ipaq.ki.se/</a> )	- Foi encontrada uma prevalência de 41,3% de AF insuficiente durante a quarentena domiciliar induzida pela COVID-19 - A prevalência de AF insuficiente mais que dobrou durante o estágio inicial da epidemia de COVID-19 na China (global: 27,5% vs. China na pandemia: 57,5%, $p < 0,0001$ )
Yamada et al. (2020)	IPAQ	AF de intensidade moderada ( $>3$ e $<6$ METs) AF de alta intensidade ( $\geq 6$ METs)	- Diminuição significativa no tempo total de AF em abril de 2020 (mediana: 180 [0 a 420]) quando comparado a janeiro de 2020 (mediana: 245 [90 a 480]) ( $p < 0,001$ )
De Matos et al. (2020)	IPAQ	Inativo $<600$ MET-min/sem Insuficientemente ativo $>600$ e $<3000$ MET-min/sem Ativo $>3000$ MET-min/sem	- No período da pandemia, 84% da amostra foi considerada inativa, 13% moderadamente ativa e 3% altamente ativa - Em relação aos períodos antes e durante a pandemia, observou-se que os idosos ( $p < 0,0001$ ) reduziram o gasto energético semanal

Chambonniere C et al. (2021)	IPAQ; ONAPS-PAQ	Inativo ( $\leq 2$ horas e 30 min/sem de AF moderada a vigorosa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 39,2% diminuíram a AF durante o confinamento;</li> <li>- AF diminuiu entre 43,4% dos idosos que viviam em áreas urbanas</li> <li>- AF diminuiu 32,4% (<math>p=0,001</math>) nos idosos que viviam em áreas rurais</li> </ul>
Miyahara et al., (2021)	Acelerômetro	AF de intensidade leve (1,5–2,9 METs); AF de intensidade moderada ( $\geq 3$ METs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O nível de AF da atividade diária diminuiu em 32,6%</li> <li>- AF de intensidade leve diminuiu em 18,2%</li> <li>- A atividade de caminhada diminuiu em 17,0%</li> <li>- O número de passos diminuiu em 38,9%</li> <li>- No grupo de alta AF, o número de passos, tempo de atividade, AF de intensidade moderada, leve e total diminuíram (<math>p&gt;0,02</math>)</li> </ul>
Yamada et al. (2021)	IPAQ-VR	AF de intensidade moderada ( $>3$ e $<6$ METs) AF de alta intensidade ( $\geq 6$ METs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuição no tempo total de AF em abril de 2020, agosto de 2020 e janeiro de 2021 em comparação com janeiro de 2020 (<math>p&lt;0,001</math>)</li> </ul>
Carvalho et al. (2021)	IPAQ-VR	AF alta, moderada ou baixa (de acordo com o protocolo de pontuação do IPAQ-VR - <a href="http://www.ipaq.ki.se/">http://www.ipaq.ki.se/</a> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 90% dos idosos relataram uma diminuição nos níveis gerais de AF;</li> <li>- 64,7% aumentaram o tempo diário sentado durante o confinamento domiciliar</li> </ul>
Lage et al. (2021)	IPAQ-VR	$<150$ min/sem ou $>150$ min/sem de AF moderada a vigorosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 83,80% relataram uma diminuição nos níveis diários de AF (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>- 73,90% aumentaram o tempo sentado (<math>p&lt;0,001</math>)</li> </ul>
Nascimento et al (2021)	IPAQ-VR	Nível de AF baixo (0 a $<600$ MET·min semanalmente) Nível de AF médio (600 a $<1.200$ MET·min semanalmente) Nível de AF alto ( $\geq 1.200$ MET·min semanalmente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No início do estudo, 56,8% dos idosos foram classificados como ativos e, após o primeiro mês, 18,5% relataram mudanças nessa condição</li> <li>- Os METs apresentaram valores mais baixos quando comparados com abril e agosto (<math>p&lt;0,01</math>, para ambos)</li> <li>- Houve um aumento no tempo sentado (<math>p&lt;0,01</math> para ambos)</li> </ul>
García-Esquinas et al. (2021)	PASE	NM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução média na pontuação do PASE de 16,66 pontos</li> </ul>

Leavy et al. (2021)	Acelerômetro	Comportamento sedentário (<100 contagens por min) AF de intensidade leve (100-1040 contagens por min); AF de intensidade moderada a vigorosa (≥1041 contagens por min)	- Não foi observada diferença no nível geral de AF (passos por dia) entre medidas pré-pandemia e pós-pandemia (p=0,429)
Salman et al. (2021)	IPAQ-VR	Pouco ativo (<600 min de MET-semana) Moderadamente ativo (>600 min de MET-semana) Altamente ativo (>3000 min de MET-semana)	- A média de AF foi menor após a introdução do lockdown, de 3519 para 3185 MET min/semana (p<0,001)

---

Legenda: Atividade Física (AF); Questionário Internacional de Atividade Física – Versão reduzida (IPAQ-VR); Questionário de Atividade Física do Estudo Longitudinal de Envelhecimento de Amsterdã (LAPAQ); Doença de Parkinson (DP); Diabetes Mellitus (DM); Escala de Atividade Física para Idosos (PASE); Ferramenta de Avaliação Breve de Atividade Física (BPAAT); Instrumento de Função e Incapacidade na Vida Tardia (LLFDI); Equivalente Metabólica (MET); Questionário Internacional de Atividade Física – módulo de avaliação ambiental (IPAQ-E); Questionário de Atividade Física para Idosos Japoneses (PQA-EJ); Índice de Massa Corporal (IMC); Organização Mundial da Saúde (OMS); Não mencionado (NM); Intervalo interquartil (IQR); Questionário do Observatório Nacional Francês para Atividade Física e Comportamentos Sedentários (ONAPS-PAQ); Contagens por minuto (cpm).

## **Qualidade dos Estudos**

As Tabelas 3 e 4 mostram a qualidade dos 25 estudos incluídos, classificados com base na Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte e na escala adaptada para estudos transversais (Wells et al., s. d.). Na Tabela 3, dos 14 estudos transversais, 5 foram classificados como "alta qualidade" (7 estrelas), 8 como "qualidade moderada" (4 a 6 estrelas) e 1 como "baixa qualidade" ( $\leq 3$  estrelas). Na Tabela 4, todos os 11 estudos de coorte foram classificados como "baixa qualidade" ( $\leq 5$  estrelas).

**Tabela 3.** Avaliação de qualidade para estudos transversais incluídos (Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale).

Estudos transversais (n=14)	Seleção			Comparabilidade		Resultados		Pontuação Total
	Representatividade da amostra	Amostra	Não respondentes	Identificação da exposição (fator de risco)	Os sujeitos nos diferentes grupos de resultados são comparáveis	Avaliação do resultado	Testes estatísticos	
Balci et al. (2021)	-	-	☆	☆☆	☆☆	☆	☆	☆☆☆☆☆☆☆(7)
Pérez et al. (2021)	-	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆☆☆(7)
Maugeri et al. (2020)	-	-	-	-	-	☆	☆	☆☆(2)
Sasaki et al. (2021)	☆	☆	-	☆☆	-	☆	☆	☆☆☆☆☆☆(6)
Qin et al. (2020)	-	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆☆(6)
Yamada et al. (2020)	-	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆☆(6)
Matos et al. (2020)	-	-	-	☆	☆☆	☆	☆	☆☆☆☆☆(5)
Meyer et al. (2020)	-	☆	☆	☆☆	-	☆	-	☆☆☆☆☆☆(6)
Richardson et al. (2021)	-	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆☆☆(7)
DiSanto et al. (2020)	-	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆☆☆(7)
Ruiz-Roso et al. (2020)	-	-	☆	☆☆	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆☆(6)
Carvalho et al. (2021)	-	-	-	☆☆	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆(5)
Lage et al. (2021)	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆☆☆(7)
Leavy et al. (2021)	-	-	-	☆☆	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆(5)

**Tabela 4.** Avaliação de qualidade para estudos de coorte incluídos (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale).

Estudos de coorte (n=11)	Seleção				Comparabilidade		Resultados		Pontuação total
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise	Avaliação do resultado	O acompanhamento foi tempo suficiente para ocorrência dos resultados	Adequação do acompanhamento das coortes	
Song et al. (2020)	-	-	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆☆☆☆☆(5)
Visser et al. (2020)	-	-	-	-	☆	-	☆	☆	☆☆☆(3)
Browne et al. (2020)	-	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆☆☆☆☆(5)
Wang et al. (2020)	☆	-	-	☆	☆	-	-	☆	☆☆☆☆(4)
Suzuki et al. (2020)	-	-	-	☆	☆☆	-	-	☆	☆☆☆☆(4)
Chambonniere et al. (2021)	☆	-	-	-	☆	☆	-	☆	☆☆☆☆(4)
Miyahara et al. (2021)	-	-	-	☆	☆☆	-	☆	☆	☆☆☆☆☆(5)
Yamada et al. (2021)	☆	-	-	☆	☆	-	☆	☆	☆☆☆☆☆(5)
Nascimento et al (2021)	-	-	-	☆	☆	-	☆	☆	☆☆☆☆(4)
García-Esquinas et al. (2021)	☆	-	-	☆	☆	-	☆	☆	☆☆☆☆☆(5)
Salman et al. (2021)	☆	-	-	☆	☆	-	☆	☆	☆☆☆☆☆(5)

## 6.4 DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática confirmaram a hipótese de que a população idosa teve seus níveis de atividade física afetados durante restrições, quarentenas e bloqueios devido à pandemia de COVID-19, independentemente do país de origem do estudo, uma vez que cada país seguiu suas próprias regras sanitárias. Os estudos demonstraram redução nos níveis de atividade física entre as pessoas idosas devido ao aumento do tempo sentado, à redução nos METs e à diminuição no número de passos, o que pode levar a queda na aptidão física e ao aumento do comportamento sedentário.

Maugeri et al. (2020) mostraram redução significativa na energia total para a atividade física semanal das pessoas idosas na Itália. Pérez et al. (2021) na Espanha, Meyer et al. (2020) nos EUA, Qin et al. (2020) na China e Yamada et al. (2020, 2021) no Japão encontraram dados semelhantes, cada um em seus respectivos países. Tais dados apontam para redução na atividade física em nível global, reforçando a necessidade de desenvolver estratégias para mudar essa condição, independentemente do país de origem. No entanto, é importante enfatizar que a maioria dos estudos incluídos foi conduzida na Europa e na Ásia (21 dos 25 estudos).

Ambos os continentes (Europa e Ásia) sofreram drasticamente com a pandemia de COVID-19 e tiveram altas taxas de infecção em 2020. Não por coincidência, países nesses continentes tiveram políticas de distanciamento social e quarentena mais severas (China's aggressive measures have slowed the coronavirus, 2020; Woskie et al., 2021), o que certamente afetou o estilo de vida dessas populações. Isso pode ser observado pelas taxas de infecção e mortalidade em todo o mundo. Atualmente, o continente americano lidera o ranking de infecções e mortalidade por COVID-19 (Ranking da COVID-19), podendo ser explicado pelas políticas de distanciamento social mais flexíveis nesses países, especialmente nos Estados Unidos e no Brasil. Ásia e Europa adotaram políticas de distanciamento social precoces e agressivas para conter o surto (China's aggressive measures have slowed the coronavirus, 2020; Woskie et al., 2021), e apesar de não haver evidências claras comparando o impacto dessas políticas entre países em todo o mundo nos níveis de atividade física, isso nos leva a compreender que essas medidas tiveram um impacto maior na mobilidade e no estilo de vida da população europeia e asiática quando comparadas a outros continentes.

Em uma análise baseada em acelerômetro sobre o nível de atividade física de 35 pessoas idosas hipertensas antes e depois da pandemia de COVID-19, Browne et al. (2020) mostraram que a pandemia reduziu significativamente os passos por dia ( $\beta = -886$  passos/dia, SE = 361,  $p = 0,018$ ), a atividade física moderada-vigorosa ( $\beta = -2,8$  min/dia, SE = 2,4,  $p = 0,018$ ) e houve

uma tendência na atividade física leve ( $\beta = -26,6$  min/dia, SE = 13,4,  $p = 0,053$ ) entre as pessoas idosas. Os autores também demonstraram que o comportamento sedentário aumentou durante o surto da pandemia nessa população ( $\beta = 29,6$  min/dia, SE = 13,4,  $p = 0,032$ ).

É importante notar que durante o período em que o estudo de Browne et al. (2020) foi realizado, o Brasil estava passando por um bloqueio parcial das atividades ao ar livre em muitas regiões do país, e o fato de este estudo avaliar pessoas idosas nos permite esclarecer os resultados encontrados. Como a taxa de mortalidade era alta entre as pessoas idosas e considerando a divulgação diária pela mídia em relação ao número de mortes, bem como as recomendações de "ficar em casa", essa população pode ter sofrido um impacto ainda maior na redução do nível de atividade física em relação a outros grupos etários, favorecendo o aumento do comportamento sedentário, corroborando os achados do estudo de Browne et al. (2020). Além disso, no estudo de Miyahara et al. (2021) realizado no Japão, no qual eles utilizaram acelerômetros para medir objetivamente a atividade física, os oficiais do governo impuseram regras rígidas para o bloqueio, afetando o nível de atividade física, como mostrado pelos resultados. Por outro lado, no estudo realizado na Suécia, é sabido que o impacto dos bloqueios e restrições impostas pelo governo foi menor, sem impacto no nível de atividade física das pessoas idosas, conforme mostrado no estudo de Leavy et al. (2021).

Além da redução no nível de atividade física, estudos também associaram isso a outros fatores, como fragilidade, apontada por Shinohara et al. (2021). A pior autopercepção da saúde relatada pelas pessoas idosas indicou maior fragilidade, e aqueles que estavam cientes da diminuição na força muscular dos membros inferiores eram significativamente mais frágeis (Shinohara et al., 2021). Makizako et al. (2021) também destacam esse declínio na percepção da saúde e associam as taxas mais baixas de exercício ao declínio na função cognitiva durante o estado de emergência.

Portanto, a pandemia não apenas causou redução no nível de atividade física nessa população, mas também na autopercepção da saúde, na força muscular e na função cognitiva, o que pode resultar em consequências irreversíveis neste período crítico. Ainda não é possível afirmar as razões pelas quais esse nível de atividade física diminuiu, exigindo estudos com melhor qualidade metodológica e avaliações validadas. Esses estudos devem considerar fatores pessoais, ambientais e outros que possam influenciar o nível de atividade física e devem ser mais bem estudados como possíveis aspectos preventivos e alvos de intervenção.

É conhecida a importância do exercício físico na população idosa. Cunningham et al. (2020) e McPhee et al. (2016) identificaram que pessoas idosas fisicamente ativas têm menor risco de mortalidade cardiovascular, câncer de mama e próstata, fraturas, limitações nas

atividades de vida diária (AVD), limitações funcionais, risco de quedas, declínio cognitivo e depressão. Além disso, os idosos ativos também têm trajetórias de envelhecimento mais saudáveis e melhor qualidade de vida. Os autores também enfatizam que começar com pequenos aumentos na atividade física pode incentivar essa população a incorporar progressivamente mais atividades em sua rotina diária (Cunningham et al., 2020; McPhee et al., 2016). Oliveira et al. (2020) corroboram que há associação entre a atividade física e a prevenção da fragilidade e sarcopenia. Portanto, incentivar o exercício físico e a atividade física na população idosa neste período de pandemia torna-se essencial.

Hammami et al. (2020) complementaram que para uma saúde ótima, as diretrizes dietéticas devem ser combinadas a um estilo de vida fisicamente ativo e que, durante as políticas prolongadas de "ficar em casa", os horários regulares de atividade foram alterados, levando ao aumento no comportamento sedentário. O estudo também sugere que o exercício é crucial já que a atividade física é capaz de melhorar a qualidade do sono, o humor e atenuar as manifestações de estresse e ansiedade, aumentadas pelo isolamento social. Além disso, exercitar-se com intensidade apropriada está associado a melhores respostas do sistema imunológico contra infecções respiratórias virais (Hammami et al., 2020). Chen et al. (2021) propõem uma hipótese imunológica para a vulnerabilidade da COVID-19 em pessoas idosas, envolvendo um comprometimento relacionado a idade na defesa imunológica (imunossenescência) e conseqüentemente um aumento no risco de imunopatologia.

Curiosamente, apesar das pessoas idosas serem mais suscetíveis à COVID-19 e serem considerados um grupo de alto risco, há evidências de que idades mais avançadas não necessariamente levam a maior inclinação ao isolamento em comparação com pessoas de 50 a 60 anos (Daoust, 2020). No entanto, é importante mencionar que o isolamento social mínimo pode ter impacto maior nas pessoas idosas, especialmente em termos de diminuição da atividade física e capacidade funcional, visto que é conhecida a diminuição da massa muscular de 3 a 8% por década após os 30 anos, acelerando após os 60 anos (Volpi et al., 2004).

