



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA
LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOPULMONAR (LACAP)

LÊDA LEONÔR MENDONÇA CARVALHO

**INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO PULMONAR NA RESPOSTA VASCULAR DE
INDIVÍDUOS COM COVID LONGA**

SÃO CARLOS

2025

LÊDA LEONÔR MENDONÇA CARVALHO

**INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO PULMONAR NA RESPOSTA VASCULAR DE
INDIVÍDUOS COM COVID LONGA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Fisioterapia, sob orientação da Profa. Dra. Adriana Sanches Garcia de Araújo e coorientação da Profa. Dra. Cássia da Luz Goulart.

SÃO CARLOS

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Lêda Leonôr Mendonça Carvalho, realizada em 19/02/2025.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Adriana Sanches Garcia de Araujo (UFSCar)

Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi (UFSCar)

Prof. Dr. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas (UFAM)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

EPÍGRAFE

“Sofrer com miudeza é querer ser infeliz, ignore o cisco. Se o corpo cansa, dê a ele um tempo, quase tudo pode esperar.”

Tudo é rio – Carla Madeira

AGRADECIMENTOS

Em Capitães de Areia, Jorge Amado escreveu que, certos homens tem estrelas no lugar do coração, e quando morrem o coração tem o seu lugar no céu. Posso dizer que, com certeza, meu pai, José Carlos (*in memoriam*), tinha uma estrela no lugar do coração. Toda minha trajetória é guiada por ele e pela importância que a educação teve em sua vida. Por isso, escrevo essa dissertação tentando mantê-lo vivo em cada linha.

Agradeço também à minha mãe, Valdeci, e ao meu irmão, Carlos Henrique, por todo o apoio nessa caminhada e por entenderem o significado dessas palavras. Ficar longe de vocês foi difícil todos os dias.

Aos meus amigos do coração: Glebson, Victor, Mariana, John, Débora, Letícia, Maria e Daniel, que suportaram o processo comigo, me viram crescer de longe e que em nenhum momento deixaram de estar do meu lado, apesar da distância.

À minha maior dupla/amiga, Gabi, que desde o dia 01 se fez presente, deixando tudo mais leve e fácil, passando todas as dificuldades e felicidades que o mestrado proporcionou. À Cássia, que além de coorientadora, se tornou uma grande amiga e foi refúgio sempre que necessário.

Aos amigos que fiz nesse período, Débora, Thais, Andreia, Lara, Paty e Tiago. Encontrar com vocês pelo departamento e poder dividir palavras de apoio fez toda a diferença.

À minha orientadora, Profa. Dra. Adriana Sanches Garcia de Araújo, pelo apoio e pela oportunidade maravilhosa de desenvolver esse projeto.

Por fim, agradeço à Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio à pesquisa.

RESUMO

Introdução: “COVID longa” é um termo comumente usado para descrever a presença de sintomas, mesmo semanas ou meses após a infecção por SARS-CoV-2. Podendo também ser chamada de “síndrome pós-COVID”, ela pode ser contínua ou recorrente e remitente por natureza. É caracterizada pela persistência de um ou mais sintomas de COVID aguda ou aparecimento de novos sintomas. Sabendo de todas as implicações que os sobreviventes da COVID-19 enfrentam com as sequelas respiratórias, surge o questionamento na literatura em saber como a função pulmonar pode influenciar na resposta vascular desses pacientes. **Objetivo:** avaliar a influência da função pulmonar sobre a resposta vascular de pacientes que apresentam COVID longa. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional e transversal. Os participantes foram avaliados no período da manhã em apenas uma única visita e nela era respondida a ficha de avaliação e aplicada a Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS). Além disso, foi realizada a avaliação da vasodilatação mediada por fluxo na artéria braquial e a avaliação da função pulmonar completa, através da pletismografia de corpo inteiro. Foi utilizado o modelo de regressão linear simples para determinar a associação entre as variáveis do estudo. Em todas as análises foi adotado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Quarenta e dois voluntários foram inicialmente recrutados para essa pesquisa, 10 precisaram ser excluídos. Foram incluídos 32 participantes e destes 19 eram mulheres e o restante, homens. A média de idade foi de $55,8 \pm 8,6$ anos, com uma média de peso de $88,96 \pm 21,66$ kg. Os participantes apresentavam um tempo médio de 32,25 meses que tiveram o episódio agudo. A análise de correlação de Pearson revelou diferença significativamente positiva entre o parâmetro da função vascular, o diâmetro basal, com variáveis da função pulmonar. **Conclusão:** A função pulmonar influencia na resposta vascular de pacientes com COVID longa. Mais de dois anos após a recuperação da infecção por COVID-19, observamos uma alta carga de sintomas persistentes e alterações na função endotelial, que trazem implicações importantes para os indivíduos quando falamos de saúde cardiovascular.