Quanto à qualidade metodológica, a maioria dos estudos transversais foi classificada como "qualidade moderada", enquanto para os estudos de coorte, prevaleceram metodologias de "baixa qualidade", muitas vezes carecendo das recomendações de seleção e comparabilidade conforme recomendado pelas diretrizes Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (Von Elm et al., 2007). Apesar dessas limitações, essas evidências preliminares oferecem informações valiosas para direcionar protocolos de exercícios voltados para a população idosa.

No entanto, a revisão tem limitações que devem ser consideradas. Estas incluem viés de subjetividade nas respostas aos questionários sobre níveis de atividade física e sintomas, frequentemente autorrelatados. A heterogeneidade das medidas entre os estudos, limitando a síntese robusta dos resultados. Além disso, como esta revisão incorpora estudos observacionais, não podem ser confirmadas relações causais. No entanto, o objetivo foi reunir as melhores evidências disponíveis, dada a novidade da COVID-19, reconhecendo as lacunas existentes que requerem tempo para uma exploração minuciosa por cientistas e pesquisadores. Considerando a natureza recente e pertinente desse tópico, os resultados deste estudo poderiam contribuir significativamente para a prática clínica, dada a escassez de orientações para profissionais de saúde em relação ao tema.

É importante ressaltar que os estudos revisados não classificaram os indivíduos com base em seus níveis de atividade física antes e depois da pandemia, e poucos utilizaram medidas de referência, como acelerômetros, para medir objetivamente a atividade física. Por fim, a maioria dos estudos não relatou a gravidade dos bloqueios em suas respectivas regiões, dificultando uma análise abrangente do impacto dos bloqueios nos níveis de atividade e de quaisquer intervenções físicas implementadas para contrapor essas mudanças. Portanto, futuros estudos devem considerar esses aspectos para fornecer análises mais consistentes, confirmando o comprometimento do comportamento ativo causado pela pandemia de COVID-19.

### **Implicações Clínicas**

Desde o final de 2019, a população em geral e principalmente as pessoas idosas, têm sofrido com a perda de espaços públicos, como academias, clínicas de fisioterapia, áreas de lazer ao ar livre e grupos sociais de exercícios. Como consequência, a presente revisão sistemática demonstrou a redução nos níveis de atividade física, com estudos consistentemente mostrando essa redução principalmente a partir do IPAQ (aumento do tempo sentado e redução na quantidade de METs) e acelerometria (diminuição no número de passos). Isso é um fator importante para a perda de força muscular, mobilidade, equilíbrio, resistência cardiorrespiratória, independência funcional, aumento do índice de depressão e, conseqüentemente, aumento da síndrome de fragilidade em pessoas idosas (Battaglia et al., 2014; Bellafiore et al., 2011; Cesari et al., 2015; O'Connor et al., 1993). Todas essas conseqüências estão relacionadas a um aumento do risco de mortalidade.

Como alternativa, em tempos de restrição de atividade física devido à pandemia, exercícios em casa e ao ar livre podem manter e melhorar a saúde e a aptidão física das pessoas

idosas, considerando a diminuição nos níveis de atividade física observada nessa população, conforme visto nesta revisão sistemática. Finalmente, Chen et al. (2021) sugerem que a supervisão do exercício, seja por meio de visitas semanais ou ligações telefônicas, é recomendada para melhorar os efeitos do exercício em casa e reduzir o risco de quedas.

Portanto, esta revisão fornece dados para orientar profissionais de saúde, como geriatras, fisioterapeutas, educadores físicos, nutricionistas e assistentes de saúde, a focar na necessidade de implementar/manter a promoção do exercício, reduzindo perdas funcionais durante a pandemia de COVID-19 e incentivando a continuidade de atividades e exercícios físicos de forma segura, a fim de manter seu estilo de vida saudável e, conseqüentemente, melhorar sua autonomia e qualidade de vida.

## 6.5 CONCLUSÃO

O nível de atividade física na população idosa diminuiu durante o período de quarentena da COVID-19 em todo o mundo. O aumento do tempo sentado, a redução na quantidade de METs e a diminuição no número de passos foram fatores importantes para a redução dos níveis de atividade física. No entanto, a maioria dos estudos apresentou qualidade metodológica baixa a moderada e avaliou o nível de atividade física por meio de questionários, o que pode subestimar os resultados. Portanto, são necessários métodos mais precisos para avaliar os níveis de atividade física em pessoas idosas e estudos clínicos para identificar a relação de causa e efeito dos sintomas em estudos futuros. Além disso, estratégias para manter a condição física devem ser desenvolvidas com protocolos de exercícios e intervenções que correspondam às necessidades das pessoas idosas no cenário atual da pandemia, a fim de manter/melhorar a saúde, a força muscular, a função cognitiva e, conseqüentemente, a qualidade de vida da população idosa.

### **Agradecimento de financiamento**

Este estudo é apoiado por uma bolsa de pesquisa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES - 001) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Audrey Borghi-Silva é uma pesquisadora estabelecida (nível IB) do CNPq, Brasil.

### **Declaração de interesse conflitante**

Nenhum conflito de interesse potencial foi relatado pelos autores.

## 6.6 REFERÊNCIAS

Ahima, R.S., 2009. Connecting obesity, aging and diabetes. *Nat. Med.* 15 (9), 996–997. Balci, B., Aktar, B., Buran, S., Tas, M., Donmez, Colakoglu B., 2021. Impact of the COVID-19 pandemic on physical activity, anxiety, and depression in patients with Parkinson's disease. *Int. J. Rehabil. Res.* 44 (2), 173–176.

Battaglia, G., Bellafiore, M., Caramazza, G., Paoli, A., Bianco, A., Palma, A., 2014. Changes in spinal range of motion after a flexibility training program in elderly women. *Clin. Interv. Aging* 9, 653–660.

Bellafiore, M., Battaglia, G., Bianco, A., Paoli, A., Farina, F., Palma, A., 2011. Improved postural control after dynamic balance training in older overweight women. *Aging Clin. Exp. Res.* 23 (5–6), 378–385.

Browne, R.A.V., Macêdo, G.A.D., Cabral, L.L.P., Oliveira, G.T.A., Vivas, A., Fontes, E.B., et al., 2020. Initial impact of the COVID-19 pandemic on physical activity and sedentary behavior in hypertensive older adults: an accelerometer-based analysis. *Exp. Gerontol.* 142 (October).

Carvalho, J., Borges-Machado, F., Pizarro, A.N., Bohn, L., Barros, D., 2021. Home confinement in previously active older adults: a cross-sectional analysis of physical fitness and physical activity behavior and their relationship with depressive symptoms. *Front. Psychol.* 12 (May), 1–10.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020. Social Distancing - Keep a Safe Distance to Slow the Spread.

Cesari, M., Vellas, B., Hsu, F.C., Newman, A.B., Doss, H., King, A.C., et al., 2015. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons - results from the LIFE-P study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 70 (2), 216–222.

Chambonniere, C., Lambert, C., Tardieu, M., Fillon, A., Genin, P., Larras, B., et al., 2021. Physical activity and sedentary behavior of elderly populations during confinement: results from the FRENCH COVID-19 ONAPS survey. *Exp. Aging Res.* 47 (5), 401–413.

Chen, Y., Klein, S.L., Garibaldi, B.T., Li, H., Wu, C., Osevala, N.M., et al., 2021. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev [Internet]* 65 (October 2020), 101205. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>. Available from.

COVID-19 ranking.

Cunningham, C., Caserotti, P., Tully, M.A., O'Sullivan, R., 2020. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scand J Med Sci Sport.* 30 (5), 816–827.

Daoust, J.F., 2020. Elderly people and responses to COVID-19 in 27 countries. *PLoS One.* 15 (7), 1–13.

de Matos, D.G., Aidar, F.J., de Almeida-Neto, P.F., Moreira, O.C., de Souza, R.F., Marçal, A.C., et al., 2020. The impact of measures recommended by the government to limit the spread of coronavirus (COVID-19) on physical activity levels, quality of life, and mental health of Brazilians. *Sustainability* 12 (21), 1–13.

Di Santo, S.G., Franchini, F., Filiputti, B., Martone, A., Sannino, S., 2020. The effects of COVID-19 and quarantine measures on the lifestyles and mental health of people over 60 at increased risk of dementia. *Front Psychiatry.* 11 (October), 1–14.

Ekelund, U., Brage, S., Ong, K.K., De Lucia Rolfe, E., et al. Silva, B.G.C.D., Silva, I.C.M. D., 2019. Associations of physical activity and sedentary time with body composition in Brazilian young adults. *Sci Rep.* 9 (1), 1–10.

García-Esquinas, E., Ortolá, R., Gine-Vázquez, I., Carnicero, J.A., Mañanas, A., Lara, E., et al., 2021. Changes in health behaviors, mental and physical health among older adults under severe lockdown restrictions during the covid-19 pandemic in Spain. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18 (13).

Hall, G., Laddu, D.R., Phillips, S.A., Lavie, C.J., Arena, R., 2021. A tale of two pandemics: how will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 64 (xxxx), 108–110.

Hammami, N., Jdidi, H., Frih, B., 2020. COVID-19 pandemic: physical activity as prevention mean. *Open Sports Sci J.* 13 (1), 120–122.

Johns Hopkins University, 2021. COVID-19 Mortality Analyses.

Lage, A., Carrapatoso, S., de Queiroz, Sampaio, Neto, E., Gomes, S., Soares-Miranda, L., Bohn, L., 2021. Associations between depressive symptoms and physical activity intensity in an older adult population during COVID-19 lockdown. *Front. Psychol.* 12 (June).

Leavy, B., Hagströmer, M., Conradsson, D.M., Franzén, E., 2021. Physical activity and perceived health in people with Parkinson disease during the first wave of COVID-19 pandemic: a cross-sectional study from Sweden. *J. Neurol. Phys. Ther.* 45 (4), 266–272.

Lin, Y.A., Chen, Y.J., Tsao, Y.C., Yeh, W.C., Li, W.C., Tzeng, I.S., et al., 2019. Relationship between obesity indices and hypertension among middle-aged and elderly populations in Taiwan: a community-based, cross-sectional study. *BMJ Open* 9 (10), 1–8.

- Luís, R.W., Carlos, S., Fabbri, S., Silva, C., Luís, R.W., Piracicaba, S.C., et al., 2016. Improvements in the StArt tool to better support the systematic review process. In: EASE '16 Proc 20th Int Conf Eval Assess Softw Eng Assoc Comput Mach., 21, pp. 1–5.
- Makizako, H., Nakai, Y., Shiratsuchi, D., Akanuma, T., Yokoyama, K., Matsuzaki- Kihara, Y., et al., 2021. Perceived declining physical and cognitive fitness during the COVID-19 state of emergency among community-dwelling japanese old-old adults. *Geriatr Gerontol Int* 21 (4), 364–369.
- Martinez, E.Z., Silva, F.M., Morigi, T.Z., Zucoloto, M.L., Silva, T.L., Joaquim, A.G., et al., 2020. Physical activity in periods of social distancing due to covid-19: a crosssectional survey. *Cienc e Saude Coletiva*. 25, 4157–4168.
- Matrajt, L., Leung, T., 2020. Evaluating the effectiveness of social distancing interventions to delay or flatten the epidemic curve of coronavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 26 (8), 1740–1748.
- Maugeri, G., Castrogiovanni, P., Battaglia, G., Pippi, R., D'Agata, V., Palma, A., et al., 2020. The impact of physical activity on psychological health during Covid-19 pandemic in Italy. *Heliyon* [Internet] 6 (6), e04315. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04315>. Available from.
- McPhee, J.S., French, D.P., Jackson, D., Nazroo, J., Pendleton, N., Degens, H., 2016. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology* 17 (3), 567–580.
- Meyer, J., Herring, M., McDowell, C., Lansing, J., Brower, C., Schuch, F., et al., 2020. Joint prevalence of physical activity and sitting time during COVID-19 among US adults in april 2020. *Prev Med Reports*. 20, 101256.
- Miyahara, S., Tanikawa, Y., Hirai, H., Togashi, S., 2021. Impact of the state of emergency enacted due to the COVID-19 pandemic on the physical activity of the elderly in Japan. *J. Phys. Ther. Sci.* 33 (4), 345–350.
- Nascimento, R.J.do, Barbosa Filho, V.C., Rech, C.R., Brasil, R.B., Junior, R.C., Streit, I.A., et al., 2021. Changes in health-related quality of life and physical activity among older adults in the first-wave COVID-19 outbreak: a longitudinal analysis. *J Aging Phys Act.* (October), 1–8.
- Newman, A.B., Kupelian, V., Visser, M., Simonsick, E.M., Goodpaster, B.H., Kritchevsky, S.B., et al., 2006. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 61 (1), 72–77.

O'Connor, P.J., Louis, E.A.I., Dishman, R.K., 1993. Physical activity and depression in the elderly. *J. Aging Phys. Act.* 1 (1), 34–58.

Oliveira, J.S., Pinheiro, M.B., Fairhall, N., Walsh, S., Franks, T.C., Kwok, W., et al., 2020. Evidence on physical activity and the prevention of frailty and sarcopenia among older people: a systematic review to inform the World Health Organization physical activity guidelines. *J. Phys. Act. Health* 17 (12), 1247–1258.

Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., The, P.R.I.S.M.A., et al., 2020. Statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021, 372.

Page, M.J., Moher, D., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., et al., 2021. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 372, 1–36.

Pelicioni, P.H.S., Lord, S.R., 2020. Brazilian journal of COVID-19 will severely impact older people's lives, and. *Braz. J. Phys Ther.* 24 (4), 293–294.

Pérez, L.M., Castellano-Tejedor, C., Cesari, M., Soto-Bagaria, L., Ars, J., Zambom-Ferraresi, F., et al., 2021. Depressive symptoms, fatigue and social relationships influenced physical activity in frail older community-dwellers during the spanish lockdown due to the covid-19 pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18 (2), 1–13.

Pérez-Ros, P., Martínez-Arnau, F.M., Orti-Lucas, R.M., Tarazona-Santabalbina, F.J., 2019. A predictive model of isolated and recurrent falls in functionally independent community-dwelling older adults. *Braz. J. Phys. Ther.* 23 (1), 19–26.

Powell-Wiley, T.M., Poirier, P., Burke, L.E., Després, J.-P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C.J., et al., 2021. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 143 (21).

Qin, F., Song, Y., Nassis, G.P., Zhao, L., Dong, Y., Zhao, C., et al., 2020. Physical activity, screen time, and emotional well-being during the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (14), 1–16.

Richardson, D.L., Duncan, M.J., Clarke, N.D., Myers, T.D., Tallis, J., 2021. The influence of COVID-19 measures in the United Kingdom on physical activity levels, perceived physical function and mood in older adults: a survey-based observational study. *J. Sports Sci.* 39 (8), 887–899.

Rodrigues, G.D., de DA, Junior E., Soares, P.P. da S., 2020. Stay active, stay at home and stay safe: the risk of falls in older adults in the COVID-19 quarantine. *Geriatr Gerontol Aging* 14 (3), 216–217.

Roschel, H., Artioli, G.G., Gualano, B., 2020. Risk of increased physical inactivity during COVID-19 outbreak in older people: a call for actions. *J. Am. Geriatr. Soc.* 68 (6), 1126–1128.

Ruiz-Roso, M.B., Knott-Torcal, C., Matilla-Escalante, D.C., Garcimartín, A., Sampedro-Núñez, M.A., D'avalos, A., et al., 2020. Covid-19 lockdown and changes of the dietary pattern and physical activity habits in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 12 (8), 1–16.

Salman, D., Beaney, T., De Jager Loots, C.A., Giannakopoulou, P., Udeh-Momoh, C.T., , et al.C, E.Robb, 2021. Impact of social restrictions during the COVID-19 pandemic on the physical activity levels of adults aged 50-92 years: abaseline survey of the CHARIOT COVID-19 Rapid Response prospective cohort study. *BMJ Open* 11 (8), 1–12.

Sasaki, S., Sato, A., Tanabe, Y., Matsuoka, S., Adachi, A., Kayano, T., et al., 2021. Associations between socioeconomic status, social participation, and physical activity in older people during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in a northern japanese city. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18 (4), 1–10.

Shinohara, T., Saida, K., Tanaka, S., Murayama, A., 2021. Association between frailty and changes in lifestyle and physical or psychological conditions among older adults affected by the coronavirus disease 2019 countermeasures in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 21 (1), 39–42.

Song, J., Hyeon, J., Choi, I., Kyu, J., Whan, J., 2020. The changes of exercise pattern and clinical symptoms in patients with Parkinson's disease in the era of COVID-19 pandemic. *Park Relat Disord.* 80, 148–151.

Stang, A., 2010. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 25 (9), 603–605.

Stockwell, S., Trott, M., Tully, M., Shin, J., Barnett, Y., Butler, L., et al., 2021. Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 7 (1), 1–8.