Palavras-Chave: Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda; COVID longa; Testes de Função Respiratória; Endotélio Vascular.

ABSTRACT

Introduction: “Long COVID” is a term commonly used to describe the presence of symptoms, even weeks or months after SARS-CoV-2 infection. It can also be called “post-COVID syndrome”, and it can be continuous or recurrent and remitting in nature. It is characterized by the persistence of one or more symptoms of acute COVID or the appearance of new symptoms. Knowing all the implications that COVID-19 survivors face with respiratory sequelae, the question arises in the literature as to how lung function can influence the vascular response of these patients. **Objective:** to evaluate the influence of lung function on the vascular response of patients with long COVID. **Methods:** This is an observational and cross-sectional study. Participants were evaluated in the morning in only one visit and during it the evaluation form was answered and the Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS) was applied. In addition, the evaluation of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and the assessment of complete lung function were performed through whole body plethysmography. The simple linear regression model was used to determine the association between the study variables. A significance level of 5% ($p < 0.05$) was adopted in all analyses. **Results:** Forty-two volunteers were initially recruited for this research, 10 had to be excluded. A total of 32 participants were included, of which 19 were women and the remainder were men. The mean age was 55.8 ± 8.6 years, with a mean weight of 88.96 ± 21.66 kg. The participants had an average time of 32.25 months since the acute episode. Pearson's correlation analysis revealed a significantly positive difference between the vascular function parameter, basal diameter, and lung function variables. **Conclusion:** The lung function influences the vascular response of patients with long COVID. More than two years after recovery from COVID-19 infection, we observed a high burden of persistent symptoms and changes in endothelial function, which have important implications for individuals when we talk about cardiovascular health.

Keywords: Post-Acute COVID-19 Syndrome; Long COVID; Respiratory Function Tests; Vascular Endothelium.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Ilustração de avaliação da DMF

Figura 2. Ilustração do pletismógrafo de corpo inteiro

Figura 3. Diagrama de fluxo representando o recrutamento e a perda da amostra

Figura 4. Correlação de Pearson entre diâmetro basal e função pulmonar

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Design das avaliações clínicas

Tabela 2. Caracterização da amostra

Tabela 3. Resposta da função pulmonar dos indivíduos com COVID longa

Tabela 4. Resposta da função endotelial dos pacientes com COVID longa

Tabela 5. Regressão linear para determinar a influência do KCO (%) no diâmetro basal de pacientes com COVID longa

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LACAP – Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar

ReBEC – Brazilian Registry of Clinical Trials

RNA – Ácidos Ribonucleicos

OMS – Organização Mundial da Saúde

PHEIC – Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional

ECA2 – enzima conversora de angiotensina 2

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VEF₁ – Volume Expiratório Forçado no 1º Segundo

CVF – Capacidade Vital Forçada

PI_{máx} – Pressão Inspiratória Máxima

PE_{máx} – Pressão Expiratória Máxima

PPGFT UFSCar – programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos

HU – Hospital Universitário

UFSCar – Universidade Federal de São Carlos

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PCFS – Post-COVID-19 Functional Status Scale