Suzuki, Y., Maeda, N., Hirado, D., Shirakawa, T., Urabe, Y., 2020. Physical activity changes and its risk factors among community-dwelling japanese older adults during the COVID-19 epidemic: associations with subjective well-being and health-related quality of life. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (18), 1–12.

Ten Hacken, N.H.T., 2009. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 6 (8), 663–667.

Visser, M., Schaap, L.A., Wijnhoven, H.A.H., 2020. Self-reported impact of the covid-19 pandemic on nutrition and physical activity behaviour in dutch older adults living independently. *Nutrients* 12 (12), 1–11.

Volpi, E., Nazemi, R., Fujita, S., 2004. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 7 (4), 405–410.

Von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C., Vandenbrouckef, J.P., 2007. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370, 1453–1457.

Wang, Y., Tian, H., Zhang, L., Zhang, M., Guo, D., Wu, W., et al., 2020. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing. China. *BMJ Glob Health* 5 (5), 1–9.

Wang, Y., Zhang, Y., Bennell, K., White, D.K., Wei, J., Wu, Z., et al., 2020. Physical distancing measures and walking activity in middle-aged and older residents in Changsha, China, during the COVID-19 epidemic period: longitudinal observational study. *J. Med. Internet Res.* 22 (10).

GA Wells B Shea D O’Connell J Peterson V Welch M Losos PT . The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses.

WHO, 2020. Transmission of SARS-CoV-2: Implications for Infection Prevention Precautions.

WHO, 2020. Physical Acitivity.

Woskie, L.R., Hennessy, J., Espinosa, V., Tsai, T.C., Vispute, S., Jacobson, B.H., et al., 2021. Early social distancing policies in Europe, changes in mobility & COVID-19 case trajectories: Insights from Spring 2020. *PLoS One* 16 (6 June), 1–12.

Yamada, M., Kimura, Y., Ishiyama, D., Otobe, Y., Suzuki, M., Koyama, S., et al., 2020. Effect of the COVID-19 epidemic on physical activity in community-dwelling older adults in Japan: a cross-sectional online survey. *J Nutr Heal Aging.* 24 (April), 948–950.

Yamada, M., Kimura, Y., Ishiyama, D., Otobe, Y., Suzuki, M., Koyama, S., et al., 2021. The influence of the COVID-19 pandemic on physical activity and new incidence of frailty among initially non-frail older adults in Japan: a follow-up online survey. *J Nutr Heal Aging.* 25 (6), 751–756.

World Health Organization Report, 2020. Pneumonia of unknown cause – China. China’s aggressive measures have slowed the coronavirus, 2020. They may not work in other countries.

## 7 ESTUDO III

---

### **EFEITO DA REABILITAÇÃO PULMONAR NA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO, DISPNEIA, FADIGA E FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA EM PACIENTES COM SÍNDROME PÓS-COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Murilo Rezende Oliveira, Mariana Hoffman, Arwel W. Jones, Anne E. Holland,  
Audrey Borghi-Silva

**Artigo publicado no Jornal *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation***

**Fator de impacto: 4,1**

**Qualis capes: A1**

**DOI: 10.1016/j.apmr.2024.01.007**

**Versão em português com tabelas e figuras**

#### 7.1 INTRODUÇÃO

A síndrome pós-COVID-19, também conhecida como "COVID longa", refere-se aos sintomas persistentes experimentados por pessoas que foram infectadas com COVID-19 após a fase aguda da infecção.<sup>1,2</sup> Estudos anteriores utilizaram esses termos para pessoas que se recuperaram da COVID-19, mas que apresentam efeitos de longo prazo e consequências sistêmicas, ou têm sintomas de quatro a doze semanas após a infecção.<sup>3-6</sup> Redução da capacidade de exercício, fadiga, dispneia persistente e anormalidades cardiovasculares são frequentemente relatadas nessa população, independentemente da gravidade da fase aguda.<sup>4,7,8</sup> Além disso, dispneia e redução da capacidade funcional são preditores independentes de morbidade e mortalidade na população em geral.<sup>9-11</sup>

O grande número de pessoas com sintomas persistentes a longo prazo após a COVID-19 destaca a necessidade de desenvolver estratégias para melhorar o cuidado e os resultados nessa população.<sup>12,13</sup> Várias estratégias terapêuticas têm sido exploradas, como compostos antibióticos e antivirais, tratamentos com anticorpos, antidepressivos, autogestão e suplementos alimentares.<sup>6,14</sup> No entanto, na ausência de tratamentos modificadores da doença, é recomendada uma abordagem baseada nos sintomas apresentados por pacientes com COVID-19 longa.<sup>14</sup>

A reabilitação pulmonar é uma intervenção baseada em evidências projetada para melhorar as condições físicas e psicológicas de pacientes com doenças pulmonares, que inclui treinamento físico baseado em exercícios, educação e mudança de comportamento.<sup>5,15</sup>

Diretrizes para o tratamento da COVID-19 publicadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>16</sup>, pela Associação Médica de Reabilitação Chinesa<sup>17</sup> e pela Sociedade Respiratória Europeia/Sociedade Torácica Americana<sup>18</sup> recomendam a reabilitação pulmonar para o manejo dos efeitos a longo prazo associados à COVID-19. Da mesma forma, estudos anteriores relataram que o programa supervisionado de reabilitação pulmonar é seguro e eficaz na melhoria da capacidade de exercício, função pulmonar, dispneia ao esforço e fadiga em pacientes com COVID-19 aguda e pós-COVID-19 de gravidade leve, moderada e grave/crítica.<sup>5,19-23</sup> No entanto, há uma falta de evidências de alta qualidade sobre o efeito da reabilitação pulmonar sobre os sintomas e função física em pacientes pós-COVID-19,<sup>5,24</sup> e qual é a modalidade de entrega e duração mais eficaz da reabilitação pulmonar para alcançar resultados. O objetivo desta revisão foi estabelecer os efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes com síndrome pós-COVID-19 na capacidade de exercício, dispneia, fadiga e força muscular periférica. Além disso, comparar as modalidades de entrega da reabilitação pulmonar (presencial e telerreabilitação) e a duração em semanas (4-8 semanas e > 8 semanas).

## 7.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### **Desenho do estudo e aprovação ética**

Esta revisão sistemática e meta-análise foi conduzida seguindo as diretrizes da Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções<sup>25</sup> e reportada utilizando o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)<sup>26</sup>. A revisão foi registrada no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO; número de registro: CRD42022310788).

### **Estratégia de busca**

Uma busca abrangente e sistemática foi realizada pelo investigador MR, via Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES): PubMed/MEDLINE (via National Library of Medicine); Embase (Elsevier); Central/Cochrane Library; SciELO Citation Index (Web of Science); e CINAHL (EBSCO). Essas bases de dados foram pesquisadas desde sua origem até agosto de 2023.

Os termos de busca envolveram a seguinte pergunta PICO (população, intervenção, comparação e desfecho): "COVID longa", pacientes "pós-COVID-19" e similares (P), "Reabilitação Pulmonar", "Telerreabilitação", "Fisioterapia" e similares (I), comparado ao cuidado usual ou placebo (C) para melhorar a capacidade máxima de exercício (VO<sub>2</sub>máx ou

VO<sub>2</sub>pico); capacidade submáxima (metros do Teste de Caminhada de 6 Minutos – TC6, teste Shuttle ou número de degraus do Teste do degrau de 6 minutos – TD6) sintomas (dispneia e fadiga) e força muscular periférica (força de preensão manual) (O). Além das buscas nas bases de dados, foram realizadas buscas secundárias pela triagem manual das bibliografias dos artigos identificados e rastreamento de citações.

### **Critérios de seleção**

Os critérios de inclusão para a revisão sistemática foram os seguintes: (1) ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos caso-controle e quasi-ECR; (2) pelo menos 50% dos participantes com pós-COVID-19 (pacientes recuperados da COVID-19 por mais de 4 semanas) e (3) idade igual ou superior a 18 anos. Não houve restrições quanto ao idioma ou período de publicação. A reabilitação pulmonar foi definida de acordo com a American Thoracic Society (ATS) e European Respiratory Society (ERS),<sup>15,27,28</sup> como "uma intervenção abrangente baseada em uma avaliação completa do paciente seguida de terapias personalizadas que incluem, mas não se limitam a, treinamento de exercícios, educação e mudança de comportamento, projetada para melhorar a condição física e psicológica das pessoas com doenças respiratórias crônicas e promover a adesão a longo prazo a comportamentos que melhoram a saúde". É crucial enfatizar que os estudos incluídos em nossa análise estavam de acordo com a definição da reabilitação pulmonar com componentes fundamentais que englobam avaliação abrangente e treinamento de exercícios, conforme definido anteriormente.<sup>15,27,28</sup>

Os estudos foram excluídos se: (1) fossem revisões de qualquer tipo (por exemplo, revisão sistemática, revisão de escopo), estudos observacionais, protocolos, estudos de viabilidade e outros desenhos de estudo (por exemplo, resumos de conferências, teses, dissertações, comentários, cartas ao editor, estudos com animais e estudos não publicados como artigos de texto completo); (2) relatos de casos e séries de casos sem um grupo de controle; (3) não focassem na capacidade máxima de exercício; capacidade submáxima; sintomas (dispneia e fadiga) ou força muscular periférica (força de preensão manual); (4) focassem em abordagens farmacológicas, invasivas ou pós-cirúrgicas; ou (5) intervenções sem componente de exercício; (6) estudos que abordassem outras doenças relacionadas ao coronavírus (síndrome respiratória aguda grave [SARS] ou síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS]); e (7) programas com menos de 4 semanas de duração.

Todos os resultados da busca foram exportados para o Covidence para triagem por dois revisores (MRO; MH). Títulos e resumos de todos os registros foram triados independentemente. Registros não excluídos pelo título ou resumo foram examinados por leitura do texto completo. Desacordos durante a triagem foram resolvidos por consenso entre os revisores.

### **Desfechos**

Os desfechos primários foram: capacidade de exercício ( $VO_2$ máx ou  $VO_2$ pico, distância percorrida em metros no TC6, teste Shuttle e número de degraus no TD6). Os desfechos adicionais foram sintomas (dispneia e fadiga) e força muscular periférica (força de preensão manual) em quilogramas (Kg).

### **Extração de dados**

A extração de dados e avaliação da qualidade foram realizadas de forma independente por dois revisores (MRO; MH), e inconsistências foram resolvidas por consenso entre os revisores. Caso os dados não fossem relatados no estudo, os autores eram contatados para obter as informações necessárias para a extração de dados.

Os estudos elegíveis foram agrupados de acordo com a modalidade de entrega da reabilitação pulmonar: telerreabilitação (prestação de serviços de reabilitação por meio de redes de telecomunicações e Internet) e presencial (presença pessoal do fisioterapeuta ou profissional clínico que forneceu a reabilitação, incluindo programas hospitalares, ambulatoriais, domiciliares ou comunitários).

### **Avaliação do risco de viés**

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane (RoB-1). Dois revisores (MRO; MH) realizaram as avaliações de qualidade de forma independente para cada ensaio, com discordâncias resolvidas por meio de discussão e consulta a um terceiro revisor (AJ). O viés foi avaliado como julgamento (alto, baixo ou incerto) para elementos individuais dos cinco domínios (seleção, desempenho, desistência, relato e outros).<sup>29</sup> O risco global de viés foi determinado como: baixo (todos os domínios adequados), moderado (1 domínio inadequado ou 2 incertos) ou alto (>1 inadequado ou >2 incertos).

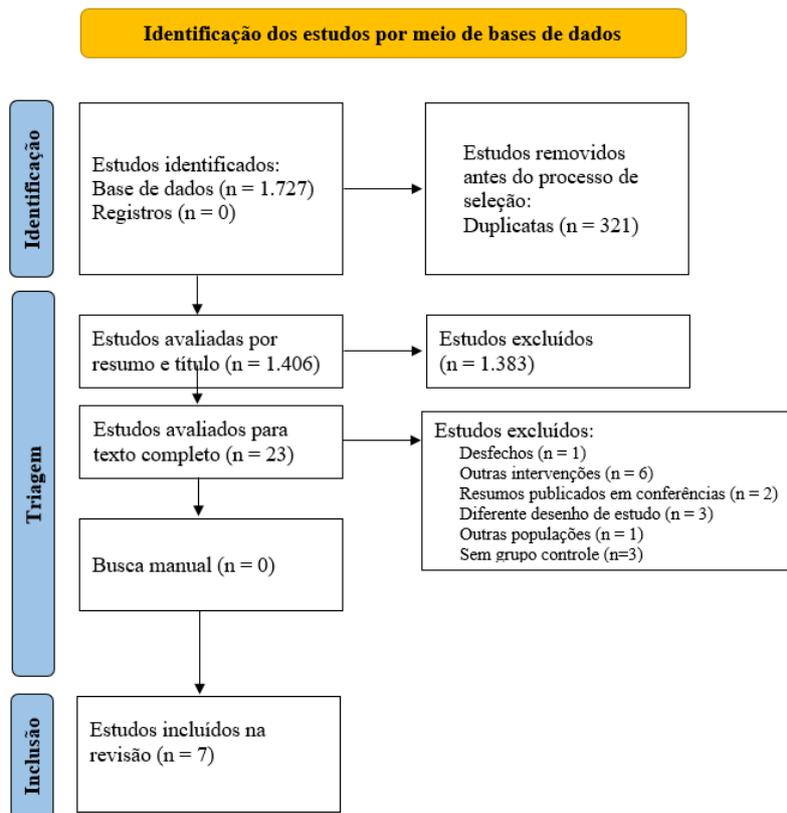
## **Análise estatística**

O RevMan versão 5.4 foi utilizado para realizar as meta-análises, quando os dados de desfecho estavam disponíveis em dois ou mais estudos que tinham intervenções e comparações suficientemente homogêneas. Os resultados dos estudos incluídos foram relatados como diferença média (MD) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e foram combinados estatisticamente usando um modelo de meta-análise de efeitos aleatórios. Quando os dados foram fornecidos como mediana e intervalo ou média e erro padrão (SE), foi realizada uma conversão para média e desvio padrão usando fórmulas estatísticas apropriadas.<sup>30,31</sup> Quando a meta-análise não foi apropriada, foi realizada uma síntese narrativa. A heterogeneidade estatística foi interpretada usando o valor  $I^2$  de acordo com as orientações do Cochrane.<sup>25</sup>

## **7.3 RESULTADOS**

### **Estudos incluídos**

A busca bibliográfica recuperou 1.406 artigos (após remoção de duplicatas), dos quais 1383 foram excluídos após triagem de título/resumo. Sete estudos que exploraram os efeitos da reabilitação pulmonar em pessoas com síndrome pós-COVID-19 atenderam aos critérios de inclusão (figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma do estudo

## Resumo dos principais resultados

A Tabela 1 apresenta informações descritivas dos sete ECRs incluídos na revisão sistemática. Os estudos foram realizados na China (1), Turquia (2), Espanha (1), Brasil (1), França (1) e nos Estados Unidos da América (EUA) (1). Houve 377 participantes (variação de 32 a 119 participantes em cada estudo), com 188 participantes randomizados para reabilitação pulmonar, onde todos os pacientes incluídos tiveram COVID-19. A idade dos participantes incluídos variou de 45 a 57 anos, com média de idade de 50 anos. Além disso, 187 (49%) dos participantes estudados eram do sexo feminino, com uma média de 3 meses após a COVID-19. Os principais sintomas citados pelos estudos foram dispneia, fadiga, mialgia e tosse. As comorbidades mais encontradas foram hipertensão, diabetes, obesidade, doença cardiovascular e pulmonar.

A reabilitação pulmonar presencial foi conduzida em dois estudos, compreendendo atendimento ambulatorial em um centro médico,<sup>32,33</sup> enquanto a telerreabilitação foi realizada em cinco estudos (Tabela 2).<sup>34-38</sup> Os modelos de telerreabilitação foram em casa sem supervisão<sup>36</sup> ou em casa com supervisão por teleconsulta.<sup>34,35,37,38</sup>

A duração da reabilitação pulmonar variou de cinco semanas a 12 semanas, e cada estudo utilizou um protocolo diferente para a reabilitação pulmonar. A frequência das intervenções variou de uma vez a cinco vezes por semana. O treinamento de resistência foi incluído em quatro estudos,<sup>33-36</sup> o treinamento aeróbico em todos os estudos<sup>32-38</sup> e exercícios respiratórios em dois estudos.<sup>37,38</sup> A progressão dos exercícios foi baseada na percepção de esforço percebido, escala de Borg e aumento da duração do exercício. O componente educacional foi citado em três estudos.<sup>34,35,38</sup> Os efeitos da reabilitação pulmonar na capacidade máxima de exercício foram explorados em um estudo,<sup>33</sup> na capacidade submáxima em três estudos,<sup>34,36,37</sup> na dispneia em seis estudos,<sup>32,33,35-38</sup> na fadiga em dois estudos<sup>33,38</sup> e na força muscular periférica em dois estudos.<sup>33,34</sup> Em geral, os grupos de controle dos estudos selecionados receberam instruções educacionais, repouso ou cuidados convencionais.