EC – Estresse de Cisalhamento

DMF – Vasodilatação Mediada por Fluxo na Artéria Braquial

VC – Volume Corrente

VR – Volume Residual

DP – Desvio Padrão

IMC – Índice de Massa Corporal

DLCO – Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono

KCO – Coeficiente de Transferência de Monóxido de Carbono

CRF – Capacidade Residual Funcional

RVA – Resistência das Vias Aéreas

TC – Tomografia Computadorizada

DVC – Doença Cardiovascular

SUMÁRIO

1. PREFÁCIO	10
<i>1.1 Linha De Pesquisa</i>	10
<i>1.2 Projeto de pesquisa da dissertação</i>	10
<i>1.3 Participação em projetos de pesquisa e produção científica</i>	10
<i>1.4 Relevância social</i>	11
<i>1.6 Link do currículo Lattes e ORCID</i>	11
2. INTRODUÇÃO	12
5. MATERIAL E MÉTODOS	16
<i>5.1 Desenho do estudo e processo de recrutamento</i>	16
<i>5.2 Aspectos Éticos</i>	16
<i>5.3 Amostra</i>	16
<i>5.4 Procedimentos</i>	17
<i>5.5 Análise Estatística</i>	20
6. RESULTADOS	21
7. DISCUSSÃO	25
8. CONCLUSÃO	29
9 REFERÊNCIAS	30
10. ANEXOS E APÊNDICES	36
ANEXO I – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar)	36
ANEXO II – Post-Covid-19 Functional Status Scale	43
APÊNDICE I – Material De Divulgação Da Pesquisa	44
APÊNDICE II – Termo De Consentimento Livre e Esclarecido	45
APÊNDICE III – Ficha De Avaliação	50

1. PREFÁCIO

1.1 Linha De Pesquisa

O projeto de pesquisa de mestrado foi desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), sob orientação da Professora Doutora Adriana Sanches Garcia de Araújo e coorientação da Professora Doutora Cássia da Luz Goulart. Esse projeto é uma pequena parte de um projeto de pesquisa que visa investigar os efeitos do exercício combinado associado à eletroestimulação de corpo inteiro em adultos no período pós-COVID-19 sobre parâmetros de capacidade funcional, função endotelial e controle autonômico cardíaco.

1.2 Projeto de pesquisa da dissertação

O estudo “**Associations Between Lung and Endothelial Function in Long COVID: Two Years After Acute Infection**” é parte dessa dissertação e foi submetido para apreciação ao periódico *Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care*. O periódico foi classificado como Qualis A2 pela plataforma sucupira no quadriênio de 2017 à 2020 e apresenta fator de impacto 2.4 na avaliação Journal Citation Reports 2023. O estudo ainda faz parte de um ensaio clínico chamado “Efeito do Treinamento Físico Associado A Eletroestimulação Neuromuscular de Corpo Inteiro Nas Variáveis Funcionais, Vasculares E Autonômicas De sobreviventes Da Covid-19: Ensaio Clínico Controlado E Randomizado”. O ensaio foi submetido ao Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) com número de registro RBR-34dc8f4.

1.3 Participação em projetos de pesquisa e produção científica

Com esse projeto de pesquisa foi possível, até o momento, submeter dois manuscritos. O primeiro intitulado “Effect of Physical Training Associated with Whole-body electromyostimulation on Functional, Vascular and Autonomic Variables of COVID-19 survivors: A protocol of a Controlled and Randomized Clinical Trial.” foi submetido ao periódico *Trials* que apresenta fator de impacto 2.0 na avaliação Journal Citation Reports 2023. O segundo manuscrito foi citado acima e é a base desta dissertação.

Além do desenvolvimento desse projeto, durante o mestrado, participei no desenvolvimento de outros dois estudos. O primeiro sendo um estudo transversal quantitativo descritivo comparativo tendo o objetivo de avaliar a influência do teste de

exercício na função endotelial, oxigenação muscular periférica e respiratória e no controle autonômico cardíaco de indivíduos asmáticos que está com artigo sendo preparado para submissão. A segunda pesquisa foi uma revisão sistemática intitulada “Quais técnicas de assistência respiratória são efetivas para melhora da função pulmonar em indivíduos com doença neuromuscular? Um estudo de revisão sistemática” que também está com seu protocolo submetido no periódico *Systematic Review*.

Ainda no mestrado, participei do XXI SIFR – Simpósio Internacional de Fisioterapia Respiratória, Cardiovascular e em Terapia Intensiva da ASSOBRAFIR de 2024. Lá, eu apresentei um resumo em forma de poster intitulado “RESPOSTA DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM MULHERES JOVENS ASMÁTICAS APÓS TESTE DO DEGRAU: ESTUDO PILOTO” e fui coautora de outro resumo, também em forma de poster, intitulado “INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO PULMONAR NA RESPOSTA VASCULAR DE MULHERES ADULTAS ASMÁTICAS: ESTUDO PILOTO”.

1.4 Relevância social

Nesta dissertação, buscamos compreender como a COVID longa afeta os parâmetros cardiopulmonares e vasculares dos sobreviventes dessa infecção. A persistência crônica dos sintomas da SARS-CoV-2 tem impacto social e econômico importante. À medida que a doença continua a se espalhar, mais pessoas podem precisar de suporte de saúde em um futuro próximo, o que pode sobrecarregar o sistema de saúde. Portanto, entender melhor como a doença ainda tem influência em parâmetros importantes, pode ajudar o profissional de saúde a direcionar condutas, visando melhorar sua avaliação, e com isso, sua conduta para pacientes acometidos por essa patologia.

1.5 Descrição da dissertação para o público leigo

Esse trabalho tem como objetivo avaliar como as sequelas do pulmão de sobreviventes da COVID-19 influenciam na função vascular. Ter essa informação ajudará a melhorar e direcionar as diversas formas de tratamento existentes para esse tipo de paciente.

1.6 Link do currículo Lattes e ORCID

- Endereço para acessar o lattes: <http://lattes.cnpq.br/4881264127721391>
- ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3174-8575>

2. INTRODUÇÃO

Coronavírus são ácidos ribonucleicos (RNA) vírus causadores de infecções, principalmente respiratórias, em uma variedade de animais, incluindo aves e mamíferos. Sete coronavírus são reconhecidos como patógenos em humanos, eles são sazonais e em geral estão associados a síndromes gripais (Lana et al., 2020). Os tipos de coronavírus conhecidos até o momento são: alfa coronavírus HCoV-229E e alfa coronavírus HCoV-NL63, beta coronavírus HCoV-OC43 e beta coronavírus HCoV-HKU1, SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave ou SARS), MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS) e SARS-CoV-2, um novo coronavírus descrito no final de 2019 após casos registrados na China (Lima, 2020).

Em comparação com o SARS-CoV, a infecção de humano para humano por SARS-CoV-2 é facilmente transmitida, causando síndrome respiratória grave e espalhando-se para quase todos os continentes, levando à declaração da Organização Mundial da Saúde (OMS) de Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (PHEIC) em 30 de janeiro de 2020 (Chen et al., 2020). O vírus tem a capacidade de se adaptar a um novo ambiente por meio de mutações e são programados para modificar o tropismo do hospedeiro; dessa forma, as ameaças são constantes e de longo prazo (Wrapp et al., 2020).

O COVID-19 é um dos maiores genomas entre todos os vírus de RNA, variando de 27 a 32 kb. A endocitose mediada por receptores é o principal processo de entrada do vírus nas células hospedeiras. O SARS-CoV-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), um receptor de superfície celular que está presente nos rins, vasos sanguíneos, coração e, principalmente, nas células epiteliais do trato respiratório alveolar do pulmão para infecção viral, sendo este o órgão mais afetado (Yesudhas; Srivastava; Gromiha, 2020). Dentre os efeitos biológicos e fisiológicos da ECA2, ela atua com ação vasodilatadora no mecanismo de regulação da pressão arterial, modulando o equilíbrio entre vasoconstritores e vasodilatadores, pode-se destacar, ainda, seu papel determinante na função cardíaca (Crackower et al., 2002), vascular (Rentzsch et al., 2008), metabólica (CAO et al., 2014), renal (Oudit et al., 2006) e nervosa (Alenina; Bader, 2019).