**Tabela 1.** Características dos estudos e participantes incluídos.

Características dos estudos				Características dos participantes				
Estudo e ano	País	Desenho do estudo	Amostra	Idade (anos) Média±DP	Sexo (feminino) N (%)	Hospitalizados N (%)	Comorbidades (N)	Sintomas (N)
Amaral et al. 2022	Brasil	ECR	32	52±10	17 (53%)	2 (6%)	Hipertensão (16) Obesidade (21) Diabetes (5) Doenças cardiovasc. (2) Dislipidemias (3) Doenças pulmonares (3)	NR
Capin et al. 2022	EUA	ECR	41	53±10	18 (44%)	9 (22%)	NR	NR
Jimeno-Almazán et al. 2022	Espanha	ECR	39	45±9	29 (74%)	NR	Hipertensão (1) Asma (5) Diabetes (1)	Fadiga (32) Dispneia (23) Mialgia (18) Febre (7) Dores de cabeça (17) Dores no peito (10) Tosse (6)
Li et al. 2021	China	ECR	119	50±10	66 (55%)	8 (6%)	Doenças cardiovasc. (9) Hipertensão (26) Diabetes (17) Obesidade (17)	Os pacientes com sintomas moderados de dispneia remanescente poderiam participar ativamente do programa.
Okan et al. 2022	Turquia	ECR	52	50±12	25 (47%)	5 (9%)	Hipertensão (10) Diabetes (7) DAC (6) Hipotireoidismo (3)	NR
Pehlivan et al. 2022	Turquia	ECR	34	47±14	9 (26%)	3 (9%)	NR	Tosse (21) Febre (19)

									Fraqueza muscular (22) Secreção (5) Mialgia (11)
Romanet et al. 2022	França	ECR	60	57±12	23 (38%)	53 (88%)	Diabetes (22) Doenças cardiovasc. (6) Doenças pulmonares (5) Câncer (3)		NR

---

Legenda: EUA: Estados Unidos da América; NR: Não reportado. ECR: Ensaio clínico randomizado; UTI: Unidade de terapia intensiva; DAC: Doença

**Tabela 2.** Resumo das intervenções e resultados dos estudos incluídos.

Estudo e ano	Reabilitação pulmonar				Grupo controle	Desfechos	
	Modalidade	Duração	Frequência (vezes por semana)	Progressão			
Amaral et al. 2022	Exercícios combinados tele supervisionados remotamente em casa	12 semanas	Treino resistido: 3x Treino aeróbico: 5x	A intensidade do exercício foi mantida entre 11 e 13 na RPE durante todo o acompanhamento, e os participantes podiam optar por realizar o exercício aeróbico em uma única sessão ou acumular em várias sessões	Os participantes receberam instruções de um pesquisador treinado sobre como realizar com segurança o exercício recomendado em casa	Instruções educacionais sobre saúde e exercícios (baseadas nas respostas dos autores)	Força de prensão manual TC6
Capin et al. 2022	Exercícios multicomponente a partir de telerreabilitação	12 semanas	1-3x	A progressão do exercício focou em aumentar a duração, aumentar o ritmo/intensidade, resistência e/ou o número de intervalos curtos	Os participantes receberam orientação sobre monitoramento dos sinais vitais, dosagem dos exercícios e outras considerações de segurança para a realização dos exercícios em casa	Material educativo e monitoramento de segurança, promoção de atividade física, higiene do sono e saúde cognitiva	mMRC
Jimeno-Almazán et al. 2022	Exercício multicomponente presencial e supervisionado	8 semanas	3x	No exercício resistido, a intensidade e o volume intra-série foram mantidos constantes ao longo do treinamento, enquanto um volume linear semanal foi variado.	NR	As diretrizes da OMS	mMRC Escala de Severidade de Fadiga VO <sub>2</sub> max Força de prensão manual
Li et al. 2021	Exercícios de expansão torácica e respiração, exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular dos membros inferiores	6 semanas	3-4x	O exercício aeróbico foi baseado na reserva de frequência cardíaca determinada pela fórmula de Karvonen	NR	Instruções educativas breves no início do programa	TC6; mMRC;

Okan et al. 2022	Telerreabilitação com exercícios respiratórios e aeróbicos	5 semanas	Exercícios respiratórios: 3x Exercícios aeróbicos: 5x	A duração da caminhada começou com 20 minutos e progrediu para 30 minutos	NR	Folheto explicativo sobre exercícios de respiração	TC6; mMRC;
Pehlivan et al. 2022	Telerreabilitação com exercícios respiratórios e aeróbicos	6 semanas	3x	A intensidade do exercício foi determinada questionando a escala de esforço percebido de Borg	O programa incluía educação para o paciente (sem especificações)	Uma sessão de treinamento de exercícios com exercícios semelhantes ao grupo intervenção via smartphone	mMRC; Escala de Severidade de Fadiga;
Romanet et al. 2022	Treinamento de endurance presencial	10 semanas	2x	O treinamento de endurance foi planejado de acordo com as diretrizes da ATS/ERS	NR	A prescrição foi feita considerando as diretrizes atuais para COVID-19.	mMRC; Perfil multidimensional da dispneia;

Legenda: NR: Não reportado; TC6: teste de caminhada de seis minutos; FSS: Escala de Severidade de Fadiga; mMRC: Escala de Dispneia do Conselho de Pesquisa Médica Modificada; VO<sub>2</sub>max: consumo máximo de oxigênio; OMS: Organização Mundial da Saúde; RPE: Escala de Percepção de Esforço; ATS/ERS: Sociedade Torácica Americana/Sociedade Respiratória Europeia.

### Risco de viés nos estudos incluídos

O resumo e o gráfico do risco de viés estão apresentados na Figura 2. Conforme avaliado pela ferramenta de Cochrane Collaboration para ECRs (RoB-1), dois estudos<sup>34,37</sup> foram avaliados como alto risco de viés e cinco estudos<sup>32,33,35,36,38</sup> avaliados como risco moderado. A geração de sequência aleatória, ocultação de alocação e outros vieses foram os itens mais frequentemente avaliados como baixo risco de viés, particularmente em dois estudos.<sup>32,33</sup>

	Amaral et al. 2022	Capin et al. 2022	Jimeno-Almazán et al. 2022	Li et al. 2021	Okan et al. 2022	Pehlivan et al. 2022	Romanet et al. 2022
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	?	+	+	+	+	+	+
Ocultação de alocação (viés de seleção)	?	+	+	+	+	+	+
Cegamento de participantes e pessoal (viés de desempenho)	?	-	?	-	-	-	?
Cegamento na avaliação dos resultados (viés de detecção)	+	+	?	+	?	+	+
Dados de desfecho incompletos (viés de evasão)	+	+	+	+	+	+	-
Relato seletivo (viés de relato)	+	+	+	+	+	+	-
Outros vieses	+	+	+	+	+	+	+

**Figura 2.** Resumo do risco de viés.

### Efeitos da reabilitação pulmonar em comparação com o tratamento usual

No desfecho primário de capacidade de exercício, a metanálise de três estudos<sup>34,36,37</sup> mostrou um aumento na distância percorrida (em metros) durante o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) a favor da reabilitação pulmonar (Diferença Média [DM]: 60,56 metros, intervalo de confiança [IC] de 95%: 40,75 a 80,36) (Figura 3A). A heterogeneidade entre os estudos foi classificada como não importante ( $I^2=0\%$ ) para esses desfechos. Tanto o efeito médio quanto o limite inferior do intervalo de confiança excedem a diferença clínica minimamente relevante (minimal clinically important difference - MCID) para distância do teste de caminhada de 6 minutos de 30 metros.<sup>39,40</sup> A capacidade máxima de exercício foi relatada em um estudo em que Jimeno-Almazán et al.<sup>33</sup> observaram um aumento no  $VO_{2max}$  após a reabilitação pulmonar em comparação com o controle ( $38,9\pm 10,8\text{ml/kg/min}$  vs.

36,1±9,5ml/kg/min respectivamente,  $p=0,03$ ). A diferença média excedeu a MCID de 1,5 ml/kg/min.<sup>41</sup>

Melhorias na força muscular periférica medida pelo dinamômetro manual<sup>33,34</sup> apresentaram uma tendência a favorecer a reabilitação pulmonar em relação ao controle, mas não alcançaram significância estatística (DM: 3,03 kg, IC95%: -1,89 a 7,96) (Figura 3B). A heterogeneidade entre os estudos foi classificada como não importante ( $I^2=0\%$ ) para esses desfechos.

Da mesma forma, tendências na melhoria na dispneia medida pela Escala de Dispneia do Conselho de Pesquisa Médica Modificada (mMRC)<sup>32,33,35,37,38</sup> favoreceram a reabilitação pulmonar, mas não alcançaram significância estatística (DM: -0,57, IC95%: -1,32 a 0,17) e houve uma heterogeneidade substancial (Figura 3C,  $I^2=95\%$ ). Para o mMRC, pesquisas anteriores sugerem que 1 ponto é equivalente à MCID.<sup>42</sup>

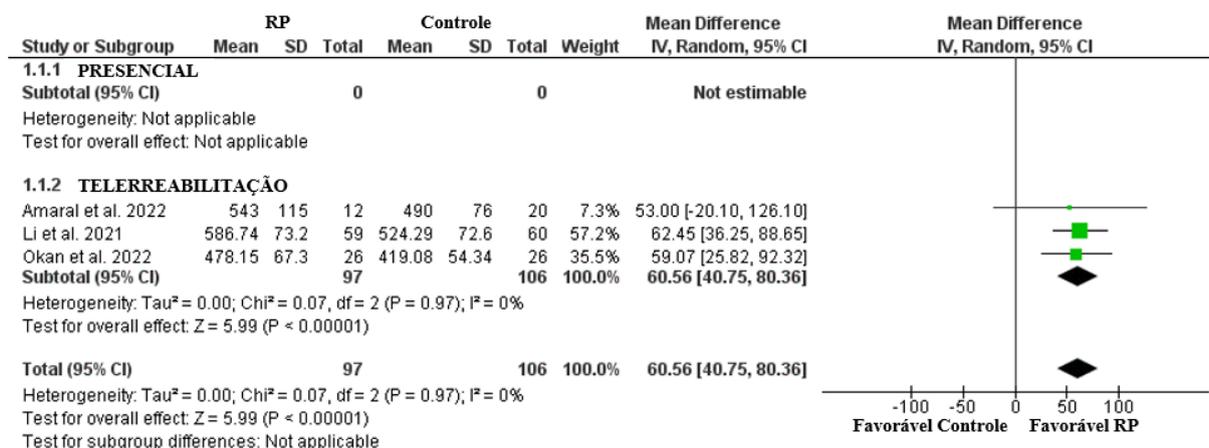
A metanálise de dois ensaios<sup>33,38</sup> demonstrou uma redução na fadiga ao utilizar a Escala de Severidade da Fadiga (FFS) após a reabilitação pulmonar (DM: -0,90 pontos, IC95%: -1,49 a -0,31) (Figura 3D). A heterogeneidade entre os estudos foi classificada como não importante ( $I^2=0\%$ ) para esse desfecho. A diferença média excedeu a MCID para FSS de 0,45.<sup>43</sup>

### **Comparação entre Reabilitação Presencial e Telerreabilitação**

A análise de subgrupo pré-especificada com base no tipo de reabilitação pulmonar não revelou diferenças significativas entre Telerreabilitação e Reabilitação Presencial em relação à força muscular periférica ( $p=0,42$ , Telerreabilitação  $n=32$ , Reabilitação Presencial  $n=39$ , Figura 3B),<sup>33,34</sup> dispneia ( $p=0,83$ , Telerreabilitação  $n=126$ , Reabilitação Presencial  $n=99$ , Figura 3C)<sup>32,33,35,37,38</sup> e fadiga ( $p=0,34$ , Telerreabilitação  $n=34$ , Reabilitação Presencial  $n=39$ , Figura 3D).<sup>33,38</sup> Além disso, as análises de subgrupo para dispneia não apresentaram heterogeneidade para reabilitação pulmonar presencial ( $I^2=0\%$ ), no entanto, a telerreabilitação demonstrou uma heterogeneidade substancial para esse desfecho ( $I^2=97\%$ ). Para o desfecho de capacidade de exercício (Figura 3A), não houveram estudos suficientes disponíveis para fazer uma comparação.

Amaral et al.,<sup>34</sup> Capin et al.,<sup>35</sup> Li et al.,<sup>36</sup> Okan et al.,<sup>37</sup> e Pehlivan et al.<sup>38</sup> forneceram intervenções de telerreabilitação. Os autores usaram aplicativos móveis (por exemplo, WhatsApp™, WhatsApp LLC; Meta Incorporation, Menlo Park) para fornecer sessões instrucionais, e vídeos sobre como realizar corretamente cada exercício também estavam disponíveis na plataforma do YouTube. Todos os participantes foram contatados

individualmente por ligação telefônica ou mensagens, de acordo com a preferência dos participantes, e incentivos verbais e orientações (se necessário) também foram realizados durante o contato semanal via telefone. Durante cada sessão de telerreabilitação, os participantes receberam instruções de um pesquisador treinado sobre como realizar com segurança o exercício recomendado em casa e durante a sessão. Eles foram familiarizados com cada exercício com materiais suplementares contendo cartões de exercícios, com ilustrações e instruções sobre como realizar cada exercício adequadamente, como atender à carga de trabalho adequada e como progredir com a carga de trabalho ao longo do acompanhamento. Os pesquisadores completaram uma lista de verificação de segurança sistemática que incluía avaliação de sinais vitais (pressão arterial, saturação de oxigênio e frequência cardíaca) e eventos adversos. Apenas Li et al.<sup>36</sup> realizaram um programa de exercícios domiciliares não supervisionado por meio de um aplicativo de smartphone chamado RehabApp e monitorado com um dispositivo de telemetria de frequência cardíaca usado no peito. As teleconsultas com terapeutas foram realizadas uma vez por semana.



**Figura 3A.**

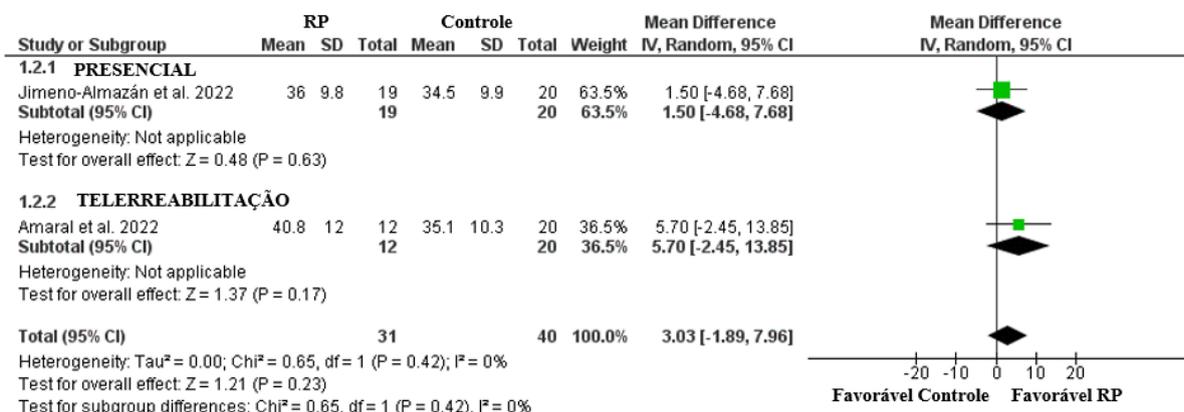


Figura 3B.

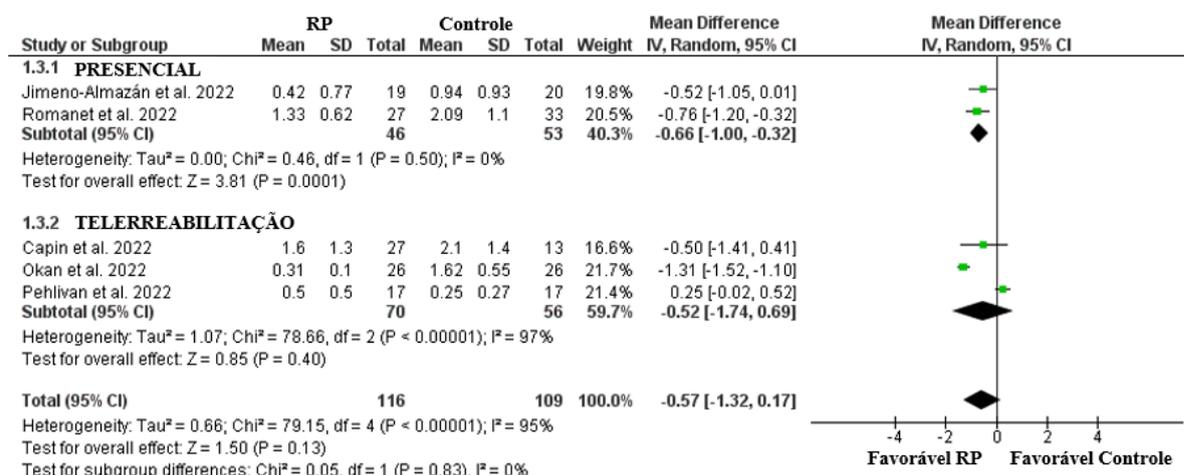


Figura 3C.