Dito isso, após um longo período de terapia intensiva, ventilação mecânica, anestesia geral e uso de bloqueador neuromuscular, não surpreende que sejam necessários longos períodos de recuperação e sequelas funcionais (Carfi et al., 2020). Mesmo na COVID-19 leve, tem sido relatado que o período pós infecção envolve uma série de

sintomas arrastados como fadiga persistente, mialgia, desregulação autonômica manifestada como síndrome de taquicardia postural ortostática, disfunção endotelial, termorregulação anormal, distúrbios intestinais e manifestações cutâneas (Oliveira et al., 2022; Davido et al., 2020).

“COVID longa” é um termo comumente usado para descrever a presença de sintomas, mesmo semanas ou meses após a infecção por SARS-CoV-2. Podendo também ser chamada de “síndrome pós-COVID”, ela pode ser contínua ou recorrente e remittente por natureza. É caracterizada pela persistência de um ou mais sintomas de COVID aguda ou aparecimento de novos sintomas. A maioria das pessoas com essa síndrome são PCR negativas, indicando recuperação microbiológica (Garg et al., 2020). Dependendo da duração dos sintomas, a pós-COVID ou COVID longa pode ser dividida em dois estágios: COVID pós aguda, onde os sintomas se estendem além de 3 semanas, mas menos de 12 semanas, e COVID crônica, onde os sintomas se estendem além de 12 semanas (Raveendran; Jayadevan; Sashidharan, 2022).

A existência de sintomas residuais é de cerca de 35% em pacientes tratados para COVID-19 em regime ambulatorial, mas de cerca de 87% envolvem pacientes hospitalizados (Tenforde et al., 2020). O mecanismo exato por trás da persistência dos sintomas ainda não é totalmente conhecido. A razão para a persistência dos sintomas pode ser as sequelas de danos aos órgãos (Biehl; Sese, 2020), extensão variável da lesão e tempo variável necessário para a recuperação de cada sistema orgânico, persistência rara do vírus no corpo, efeito inespecífico da hospitalização, sequelas de doença crítica, síndrome de tratamento pós-intensivo, complicações relacionadas a comorbidades ou efeitos adversos de medicamentos usados (Forte et al., 2020).

As sequelas respiratórias de longo prazo, como dispneia crônica, tosse e função pulmonar reduzida estão presentes em cerca de 50% dos sobreviventes (Han et al., 2024). Um estudo observacional prospectivo realizado de dezembro de 2021 a outubro de 2022, observou a função pulmonar de pacientes com pneumonia grave por COVID-19 hospitalizados na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital Universitário de Chiang Mai, e foi observado que pacientes que se recuperaram de COVID-19 grave tiveram porcentagem prevista do volume expiratório forçado no 1º segundo (%VEF₁), porcentagem prevista da capacidade vital forçada (%CVF) e pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) reduzidos (Ngamsutham et al., 2024). O mecanismo primário desse acontecimento explica que o comprometimento pulmonar restritivo em pacientes com COVID longa é originado de alterações fibróticas desenvolvidas nos pulmões após uma

infecção aguda. Tal lesão estimula o recrutamento e ativação de fibroblastos, aumentando o risco de fibrose pulmonar (McDonald, 2021).

A medição dos volumes pulmonares estáticos é importante para o diagnóstico preciso de distúrbios pulmonares e ao fazer medições dependentes de volume, como a resistência das vias aéreas (Criée et al., 2011). O método mais preciso é o da pletismografia corporal, que fornece uma estimativa da capacidade pulmonar total independentemente da presença de obstrução do fluxo de ar. Esse aparelho fornece medidas do pulmão que refletem uma infinidade de aspectos funcionais e estruturais. Essas medidas demonstraram conferir informações clínicas que são independentes de outras informações funcionais, especialmente em doenças obstrutivas das vias aéreas (Tantucci et al., 2016).