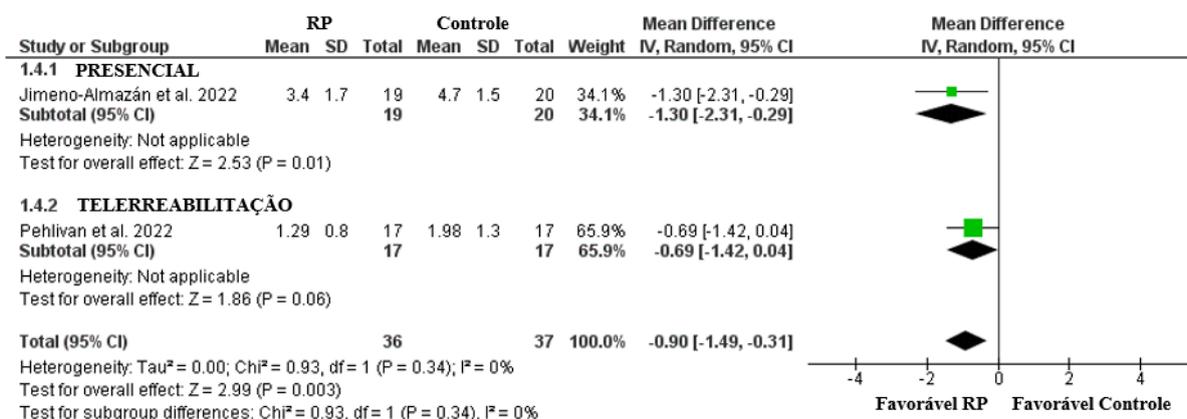


Figura 3D.

**Figura 3.** Metanálises para os efeitos da reabilitação pulmonar vs. controle em (A) TC6, (B) Handgrip, (C) mMRC, (D) FSS. Análise de subgrupo para programas presenciais ou de telerreabilitação.

Abreviações: RP: Reabilitação Pulmonar; TC6: Teste de Caminhada de Seis Minutos; mMRC: Escala de Dispneia Modificada do Medical Research Council; FSS: Escala de Severidade de Fadiga; 95% CI: Intervalo de Confiança de 95%; SD: Desvio Padrão.

### Comparação entre 4-8 semanas e >8 semanas

A análise de subgrupo pré-especificada baseada na duração da PR não revelou diferenças significativas entre 4-8 semanas e >8 semanas em relação à capacidade de exercício ( $p=0,83$ , 4-8 semanas  $n=171$ , >8 semanas  $n=32$ , Figura 4A),<sup>34,36,37</sup> força muscular periférica ( $p=0,42$ , 4-8 semanas  $n=39$ , >8 semanas  $n=32$ , Figura 4B),<sup>33,34</sup> e dispneia ( $p=0,76$ , 4-8 semanas  $n=125$ , >8 semanas  $n=100$ , Figura 4C).<sup>32,33,35,37,38</sup> Para fadiga, não havia estudos suficientes para fazer uma comparação. A duração da PR variou entre 5 semanas,<sup>37</sup> 6 semanas,<sup>36,38</sup> 8 semanas,<sup>33</sup> 10 semanas<sup>32</sup> e 12 semanas.<sup>34,35</sup>

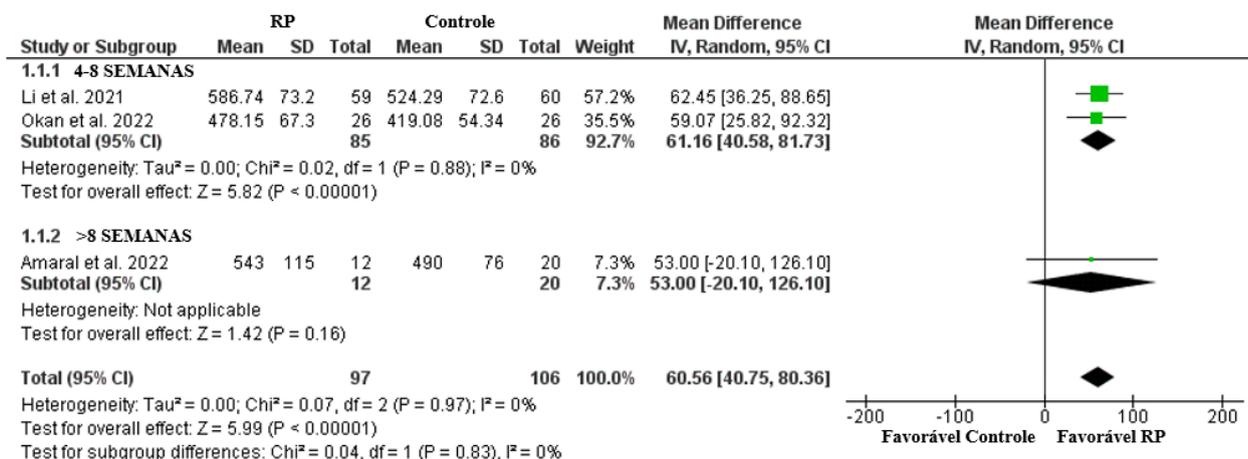


Figura 4A.

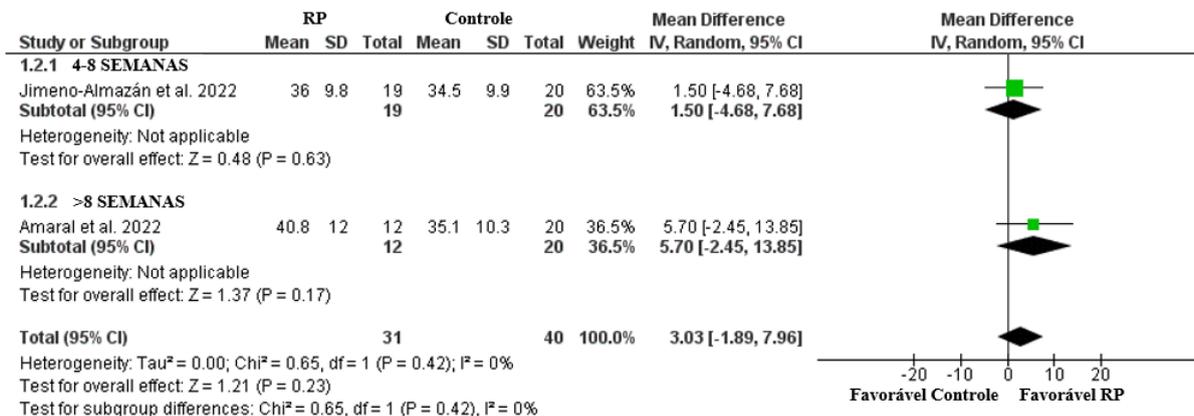
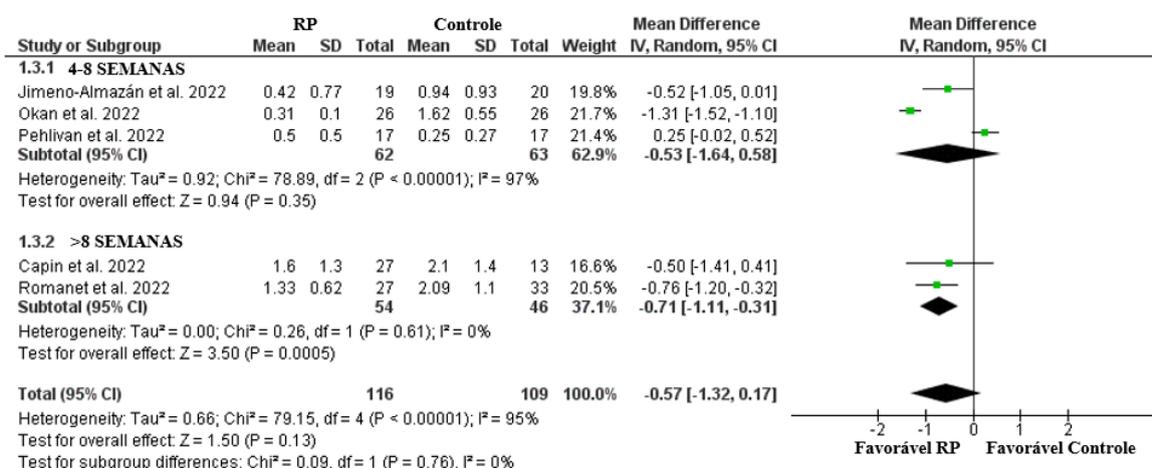


Figura 4B.



**Figura 4C.**

**Figura 4.** Metanálises para os estudos incluídos combinados usando um modelo de efeitos aleatórios com o uso da diferença média para avaliar o (A) TC6, (B) Handgrip e (C) mMRC imediatamente após a intervenção (comparação entre PR e intervenções de controle), para comparar o número de semanas.

Abreviações: RP: Reabilitação pulmonar; TC6: Teste de caminhada de seis minutos; mMRC: Escala de Dispneia Modificada do Medical Research Council; FSS: Escala de Severidade de Fadiga; 95% CI: Intervalo de confiança de 95%; SD: Desvio padrão.

## 7.4 DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática sintetizou evidências revisadas por pares de sete ensaios controlados randomizados que examinaram os efeitos da reabilitação pulmonar em pacientes com sintomas da síndrome pós-COVID-19. Comparada ao cuidado usual, a reabilitação pulmonar resultou em aumentos significativos e clinicamente relevantes na capacidade de exercício (medida pelo TC6) e reduções na fadiga (medida pelo FSS). No entanto, a reabilitação pulmonar não alcançou significância estatística ou importância clínica na dispneia (medida pelo mMRC) e na força muscular periférica (medida pela dinamometria manual). A telerreabilitação foi tão eficaz quanto os programas de reabilitação presencial, e a duração de 4-8 semanas apresentou resultados semelhantes aos programas com mais de 8 semanas.

Os resultados desta revisão sistemática indicam que, em comparação ao cuidado usual, a reabilitação pulmonar resulta em melhora do TC6 com aumento médio de 60,56 metros na distância percorrida.<sup>39,40</sup> Revisões sistemáticas anteriores<sup>44,45</sup> da reabilitação pulmonar em populações com doenças pulmonares crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença pulmonar intersticial (DPI), relataram diferenças médias de 43,93 metros e

40,07 metros, respectivamente. O efeito médio e o limite inferior do efeito da reabilitação pulmonar nas evidências atuais superam o MCID para o TC6 de 30 metros para pessoas com DPOC e DPI, conforme relatado por Holland et al.<sup>46</sup> e Harari et al.<sup>47</sup> É crucial observar que, ao contrário dos pacientes com DPOC e DPI, muitos dos indivíduos afetados pela pós-COVID-19 podem não ter tido limitações funcionais antes da COVID-19.<sup>48</sup> Existe uma necessidade crítica de estudos para identificar o MCID dentro dessa população específica. Nossos resultados também estão alinhados com estudos atuais sobre COVID-19, como Reina-Gutiérrez et al.,<sup>49</sup> que forneceram uma síntese de evidências apoiando a eficácia da reabilitação pulmonar na melhora da capacidade de exercício. Fugazzaro et al.<sup>50</sup> relataram que a reabilitação pareceu melhorar a capacidade de caminhada e o desempenho no teste sentar e levantar em pacientes com síndrome pós-COVID-19. Chen et al.<sup>51</sup> descobriram que a reabilitação pulmonar pode melhorar a capacidade de exercício com importância clínica para pacientes pós-COVID-19. Finalmente, Ahmed et al.<sup>5</sup> indicaram que o programa de reabilitação pulmonar é superior a nenhuma intervenção na melhoria da capacidade de exercício e fadiga em pacientes com COVID-19.

Em relação à fadiga, o efeito médio da reabilitação pulmonar na fadiga (MD: -0,90) foi clinicamente significativo (MCID para FSS: 0,45 pontos).<sup>43</sup> Apesar das evidências disponíveis indicarem que a reabilitação pulmonar é capaz de reduzir a fadiga em uma população pós-COVID-19, é necessária cautela ao recomendar a terapia de exercício na reabilitação pulmonar para pacientes que estão vivenciando a fadiga. Assim como em outras populações, como indivíduos com síndrome da fadiga crônica, o exercício deve ser prescrito com cuidado para prevenir o risco de mal-estar pós-exercício e possíveis consequências adversas.<sup>52</sup> Bansal et al.<sup>53</sup> citaram que pacientes em recuperação da COVID-19 que continuam a ser afetados por sintomas debilitantes, como fadiga, provavelmente precisarão de suporte a longo prazo por meio de programas de reabilitação cardiopulmonar e psicológica individualmente adaptados.<sup>53</sup> Portanto, os clínicos precisam estar cientes das prováveis complicações de longo prazo da pós-COVID-19 e que os diagnósticos exigem caracterização clínica cuidadosa, investigações protocolizadas e amplas avaliações biopsicossociais para ajudar a identificar quaisquer sintomas ocultos que exijam cuidados adicionais para evitar problemas durante a reabilitação com essa população.<sup>54</sup>

É importante enfatizar que, embora tenhamos observado redução na dispneia na metanálise após a reabilitação pulmonar, essa redução não foi estatisticamente significativa. A principal razão para isso poderia ser atribuída aos valores basais baixos relatados na escala mMRC, o que implica que eles experimentaram falta mínima de ar durante atividades, e pode ter havido um efeito de limite na redução dos escores do mMRC. Resultados semelhantes foram

relatados na revisão de Reina-Gutiérrez et al.,<sup>49</sup> onde os autores não observaram diferença para dispneia (Estimativas de tamanho do efeito agrupado: 0,39; IC 95%: -0,08, 0,87) e sugeriram que a falta de homogeneidade entre os estudos pode ser devido a variações nas ferramentas de avaliação usadas e à responsividade limitada de certas ferramentas de avaliação para esse resultado específico. Além disso, a revisão atual não revelou diferença significativa na força muscular periférica após a reabilitação pulmonar, em que mudanças clinicamente importantes requerem aumento de 5,0 a 6,5 kg na força de prensão.<sup>43,55</sup> Nossos resultados podem ser explicados pelo fato de que a força muscular periférica não foi responsiva ao tratamento porque uma parte significativa da reabilitação pulmonar foi baseada em exercícios aeróbicos, em vez de treinamento de força.

Os modelos de telerreabilitação tiveram uma rápida adoção durante a pandemia de COVID-19, para abordar questões de controle de infecções e proteger pacientes vulneráveis contra infecções.<sup>56</sup> Com o status emergente da telerreabilitação, é imperativo reconhecer que os recursos empregados para oferecer telerreabilitação têm diferido amplamente entre os estudos na literatura e modelos ideias ainda não foram estabelecidos. No entanto, a telerreabilitação tem o potencial de superar as barreiras conhecidas para a participação na reabilitação pulmonar, representando uma alternativa de tratamento relevante e complementar em todas as doenças respiratórias crônicas, especialmente para pessoas onde a distância de viagem é uma barreira. As evidências disponíveis em outras doenças respiratórias crônicas (por exemplo, DPOC) sugerem que a telerreabilitação pode fornecer resultados comparáveis à reabilitação pulmonar presencial.<sup>57-59</sup> Ao comparar diferentes modelos de entrega de reabilitação pulmonar (presencial vs. telerreabilitação), não encontramos diferenças significativas, independentemente do desfecho. Desenvolver programas de telerreabilitação seguros, viáveis e eficazes como alternativas à reabilitação padrão para populações clinicamente complexas, como pacientes com doenças respiratórias crônicas, poderia transformar a forma como a reabilitação e os cuidados pós-hospitalares são oferecidos.<sup>58</sup> Os estudos incluídos nesta revisão sistemática mantiveram fidelidade aos componentes-chave da reabilitação pulmonar nas intervenções de telerreabilitação, mesmo usando abordagens diferentes, como: modelos tele supervisionados em casa<sup>34,35,37,38</sup> e modelos não supervisionados em casa.<sup>36</sup> Por exemplo, Pehlivan et al.<sup>38</sup> mostraram que um programa de exercícios de telerreabilitação realizado por videoconferência ao vivo, sem a necessidade de equipamentos especiais, levou a melhora nos sintomas e no desempenho físico em pacientes com síndrome pós-COVID-19. Enquanto Li et al.<sup>36</sup> realizaram um programa de exercícios não supervisionados em casa por meio de um aplicativo de smartphone para capacidade de exercício, força muscular dos membros inferiores,

função pulmonar, qualidade de vida relacionada à saúde e dispneia. Estudos futuros devem considerar ensaios comparativos diretos para fornecer insights adicionais sobre a entrega ideal da reabilitação pulmonar nesse cenário.

Em relação à duração da reabilitação pulmonar, a declaração da ATS e ERS sobre reabilitação pulmonar sugere que um programa de 8 semanas, com uma frequência de pelo menos duas vezes por semana, é necessário para obter um efeito no desempenho do exercício e na qualidade de vida, e programas mais longos podem produzir maiores ganhos.<sup>28</sup> Houve uma variedade de durações de estudo nesta revisão, com a mais curta sendo de 5 semanas e a mais longa de 12 semanas. Os resultados desta revisão sistemática não demonstraram diferenças significativas entre programas de 4-8 semanas e aqueles com mais de 8 semanas. Os participantes nos estudos incluídos estavam se recuperando da COVID-19 e podem não ter tido limitações de exercício preexistentes e duradouras, como visto em pacientes com doença respiratória crônica, então é possível que uma duração mais curta de reabilitação pulmonar (pelo menos quatro semanas)<sup>44</sup> seja suficiente neste grupo de pacientes. No entanto, mais estudos são necessários para entender completamente a extensão dos benefícios trazidos pela reabilitação pulmonar nos resultados avaliados.

### **Destaques e limitações**

Esta revisão sistemática apresenta destaques a serem apresentados. Primeiramente, incluiu apenas artigos nos quais a reabilitação pulmonar foi conduzida de acordo com as diretrizes da ATS/ERS. Em segundo lugar, aplicou uma metodologia rigorosa, incluindo uma pesquisa bibliográfica abrangente, um processo de triagem independente e um padrão de acordo com recomendações internacionais.<sup>26</sup> Terceiro, esta revisão sistemática se diferencia de revisões sistemáticas recentes<sup>50,60-62</sup> ao apresentar evidências sobre os efeitos da reabilitação pulmonar na síndrome pós-COVID-19 com uma comparação entre diferentes modelos de entrega de reabilitação pulmonar (telerreabilitação e presencial) e duração do programa.

Existem limitações que valem a pena mencionar. Primeiro, a força de nossas conclusões é limitada pelo pequeno número de estudos incluídos. Em segundo lugar, houve heterogeneidade entre os estudos incluídos em relação à duração e intensidades da reabilitação pulmonar, frequência de sessões, idade dos participantes, comorbidades, e os estudos não mostraram o nível de gravidade da doença basal. Terceiro, nesta revisão, fizemos uma comparação entre subgrupos de estudos de acordo com suas intervenções. Essas comparações são limitadas por serem observacionais. Precisamos de ensaios comparativos diretos comparando reabilitação pulmonar presencial com telerreabilitação ou diferentes durações da

reabilitação pulmonar (ou seja, pacientes são randomizados para diferentes modalidades ou durações de reabilitação pulmonar). Esses estudos fornecerão uma resposta mais robusta sobre se diferentes modalidades ou durações de reabilitação pulmonar em pacientes pós-COVID-19 apresentam resultados comparáveis. Dessa forma, estudos com baixo risco de viés são desejados para essa população, com maior qualidade metodológica (por exemplo, relato seletivo, falta de clareza na ocultação da avaliação do desfecho) e tamanhos de amostra maiores. Por fim, embora o tamanho da amostra em alguns dos estudos fosse pequeno, o limite inferior do intervalo de confiança para a distância percorrida no teste de 6 minutos e na FSS é maior do que o MCID relatado em outras populações. Portanto, embora haja alguma incerteza sobre a magnitude do efeito, podemos ter confiança de que o efeito provavelmente é clinicamente significativo.

### **Implicações para pesquisa e prática clínica**

Com base nos resultados de nossa revisão sistemática e metanálise, podemos oferecer resultados valiosos sobre os benefícios da reabilitação pulmonar na capacidade de exercício e na fadiga, ajudando esses pacientes em suas vidas, reduzindo seus sintomas e limitações físicas. Além disso, nossas descobertas podem orientar fisioterapeutas e outros profissionais de saúde envolvidos na administração de reabilitação pulmonar a pacientes com síndrome pós-COVID-19, orientando a duração ideal do programa e identificando a modalidade mais eficaz de reabilitação pulmonar para alcançar resultados positivos. Destacando assim a importância de quaisquer intervenções que atendam à definição de reabilitação pulmonar ou, melhor dizendo, aos componentes essenciais de avaliação e treinamento de exercícios.

As evidências de pesquisa estão apenas começando a surgir em relação aos sintomas e suas consequências em pacientes pós-COVID-19. Embora não tenhamos encontrado diferenças na dispneia (mMRC) e na força muscular periférica (força de prensão) nesta população, sugerimos medidas mais adequadas para esses resultados e a avaliação de outros sintomas, como comprometimento cognitivo, humor e estresse, porque esses sintomas são comuns em pacientes com síndrome pós-COVID-19. A avaliação padronizada é necessária para entender melhor os efeitos da reabilitação pulmonar em cada um dos resultados em pacientes que precisam urgentemente dela. Além disso, mais ensaios clínicos randomizados devem procurar determinar a influência da gravidade da COVID-19 (por exemplo, pacientes hospitalizados e não hospitalizados) e do status de vacinação.

## 7.5 CONCLUSÃO

A reabilitação pulmonar melhora a capacidade de exercício e reduz a fadiga em pacientes com síndrome pós-COVID-19 quando comparada a grupos de controle. Observaram-se melhorias semelhantes ao comparar os modos de entrega da reabilitação pulmonar (telerreabilitação versus presencial) e ao comparar a duração da reabilitação pulmonar em semanas (4-8 semanas e >8 semanas). No entanto, são necessários mais estudos comparativos diretos entre modos de entrega e durações da reabilitação pulmonar para confirmar a equivalência, pois os dados foram limitados e baseados em análises de subgrupos. Esta revisão sistemática fornece evidências dos benefícios da reabilitação pulmonar no pós-COVID-19, mas mais pesquisas são essenciais para determinar os componentes e a entrega ótimos da reabilitação pulmonar nesse contexto.

### **Agradecimento ao financiamento**

Este estudo é apoiado por uma bolsa de pesquisa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES - 001) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

**Número de registro PROSPERO:** CRD42022310788.

### **Autor correspondente**

Murilo Rezende Oliveira, Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Universidade Federal de São Carlos - Brasil e Grupo de Pesquisa Respiratória, Universidade Monash - Austrália.  
Endereço: Rod. Washington Luiz, s/n - Monjolinho, São Carlos - SP, 13565-905, Brasil;  
Telefone: (+61) 0401650109. Email: murilorezendeoliveira@hotmail.com

### **Conflito de interesse**

Nenhum potencial conflito de interesse foi relatado pelos autores.

## 7.6 REFERÊNCIAS

1. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2021;92(June):55–70.
2. Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature.* 2020;585(7825):339–41.
3. Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ.* 2020;370:9–10.
4. Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Yang Z, Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Biomedicines.* 2021;9(8):1–15.
5. Ahmed I, Mustafaoglu R, Yeldan I, Yasaci Z, Erhan B. Effect of Pulmonary Rehabilitation Approaches on Dyspnea, Exercise Capacity, Fatigue, Lung Functions, and Quality of Life in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil [Internet].* 2022;103(10):2051–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.06.007>
6. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:1–18.
7. Debeaumont D, Boujibar F, Ferrand-Devouge E, Artaud-Macari E, Tamion F, Gravier FE, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing to Assess Persistent Symptoms at 6 Months in People With COVID-19 Who Survived Hospitalization: A Pilot Study. *Phys Ther.* 2021;101(6):1–9.
8. Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Front Psychiatry.* 2022;13.
9. Laviolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: A multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1750–62.
10. Nagata H, Miura K, Tanaka S, Kadota A, Hayakawa T, Kondo K, et al. Relationship of Higher-level Functional Capacity With Long-term Mortality in Japanese Older People: NIPPON DATA90. *J Epidemiol [Internet].* 2023 Mar 5;33(3):JE20210077. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/33/3/33\\_JE20210077/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/33/3/33_JE20210077/_article)
11. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med [Internet].* 2002 Mar 14;346(11):793–801. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/33/3/33\\_JE20210077/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/33/3/33_JE20210077/_article)
12. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, Blyuss O, et al. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalised adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: StopCOVID cohort study. *medRxiv.* 2021;
13. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, Jesudason EC, Olliaro P, Lim WS, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort

- study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Heal - Eur* [Internet]. 2021;8:100186. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100186>
14. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci.* 2022;18(12):4768–80.
  15. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8).
  16. Pan American health organization, World health organization. Rehabilitation considerations during the COVID-19 outbreak. 2020;10(1):1–22.
  17. Zhao HM, Xie YX, Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(13):1595–602.
  18. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- And American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>
  19. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, Schneeberger T, Nell C, Stenzel N, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res* [Internet]. 2021;7(2):00108–2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00108-2021>
  20. Zampogna E, Paneroni M, Belli S, Aliani M, Gandolfo A, Visca D, et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients Recovering from COVID-19. *Respiration.* 2021;100(5):416–22.
  21. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2020;39:101166. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>
  22. Al Chikhanie Y, Veale D, Schoeffler M, Pépin JL, Verges S, Hérengrt F. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;287(January):2020–2.
  23. Hayden MC, Limbach M, Schuler M, Merkl S, Schwarzl G, Jakab K, et al. Effectiveness of a three-week inpatient pulmonary rehabilitation program for patients after covid-19: A prospective observational study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(17).
  24. Li M, Zhou C, Jiang J, You H, Liu C, Shen P, et al. Investigations on the Respiratory Function in COVID-19 Patients: A Prospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2021;2021.
  25. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2022.
  26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The

- PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
27. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1390–413.
  28. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1373–86.
  29. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(7829):1–9.
  30. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14(1).
  31. Drahota ABE. RevMan Calculator [Internet]. Cochrane Training. Available from: <https://training.cochrane.org/resource/revman-calculator>
  32. Romanet C, Wormser J, Fels A, Lucas P, Prudat C, Sacco E, et al. Effectiveness of endurance training rehabilitation after hospitalisation in intensive care for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome on dyspnoea (RECOVER): a randomised controlled, open-label multicentre trial. *medRxiv* [Internet]. 2022;2022.08.29.22279327. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/08/30/2022.08.29.22279327.abstract>
  33. Jimeno-Almazán A, Franco-López F, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Sánchez-Agar JA, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sport*. 2022;(September):1791–801.
  34. Teixeira Do Amaral V, Viana AA, Heubel AD, Linares SN, Martinelli B, Witzler PHC, et al. Cardiovascular, Respiratory, and Functional Effects of Home-Based Exercise Training after COVID-19 Hospitalization. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;54(11):1795–803.
  35. Capin JJ, Jolley SE, Morrow M, Connors M, Hare K, Mawhinney S, et al. Safety, feasibility and initial efficacy of an app-facilitated telerehabilitation (AFTER) programme for COVID-19 survivors: A pilot randomised study. *BMJ Open*. 2022;12(7):1–11.
  36. Li J, Xia W, Zhan C, Liu S, Yin Z, Wang J, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): A randomised controlled trial. *Thorax*. 2022;77(7):697–706.
  37. Okan F, Okan S, Duran Yücesoy F. Evaluating the Efficiency of Breathing Exercises via Telemedicine in Post-Covid-19 Patients: Randomized Controlled Study. *Clin Nurs Res*. 2022;31(5):771–81.

38. Pehlivan E, Palalı İ, Atan S, Turan D, Çınarka H, Çetinkaya E. The effectiveness of POST-DISCHARGE telerehabilitation practices in COVID-19 patients: Tele-COVID study-randomized controlled trial. *Ann Thorac Med* [Internet]. 2022;17(2):110. Available from: <http://www.thoracicmedicine.org/text.asp?2022/17/2/110/343444>
39. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: Measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447–78.
40. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2017;23(2):377–81.
41. Wilkinson TJ, Watson EL, Xenophontos S, Gould DW, Smith AC. The “minimum Clinically Important Difference” in Frequently Reported Objective Physical Function Tests after a 12-Week Renal Rehabilitation Exercise Intervention in Nondialysis Chronic Kidney Disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019;98(6):431–7.
42. Ekström M, Johnson MJ, Huang C, Currow DC. Minimal clinically important differences in average, best, worst and current intensity and unpleasantness of chronic breathlessness. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02202-2019>
43. Bohannon, Richard W. Minimal clinically important difference for grip strength : a systematic review. *J Phys Ther Sci*. 2019;31(1):75–8.
44. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Feb 24;2015(4):385–97. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003793.pub3>
45. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(1).
46. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428–46.
47. Harari S, Wells AU, Wuyts WA, Nathan SD, Kirchgaessler KU, Bengus M, et al. The 6-min walk test as a primary end-point in interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2022;31(165). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0087-2022>
48. Mazer B, Ehrmann Feldman D. Functional Limitations in Individuals With Long COVID. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2023 Sep;104(9):1378–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999323001624>
49. Reina-Gutiérrez S, Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Núñez de Arenas-Arroyo S, Fernández-Rodríguez R, Pozuelo-Carrascosa DP. Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease, Including Coronavirus Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(10):1989–

- 1997.e3.
50. Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O, Kaleci S, Croci S, Massari M, et al. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):1–24.
  51. Chen H, Shi H, Liu X, Sun T, Wu J, Liu Z. Effect of Pulmonary Rehabilitation for Patients With Post-COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2022;9(February):1–12.
  52. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10).
  53. Bansal R, Gubbi S, Koch CA. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: An endocrine perspective. *J Clin Transl Endocrinol [Internet]*. 2022;27(November 2021):100284. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100284>
  54. Sandler CX, Wyller VBB, Moss-Morris R, Buchwald D, Crawley E, Hautvast J, et al. Long COVID and post-infective fatigue syndrome: A review. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(10):1–7.
  55. de Vet HC, Terwee CB, Ostelo RW, Beckerman H, Knol DL, Bouter LM. Minimal changes in health status questionnaires: Distinction between minimally detectable change and minimally important change. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4(Mic):3–7.
  56. Tsai LLY, McNamara RJ, Moddel C, Alison JA, McKenzie DK, McKeough ZJ. Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: The randomized controlled TeleR Study. *Respirology*. 2017;22(4):699–707.
  57. Holland AE, Singh SJ, Casaburi R, Clini E, Cox NS, Galwicki M, et al. Defining modern pulmonary rehabilitation: An official American thoracic society workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):E12–29.
  58. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, McDonald CF, Hill CJ, Zanaboni P, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(1).
  59. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, Jenkins AR, Cox NS, Bauldoff G, et al. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):e7–26.
  60. Dillen H, Bekkering G, Gijssbers S, Vande Weygaerde Y, Van Herck M, Haesevoets S, et al. Clinical effectiveness of rehabilitation in ambulatory care for patients with persisting symptoms after COVID-19: a systematic review. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2023;23(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08374-x>
  61. Pouliopoulou D V., Macdermid JC, Saunders E, Peters S, Brunton L, Miller E, et al. Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition. *JAMA Netw Open [Internet]*. 2023 Sep 19;6(9):e2333838. Available from:

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2809670>

62. Tamburlani M, Cuscito R, Servadio A, Galeoto G. Effectiveness of Respiratory Rehabilitation in COVID-19's Post-Acute Phase: A Systematic Review. *Healthc.* 2023;11(8):1–22.

## **MATERIAL SUPLEMENTAR**

### **Estratégia completa de busca**

#### **EMBASE e PUBMED**

('long covid'/exp OR 'covid long-hauler' OR 'covid-19 long-hauler' OR 'chronic covid syndrome' OR 'chronic covid-19' OR 'long covid' OR 'long haul covid' OR 'long hauler covid' OR 'post covid 19 fatigue' OR 'post covid 19 neurological syndrome' OR 'post covid 19 syndrome' OR 'post covid fatigue' OR 'post covid impairment' OR 'post covid syndrome' OR 'post-acute covid syndrome' OR 'post-acute covid-19' OR 'post-acute covid-19 fatigue' OR 'post-acute covid-19 neurological syndrome' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus epidemic' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid 19' OR 'covid 19 induced pneumonia' OR 'covid 2019' OR 'covid-10' OR 'covid-19' OR 'covid-19 induced pneumonia' OR 'covid-19 pneumonia' OR 'covid19' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars coronavirus 2 pneumonia' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov-2 pneumonia' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR 'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2' OR 'coronavirus disease 2010' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease 2019 pneumonia' OR 'coronavirus disease-19' OR 'coronavirus infection 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'new coronavirus pneumonia' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infected pneumonia' OR 'novel coronavirus infection 2019' OR 'novel coronavirus pneumonia' OR 'paucisymptomatic coronavirus disease 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome 2' OR 'severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia' OR 'severe acute respiratory syndrome cov-2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome

coronavirus 2019 infection' OR 'post covid') AND ('pulmonary rehabilitation'/exp OR 'lung rehabilitation' OR 'pulmonary rehabilitation' OR 'rehabilitation'/exp OR 'rehabilitation' OR 'rehabilitation concept' OR 'rehabilitation program' OR 'rehabilitation programme' OR 'rehabilitative treatment' OR 'home based exercise'/exp OR 'home based exercise program'/exp OR 'telerehabilitation'/exp OR 'e-rehabilitation' OR 'remote rehabilitation' OR 'tele-rehabilitation' OR 'telerehabilitation' OR 'virtual rehabilitation' OR 'physiotherapy'/exp OR 'physical therapy' OR 'physical therapy (speciality)' OR 'physical therapy (specialty)' OR 'physical therapy modalities' OR 'physical therapy service' OR 'physical therapy speciality' OR 'physical therapy specialty' OR 'physical therapy techniques' OR 'physical treatment' OR 'physio therapy' OR 'physiotherapy' OR 'physiotherapy department' OR 'therapy, physical') AND ('fatigue'/exp OR 'fatigue' OR 'tiredness' OR 'dyspnea'/exp OR 'breathing difficulties' OR 'breathing difficulty' OR 'breathlessness' OR 'difficult breathing' OR 'difficult respiration' OR 'difficulty breathing' OR 'dyspnea' OR 'dyspneas' OR 'dyspneic syndrome' OR 'dyspnoea' OR 'dyspnoeae' OR 'dyspnoeas' OR 'lung dyspnea' OR 'lung dyspnoea' OR 'shortness of breath' OR 'exercise'/exp OR 'effort' OR 'exercise' OR 'exercise capacity' OR 'exercise performance' OR 'exercise training' OR 'physical conditioning, human' OR 'physical effort' OR 'physical exercise' OR 'physical exertion' OR 'physical work-out' OR 'physical workout' OR 'exercise test'/exp OR 'effort test' OR 'exercise stress test' OR 'exercise stress testing' OR 'exercise stress tolerance test' OR 'exercise test' OR 'exercise testing' OR 'exercise tolerance test' OR 'exercise tolerance testing' OR 'exertional stress test' OR 'stress test (exercise)' OR 'test, exercise' OR 'submaximal exercise'/exp OR 'submaximal exercise test'/exp OR 'peripheral muscle strength'/exp OR 'grip strength'/exp OR 'grasp force' OR 'grasp forces' OR 'grasp strength' OR 'grasping strength' OR 'grip strength' OR 'gripping force' OR 'gripping power' OR 'handgrip strength' OR 'handgrip test'/exp OR 'hand grip'/exp OR 'grip, hand' OR 'hand grip' OR 'handgrip' OR 'six minute walk test'/exp OR '6 min walk test' OR '6 min walk

testing' OR '6 min walking test' OR '6 minute walk test' OR '6 minute walk testing' OR '6 minute walking test' OR '6-min walk test' OR '6-min walk testing' OR '6-min walking test' OR '6-minute walk test' OR '6-minute walk testing' OR '6-minute walking test' OR '6mw (six minute walk test)' OR '6mwt (six minute walk test)' OR 'six minute walk test' OR 'six minute walk testing' OR 'six minute walking test' OR 'six-minute walk test' OR 'six-minute walk testing' OR 'six-minute walking test' OR 'peak oxygen uptake'/exp OR 'vo2 peak' OR 'vo2peak' OR 'oxygen peak consumption' OR 'oxygen peak uptake' OR 'peak vo2' OR 'peak consumption of oxygen' OR 'peak oxygen consumption' OR 'peak oxygen uptake' OR 'peak uptake of oxygen' OR 'shuttle walk test'/exp OR 'shuttle walk test' OR 'shuttle walk testing' OR 'shuttle walking test') AND ('randomized controlled trial'/exp/mj OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'clinical trial'/exp/mj OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'non randomized' OR rct)

### **WEB OF SCIENCE e SciELO**

((((((((((TS=(post acute covid)) OR TS=(post-acute covid 19)) OR TS=(long covid)) OR TS=(covid 19)) OR TS=(covid-19)) OR TS=(sars-cov 2)) OR TS=(sars cov 2)) OR TS=(severe acute respiratory syndrome )) OR TS=(corona virus 19)) OR TS=(post covid 19)) OR TS=(corona virus disease 19)) OR TS=(coronavirus 19) AND (((((((((((TS=(rehabilitation)) OR TS=(physical therapy)) OR TS=(physiotherapy)) OR TS=(home-based program)) OR TS=(centre-based program)) OR TS=(center-based program)) OR TS=(respiratory rehabilitation)) OR TS=(exercise therapy)) OR TS=(telerehabilitation)) OR TS=(telemedicine) AND (((((((((((((((((((TS=(dyspnea)) OR TS=(breathless)) OR TS=(shortness)) OR TS=(exercise capacity)) OR TS=(performance)) OR TS=(conditioning)) OR TS=(physical effort)) OR TS=(exercise tolerance )) OR TS=(submaximal exercise)) OR

TS=(fatigue)) OR TS=(tiredness)) OR TS=(strength)) OR TS=(handgrip)) OR TS=(hand grip)) OR TS=(six minute walk test)) OR TS=(peripheral muscle strength )) OR TS=(6mwt)) OR TS=(6 minute walk test)) OR TS=(oxigen uptake)) OR TS=(vo2 peak)) OR TS=(vo2)) OR TS=(oxygen consupcion)) OR TS=(shuttled test)

### **CINAHL e COCHRANE**

("post acute covid" OR "post-acute covid 19" OR "long covid" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "sars-cov 2" OR "sars cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome " OR "corona virus 19" OR "post covid 19" OR "corona virus disease 19" OR "coronavirus 19") AND ("rehabilitation" OR "physical therapy" OR "physiotherapy" OR "home-based program" OR "centre-based program" OR "center-based program" OR "respiratory rehabilitation" OR "exercise therapy" OR "telerehabilitation" OR "telemedicine") AND ("dyspnea" OR "breathless" OR "shortness" OR "exercise capacity" OR "performance" OR "conditioning" OR "physical effort" OR "exercise tolerance " OR "submaximal exercise" OR "fatigue" OR "tiredness" OR "strength" OR "handgrip" OR "hand grip" OR "six minute walk test" OR "peripheral muscle strength " OR "6mwt" OR "6 minute walk test" OR "oxigen uptake" OR "vo2 peak" OR "vo2" OR "oxygen consupcion" OR "shuttled test")

## 8 CONCLUSÃO

Os estudos resultantes desta tese trouxeram evidências originais, com relevância clínica, e que certamente contribuiriam no momento ideal para o avanço científico e manejo hospitalar, clínico e governamental na implementação dos serviços e tratamentos para a COVID-19. Citando os principais achados de cada estudo, e adicionando questionamentos e reflexões para possíveis desdobramentos, concluímos:

**Estudo 1:** Concluímos que pacientes hospitalizados pela COVID-19 apresentaram disfunção vascular endotelial precocemente, permaneceram mais tempo hospitalizados e tiveram um número maior de óbitos, quando comparados com pacientes sem a COVID-19. Além disso, este foi o primeiro estudo, ainda em 2020, a estabelecer pontos de corte para FMD ( $FMD \leq 3.43\%$  e  $FMD \leq 0.26$  mm) em pacientes infectados com a COVID-19. Adicionalmente, identificamos que  $FMD \leq 0.26$  mm é um preditor de risco de mortalidade em um período de hospitalização de 10 dias.

**Estudo 2:** O nível de atividade física na população idosa diminuiu durante o período de quarentena da COVID-19 em todo o mundo. O aumento do tempo sentado, a redução na quantidade de METs e a diminuição no número de passos foram fatores importantes para a redução dos níveis de atividade física. Logo, estratégias para manter a condição física, deveriam ser desenvolvidas naquele momento, com protocolos de exercícios e intervenções que correspondam às necessidades das pessoas idosas no cenário vivido na pandemia, a fim de manter/melhorar a saúde, a força muscular, a função cognitiva e, conseqüentemente, a qualidade de vida da população idosa.

**Estudo 3:** A reabilitação pulmonar mostrou melhorar a capacidade de exercício e reduzir a fadiga em pacientes com síndrome pós-COVID-19 quando comparada a grupos de controle. Observaram-se melhorias semelhantes ao comparar os modos de entrega da reabilitação pulmonar (telerreabilitação versus presencial) e ao comparar a duração da reabilitação pulmonar em semanas (4-8 semanas e >8 semanas). No entanto, ainda são necessários mais estudos comparativos diretos entre modos de entrega e durações da reabilitação pulmonar para confirmar a equivalência, pois os dados foram limitados e baseados em análises de subgrupos.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além dos três estudos citados e apresentados nesta tese, publicamos mais aproximadamente 15 estudos englobando pacientes infectados pela COVID-19 na linha de pesquisa deste projeto de doutorado e outras populações, em parceria com outros grupos de pesquisa nacionais e internacionais, como pacientes com DPOC, acerca da reabilitação cardiorrespiratória, pacientes idosos pós-operatório de artroplastia total de quadril, entre outros. Certamente, todas as investigações foram muito importantes para minha formação acadêmica e de pesquisa, contribuindo com o conhecimento, alcançando as expectativas almejadas no início desse processo e necessário para me tornar um pesquisador, professor e um profissional mais capacitado. Além disso, a minha experiência dentro do laboratório e na universidade, com a minha participação em outros projetos foi muito rica para gerar conexões e aprendizado. Bem como, a minha experiência internacional na Universidade de Monash, no grupo de pesquisa de reabilitação respiratória da Prof. Anne Holland e no centro de reabilitação cardiorrespiratório do hospital Alfred, onde tive a oportunidade de realizar um estágio que me permitiu experiências que trarão grande diferencial na minha formação e também como empreendedor. O doutorado foi um grande período da minha vida onde levarei a cada aluno e paciente o meu aprendizado.

## ANEXO 1 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 1

Respiratory Medicine 185 (2021) 106469



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/rmed](http://www.elsevier.com/locate/rmed)

Original Research

## Endothelial function provides early prognostic information in patients with COVID-19: A cohort study

Murilo Rezende Oliveira<sup>a</sup>, Guilherme Dionir Back<sup>a</sup>, Cássia da Luz Goulart<sup>a</sup>, Bianca Cristina Domingos<sup>a</sup>, Ross Arena<sup>b,c</sup>, Audrey Borghi-Silva<sup>a,c,\*</sup><sup>a</sup> Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Physiotherapy Department, Federal University of Sao Carlos, UFSCar, Rodovia Washington Luis, KM 235, Morjolinho, Sao Carlos, CEP: 13565-905, SP, Brazil<sup>b</sup> Healthy Living for Pandemic Event Protection (HL – FIVOT) Network, Chicago, IL, USA<sup>c</sup> Department of Physical Therapy, College of Applied Health Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA

## ARTICLE INFO

**Keywords:**  
 COVID-19  
 Flow-mediated dilation (FMD)  
 Endothelium  
 Hospitalization

## ABSTRACT

**Background:** The prothrombotic phenotype and diffuse intravascular coagulation observed in COVID-19 reflect endothelial dysfunction, which is linked to blood flow delivery deficiencies and cardiovascular risk. Assessments of detect vascular deficiencies among newly diagnosed and hospitalized patients due to COVID-19 have yet to be determined.

**Objective:** To assess endothelial function characteristics in relation to length of hospitalization and mortality in patients diagnosed with COVID-19 and compare to patients without COVID-19.

**Methods:** A prospective observational study involving 180 patients with confirmed COVID-19 (COVID-19 group) or suspected and ruled out COVID-19 (Non-COVID-19 group). Clinical evaluation and flow mediated vasodilation (FMD) were performed between the first 24–40 h of hospitalization. Patients were followed until death or discharge.

**Results:** We evaluated 98 patients (COVID-19 group) and 82 (Non-COVID-19 group), COVID-19 group remained hospitalized longer and more deaths occurred compared to the Non-COVID-19 group ( $p = 0.01$ ; and  $p < 0.01$ ). Patients in COVID-19 group also had a significantly greater reduction in both FMDmm and FMD% ( $p < 0.01$  in both). We found that absolute FMD  $< 0.26$  mm and relative FMD  $< 3.43\%$  were the ideal cutoff point to predict mortality and longer hospital stay. In Kaplan Meyer's analysis patients had a high probability of death within a period of up to 10 days of hospitalization.

**Conclusion:** Patients hospitalized for COVID-19 present endothelial vascular dysfunction early, remained hospitalized longer and had a higher number of deaths, when compared with patients without COVID-19.

## 1. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, was first reported in December 2019 in Wuhan city, China, was first reported in December 2019 in the city of Wuhan, China [1]. The route of entry is the respiratory tract where the type 2 angiotensin converting enzyme (ACE2) is a functional receptor sequestered by SARS-CoV-2 for entry into the host cell [2]. ACE2 is a protein expressed in the lungs, heart,

kidneys, vascular endothelium and intestine, suggesting broad clinical consequences of SARS-CoV-2 infection that make COVID-19 a multi-organ disease [3]. The disease progresses to a severe form in 10–30% of patients infected, requiring hospitalization and potential intensive care unit (ICU) treatment [4].

In this sense, endothelial cells have recently been implicated as a primary source for the initiation and spread of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) caused by SARS-CoV-2, resulting in

**Abbreviations:** SARS, Severe acute respiratory syndrome; ACE2, type 2 angiotensin converting enzyme; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; FMD, Flow-mediated dilation; FMD (mm), Absolute Flow-mediated dilation (in millimeters); FMD (%), Relative/percentage Flow-mediated dilation; ICU, intensive care unit; RT-PCR, Real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction; PPE, personal protective equipment.

\* Corresponding author. Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Federal University of Sao Carlos, Rod Washington Luis, Km 235, Jardim Guanabara, 13565-905, Sao Carlos, Sao Paulo, Brazil.

E-mail addresses: [murilorezendeoliveira@hotmail.com](mailto:murilorezendeoliveira@hotmail.com) (M.R. Oliveira), [guilhermeback4@gmail.com](mailto:guilhermeback4@gmail.com) (G.D. Back), [luz.cassia@hotmail.com](mailto:luz.cassia@hotmail.com) (C. da Luz Goulart), [bibi.domingos87@gmail.com](mailto:bibi.domingos87@gmail.com) (B.C. Domingos), [rarena70@gmail.com](mailto:rarena70@gmail.com) (R. Arena), [audrey@ufscar.br](mailto:audrey@ufscar.br) (A. Borghi-Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106469>

Received 22 April 2021; Received in revised form 10 May 2021; Accepted 12 May 2021

Available online 23 May 2021

0954-6111/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## ANEXO 2 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 2

Experimental Gerontology 159 (2022) 111675



Contents lists available at ScienceDirect

Experimental Gerontology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/expgero](http://www.elsevier.com/locate/expgero)

## Review

## Covid-19 and the impact on the physical activity level of elderly people: A systematic review



Murilo Rezende Oliveira<sup>a,\*</sup>, Isabella Pessóta Sudati<sup>a</sup>, Vanessa De Mello Konzen<sup>b</sup>,  
Ana Carolina de Campos<sup>a</sup>, Lia Mara Wibelinger<sup>b</sup>, Clisman Correa<sup>c</sup>, Fabiano Moraes Miguel<sup>c</sup>,  
Rebeca Nunes Silva<sup>a</sup>, Audrey Borghi-Silva<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Federal University of São Carlos, UFSCar, São Carlos, São Paulo, Brazil<sup>b</sup> Passo Fundo University, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil<sup>c</sup> Lutheran University of Brazil, Cachoeira do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil

## ARTICLE INFO

Section editor: Christiaan Leeuwenburgh

## Keywords:

COVID-19  
Physical activity  
Physical exercise  
Elderly people

## ABSTRACT

**Introduction:** Social isolation and lifestyle changes provoked by the COVID-19 pandemic have negatively affected the level of physical activity of the elderly people.

**Objective:** To evaluate the available evidence related to the level of physical activity (PA) of elderly people during the COVID-19 pandemic.

**Methods:** This is a systematic review, registered on PROSPERO (CRD42021241116), which included cross-sectional and cohort studies. Embase, Pubmed, Cochrane, Web of Science and Scopus databases were used to search for the studies. Finally, the New Castle-Ottawa Quality Assessment scale was used to measure the quality of the studies.

**Results:** 25 studies were found, being 14 cross-sectional and 11 cohort studies. The studies showed that the elderly population was highly affected in relation to the level of physical activity and lifestyle during restrictions, quarantine and lockdowns caused by the COVID-19. There was a significant reduction in physical activity levels, leading to declines in physical fitness and increased sedentary lifestyle, factors directly related to the increase in frailty in this population.

**Conclusion:** The level of physical activity in the elderly population decreased during the quarantine period of COVID-19 worldwide. Strategies to maintain physical condition must be encouraged with physical exercises that meets the needs of the elderly in the current pandemic scenario, in order to maintain and improve the health of this population.

## 1. Introduction

The SARS-CoV-2 virus, originated in China in December 2019, spread around the world causing a catastrophic pandemic, which led to the collapse of the healthcare systems in several countries and caused millions of deaths (Johns Hopkins University, 2021; World Health Organization Report, 2020). Because it has a high potential for transmission between humans, mainly by aerosols (WHO, 2020a), several government restrictions involving social distancing were created around the world, as a strategy to contain the COVID-19 outbreak (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020).

The positive results of these measures leave no doubt that social

distancing reduces the transmission of the virus (Matrajt and Leung, 2020; Wang et al., 2020a). However, it is equally undeniable that such restrictions have harmed the quality of life and reduced the levels of physical activity (PA) of the global population (Martinez et al., 2020; Stockwell et al., 2021), leading to concerns secondary to the pandemic (Hall et al., 2021).

The World Health Organization defines PA as "any bodily movement produced by skeletal muscles that required energy expenditure", and determines the quantity of PA that must be performed by age groups (WHO, 2020b). For elderly people, it is recommended to do at least 150–300 min of moderate-intensity aerobic PA or at least 75–150 min or vigorous-intensity aerobic PA throughout the week (WHO, 2020b).

\* Corresponding author at: Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Federal University of São Carlos, Rod Washington Luis, Km 235, Jardim Guanabara, 13565-905 São Carlos, São Paulo, Brazil.

E-mail address: [murilorezendeoliveira@hotmail.com](mailto:murilorezendeoliveira@hotmail.com) (M.R. Oliveira).

<https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111675>

Received 27 August 2021; Received in revised form 16 December 2021; Accepted 17 December 2021

Available online 23 December 2021

0531-5565/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

## ANEXO 3 – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDO 3

## ARTICLE IN PRESS



Archives of Physical Medicine and Rehabilitation

Journal homepage: [www.archives-pmr.org](http://www.archives-pmr.org)

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2024;000: 1–12



## REVIEW ARTICLE (META-ANALYSIS)

## Effect of Pulmonary Rehabilitation on Exercise Capacity, Dyspnea, Fatigue, and Peripheral Muscle Strength in Patients With Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis

Murilo Rezende Oliveira, MSc,<sup>a,b</sup> Mariana Hoffman, PhD,<sup>b</sup> Arwel W. Jones, PhD,<sup>b</sup>  
Anne E. Holland, PhD,<sup>b,c</sup> Audrey Borghi-Silva, PhD<sup>a,d</sup>

From the <sup>a</sup>Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Physiotherapy Department, Federal University of São Carlos, São Carlos, Brazil; <sup>b</sup>Respiratory Research@Alfred, Monash University, São Carlos (SP), Brazil; <sup>c</sup>Physiotherapy Department, Alfred Health, Melbourne, Australia; and <sup>d</sup>Healthy Living for Pandemic Event Protection (HL – PIVOT) Network, Chicago, IL.

**Abstract**

**Objective:** To establish the effects of pulmonary rehabilitation (PR) in patients with persistent symptoms after COVID-19 infection. In addition, to compare the modalities of PR services (face-to-face and telerehabilitation) and the duration of PR in weeks (4–8 weeks and >8 weeks).

**Data Sources:** PubMed/MEDLINE, Embase (Elsevier), Central/Cochrane Library, SciELO Citation Index (Web of Science), and CINAHL.

**Study Selection:** Studies determining the effects of PR in patients with post-COVID-19 syndrome were included and grouped according to PR delivery modality.

**Data Extraction:** Data extraction and quality assessment were independently performed by 2 reviewers. The methodological quality was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool 1 (RoB-1).

**Data Synthesis:** The literature search retrieved 1406 articles, of which 7 studies explored the effects of PR on patients with post-COVID-19 syndrome, with 188 patients randomized to PR. The mean age of participants was 50 years and 49% were women. Meta-analysis showed an increase in exercise capacity with PR compared with control (6-minute walking test: mean difference: 60.56 m, 95% confidence interval: 40.75–80.36), a reduction in fatigue (Fatigue Severity Scale: -0.90, -1.49 to -0.31) but no change in dyspnea (-0.57, -1.32 to 0.17) and muscle strength (3.03, -1.89 to 7.96). There were no differences between telerehabilitation and face-to-face PR regarding effects on peripheral muscle strength ( $P=.42$ ), dyspnea ( $P=.83$ ), and fatigue ( $P=.34$ ). There were no differences between programs 4–8 weeks and >8 weeks regarding exercise capacity ( $P=.83$ ), peripheral muscle strength ( $P=.42$ ), and dyspnea ( $P=.76$ ).

**Conclusions:** PR improves exercise capacity and reduces fatigue in patients with post-COVID-19 syndrome. Duration of PR (4–8 weeks vs > 8 weeks) or PR modality (telerehabilitation vs face-to-face) did not affect outcomes but data were limited and based on subgroup analysis. Further evidence is required to determine the optimal delivery mode and duration of PR for post-COVID-19 syndrome.

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2024;000:1–12

© 2024 by the American Congress of Rehabilitation Medicine.

“Post-COVID-19 sequelae”, also known as “Long-COVID” or “Post-COVID-19 syndrome,” refers to the ongoing symptoms

experienced by people who have been infected with COVID-19 after the acute infection phase.<sup>1,2</sup> Previous studies used these terms for people who have recovered from COVID-19 but experience long-term effects and systemic consequences, or have symptoms from 4 to 12 weeks post-infection.<sup>3–6</sup> Reduced exercise capacity, fatigue, persistent dyspnea, and cardiovascular abnormalities are commonly reported in this population, regardless of

This study is supported by a research grant by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - 001) and by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

PROSPERO registration number: CRD42022310788.

Disclosures: No potential conflict of interest was reported by the authors.

0003-9993/24\$36 - see front matter © 2024 by the American Congress of Rehabilitation Medicine.

<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2024.01.007>

## ANEXO 4 – PARECERES DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DE SEGUIMENTO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

**Pesquisador:** MURILO REZENDE OLIVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 33265220.9.0000.5504

**Instituição Proponente:** Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia - PPGFt

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.120.437

#### Apresentação do Projeto:

A pandemia provocada pela COVID-19 tornou-se um grande problema de saúde pública por causar grande sobrecarga no sistema de saúde, sobretudo na alta complexidade. As consequências da pandemia envolverão elevado número de pacientes internados, com necessidade de oxigenioterapia, suporte ventilatório, alto custo com exames e medicamentos e adicionalmente, elevado recrutamento de profissionais especializados e, infelizmente, altas taxas de óbito. Neste contexto, a identificação precoce de marcadores no início da disfunção cardiorrespiratória pode ajudar os profissionais da saúde a direcionar a assistência na emergência e durante o período de internação. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a avaliação da função endotelial pela técnica de flow-mediated dilation (FMD) ou seja, a vasodilatação mediada pelo fluxo obtida pela análise ultrassonográfica da artéria braquial tem sido poderosos marcadores precoces de complicações cardiorrespiratórias e óbito em pacientes sépticos internados. É provável que por meio dessas avaliações seja possível guiar as terapêuticas utilizadas também na COVID-19 e prever as complicações e o óbito.

Trata-se de um estudo observacional, com análise quantiquantitativa. 174 voluntários serão convidados a participarem da pesquisa, sendo metade com suspeita de infecção COVID-19 e a outra metade de casos confirmados. Será feita a coleta de dados sociais, clínicos e epidemiológicos, além de informações acerca da internação realizada pelo voluntário. Serão aplicados os seguintes questionários: 1) do nível de atividade física de Baecke, 2) de Duke e 3)

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**CEP:** 13.565-905

**Telefone:** (16)3351-9685

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.120.437

Inventário Breve de Dor. Também serão realizados os registros dos intervalos R-R para análise dos Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e a Avaliação da vasodilatação mediada por fluxo (FMD) na artéria braquial.

**Objetivo da Pesquisa:**

O pesquisador aponta como objetivo primário avaliar precocemente a influência dos Índices de balanço autonômico e a função endotelial na morbimortalidade de pacientes internados em hospitais de São Carlos - SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19, bem como compará-los e segui-los desde a internação hospitalar até a alta hospitalar.

Quanto aos objetivos secundários, informa os seguintes: a) avaliar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes internados em hospitais de São Carlos-SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19; b) avaliar os fatores de risco e as comorbidades associadas de pacientes internados em hospitais de São Carlos-SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19; c) avaliar os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes e o risco para COVID-19; d) avaliar o nível de atividade física de pacientes internados em hospitais de São Carlos-SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19; e) avaliar o Índice de dor de pacientes internados em hospitais de São Carlos-SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19; f) avaliar a variabilidade da frequência cardíaca de repouso na condição supina; g) avaliar a função endotelial pela FMD; h) avaliar os seguintes desfechos de seguimento: tempo de internação total, tempo de internação em UTI, tempo de ventilação mecânica, data de óbito, data de alta hospitalar.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Manteve nesta versão o apontamento dos seguintes riscos: desconforto provocado pela insuflação do manguito durante a avaliação da FMD. Também afirma que haverá respeito às melhores normas do uso correto dos EPIs, higienização dos objetos etc, para se reduzir a transmissibilidade do vírus.

Quanto aos benefícios, nesta versão apontou ausência de benefícios diretos e essa informação está presente no TCLE. Os resultados deste estudo podem desenvolver marcadores precoces de morbimortalidade cardiovascular e respiratória e que as diferentes terapêuticas possam ser implementadas precocemente por meio da avaliação prognóstica por meio dos Índices de VFC e da FMD.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa tem relevância para a área. Em nova carta enviada a este CEP, o pesquisador afirma que "Não haverá participação dos funcionários dos hospitais (HU e Santa Casa) junto à pesquisa. Os

<b>Endereço:</b> WASHINGTON LUIZ KM 235	
<b>Bairro:</b> JARDIM GUANABARA	<b>CEP:</b> 13.565-905
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO CARLOS
<b>Telefone:</b> (16)3351-9685	<b>E-mail:</b> cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.120.437

pesquisadores irão comparecer diariamente aos hospitais para recrutamento e abordagem dos pacientes". Acrescentou ainda que "...Diante da importância deste aspecto, foi realizada reunião com equipe assistencial, inicialmente do HU, buscando garantir fluxo e segurança adequada aos pacientes e pesquisadores durante as coletas nos locais propostos (enfermaria e UTI). Reforçamos, que serão atendidos e respeitados todos os fluxos determinados nos hospitais, e que os dois pesquisadores utilizarão todos os equipamentos de proteção individual necessários e indicados para a situação e que estes, serão trocados a cada paciente.

Em relação ao local e o momento da aplicação dos questionários e realização das avaliações, o pesquisador informou que "...espera-se avaliar nas primeiras 24 horas, porém caso haja alguma intercorrência, será necessário aguardar a estabilização do paciente O local de avaliação dos participantes poderá ser na enfermaria ou UTI dependendo da condição clínica apresentada. Buscando detalhar estas avaliações, foi elaborado um fluxograma, conforme sugerido. Os pacientes que estiverem inconscientes por sedativos e estiverem na UTI ou não conseguirem responder os questionários e anamnese por algum outro problema, seja de saúde, de fala ou alterações momentâneas (dispneia, por exemplo), os familiares serão os responsáveis pelas respostas (este aspecto será considerado nas análises e futuras publicações dos dados), sendo que apenas o Índice Breve de dor não pode ser questionado pelo fato de que avalia-se a autopercepção de dor. Quanto as avaliações da FMD e VFC aos pacientes sedados e internados na UTI, está se realizará normalmente, tomando todos os cuidados com os demais itens acoplados ao corpo do paciente". O fluxograma foi acrescentado ao projeto completo, anexado entre os documentos, esclarecendo as dúvidas apontadas nos pareceres anteriores.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A folha de rosto foi apresentada e encontra-se preenchida e assinada corretamente. Foram apresentados os termos de anuência/concordância dos dois hospitais onde serão recrutados os pacientes. O TCLE foi modificado, detalhando quanto ao preenchimento dos questionários e também que o paciente, cujo familiar consentiu com a participação no estudo, será consultado pelos pesquisadores, quando estiver em condições para tal, se gostaria de retirar o consentimento dado, anteriormente, pelo responsável. O pesquisador também colocou no TCLE a ausência de benefício direto ao voluntário.

#### **Recomendações:**

Não há.

<b>Endereço:</b> WASHINGTON LUIZ KM 235	
<b>Bairro:</b> JARDIM GUANABARA	<b>CEP:</b> 13.565-905
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO CARLOS
<b>Telefone:</b> (16)3351-9685	<b>E-mail:</b> cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.120.437

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram esclarecidas.

O parecer emitido pelo relator foi apreciado por uma câmara técnica virtual atendendo às recomendações da Conep, para análises de protocolos de pesquisa relativos à Covid-19.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

O parecer emitido pelo relator foi apreciado por uma câmara técnica virtual atendendo às recomendações da Conep, para análises de protocolos de pesquisa relativos à Covid-19.

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1559896.pdf	24/06/2020 12:16:09		Aceito
Outros	VERSAO02_CARTA_RESPOSTA_AO_PARECERISTA_junho_2020.pdf	24/06/2020 11:51:13	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4103283.pdf	24/06/2020 11:50:20	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	VERSAO03_PROJETODEPESQUISA_junho_2020.pdf	24/06/2020 11:49:00	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	VERSAO03_TCLE_junho_2020.pdf	24/06/2020 11:48:44	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HOSPITAL_UNIVERSITARIO.pdf	04/06/2020 12:14:07	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_ANUENCIA_HOSPSTACASA.pdf	04/06/2020 11:33:54	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	04/06/2020 11:33:37	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	19/05/2020 21:56:49	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	19/05/2020 10:52:10	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.120.437

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO CARLOS, 29 de Junho de 2020

---

**Assinado por:**

**ADRIANA SANCHES GARCIA DE ARAUJO**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP **Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3351-9685

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

## ANEXO 5 – PARECER DO ORIENTADOR INTERNACIONAL

14<sup>th</sup> February 2024

### Letter of Assessment for Murilo Rezende Oliveira

To whom it may concern,

I am writing to provide an assessment of the activities undertaken by Murilo Rezende Oliveira during his time as a doctoral student on exchange at Monash University under my supervision.

Murilo has been a valued member of our research team at Monash University and I am pleased to provide my evaluation of his performance. Throughout his exchange program, Murilo has actively engaged in various academic and research activities, demonstrating his commitment to his academic pursuits. Specifically, he has undertaken three seminar presentations, where he exhibited excellent scientific communication skills.

- Alfred respiratory research forum, Alfred Health, Melbourne
- Alfred Health Week Scientific Abstract Competition 2023, Melbourne
- 2023 Victorian Branch Annual Scientific Meeting, Melbourne.

In addition, he participated as a member of The Thoracic Society of Australia & New Zealand, the peak body for respiratory research and clinical practice in our region.

Furthermore, Murilo has been actively involved in collaborative research projects within my research group. He has contributed significantly to five studies, demonstrating his proficiency in research methodologies, data analysis and scientific writing. Murilo's contributions have been invaluable to the progression of these projects, and his dedication to producing high-quality research outcomes is commendable. The details of his projects are as follows:

- Effect of pulmonary rehabilitation on exercise capacity, dyspnea, fatigue and peripheral muscle strength in patients with post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. Accepted (DOI 10.1016/j.apmr.2024.01.007);
- What is the impact of long COVID-19 on fatigue, dyspnea, quality of life, mood and physical capacities in the older people? An observational cohort study (Submitted: Geriatrics and Gerontology Journal)
- Vocational rehabilitation after COVID-19 (Analyzing the dataset);

- Health disparities in pulmonary rehabilitation uptake and outcomes: systematic review (Co- supervisor of honours student Zahra Eri Rusli);
- Clinical audit of pulmonary rehabilitation in Australia Pulmonary rehabilitation during the pandemic moment: analysis of a clinical service in Australia (Writing).

Murilo has exhibited strong organizational skills and a proactive approach to his academic responsibilities. He has consistently met deadlines and demonstrated a willingness to take on additional tasks to further his academic development. His ability to work both independently and collaboratively has been evident throughout his time here at the University of Monash.

Overall, I am confident in stating that Murilo Rezende Oliveira has made significant contributions to the academic and research community during his exchange program at our institution. His intellectual curiosity, work ethic, and collaborative spirit have been exemplary, and I have no doubt that he will continue to excel in his academic and professional endeavours.

If you require any further information, please do not hesitate to contact me.

Sincerely,

  
 **MONASH**  
University

---

Professor Anne E.

HollandPT, PhD,

FThorSoc, GAICD

Professor of Physiotherapy and Head of Respiratory Research, Monash University and  
Alfred Health

NHMRC Investigator Fellow

Respiratory Research@Alfred, Central Clinical School, Monash

University 99 Commercial Rd Melbourne 3004 Victoria Australia

Ph +61 399030214

[Anne.holland@monash.edu](mailto:Anne.holland@monash.edu)