Somando a isso, fisiologicamente as células endoteliais foram recentemente implicadas como fonte primária para o início e disseminação da síndrome do desconforto respiratório agudo causada pelo SARS-CoV-2, resultando em lesão endotelial grave e trombose generalizada (Klok et al., 2020). O fenótipo pró-trombótico e a coagulação intravascular difusa observada na COVID-19 refletem a disfunção endotelial, que estimula a trombose, levando à exposição de material subendotelial pró-trombótico, agregação plaquetária, regulação das cascatas de coagulação, ativação da trombina e produção de fibrina, além de alterações no tônus muscular vascular e no fluxo sanguíneo (Klok et al., 2020).

Durante a fase da COVID longa, um estudo examinou os efeitos de longo prazo da infecção na função vascular de pacientes que não precisaram de internação e indicaram disfunção endotelial dos pacientes (Peng et al., 2024). Essa informação pode ocorrer devido ao impacto do SARS-CoV-2 na camada endotelial dos vasos e pode estar relacionada à ligação de sua proteína spike (S) à ACE2 na superfície da célula hospedeira, que facilita a entrada viral na célula hospedeira, que pode provocar a uma condição conhecida como endotelite (Kumar et al., 2021). Ademais, a função endotelial prejudicada já foi relatada tanto na DPOC quanto na asma, e a extensão da disfunção endotelial está associada à gravidade da obstrução do fluxo de ar (Hancox et al., 2020). Sabendo de todas as implicações que os sobreviventes da COVID-19 enfrentam com as sequelas respiratórias, surge o questionamento na literatura em saber como a função pulmonar pode influenciar na resposta vascular desses pacientes.

Apesar de ter se passado muito tempo da fase aguda da doença, ela, até este tempo, traz características significativas nos pacientes que precisam ser estudadas e analisadas a

fim de melhorar a abordagem sobre as consequências da patologia e auxiliar a desenvolver protocolos de reabilitação. Uma reabilitação assertiva é o caminho ideal para a diminuição dos sintomas relacionados à doença.

3. OBJETIVO GERAL

- Avaliar a influência da função pulmonar sobre a resposta vascular de pacientes que apresentam COVID longa.

4. HIPÓTESE

Hipotetiza-se que após mais de dois anos da infecção de COVID-19, a função pulmonar de pacientes com COVID longa pode influenciar na resposta vascular.

H0: A função pulmonar não influencia na resposta vascular de pacientes com COVID longa.

H1: A função pulmonar influencia na resposta vascular de pacientes com COVID longa.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo e processo de recrutamento

Trata-se de um estudo observacional e transversal. Este estudo foi conduzido seguindo as diretrizes do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (Von et al., 2008). A pesquisa foi realizada junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (PPGFT UFSCar) e no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP). O recrutamento dos participantes ocorreu no ambulatório de pacientes pós-COVID-19 do Hospital Universitário (HU) da UFSCar e na cidade de São Carlos por meio da divulgação verbal, cartazes (APÊNDICE I) e internet e nos meios de comunicação disponíveis (site do programa de pós-graduação, inforede UFSCar, entre outros).

5.2 Aspectos Éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) por meio da Plataforma Brasil (<http://plataformabrasil.saude.gov.br/>) no dia 05/08/2023 e foi aprovado no dia 04/09/2023 sob o número de parecer 6.714.763 (ANEXO I). A coleta de dados seguiu as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – pesquisa envolvendo seres humanos, com garantia da confidencialidade, do anonimato, da não utilização das informações em prejuízo dos indivíduos e do emprego das informações somente para os fins previstos na pesquisa. Todos os participantes incluídos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE II).

5.3 Amostra

Critérios de inclusão

Participantes de ambos os sexos, com idade ≥ 40 anos, classificados com Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS) ≤ 2 (limitação funcional leve) (ANEXO II).

Critérios de não inclusão

Participantes com histórico de doença cardíaca, angina instável, hipertensão arterial não controlada, diabetes mellitus não controlado e/ou insulino-dependente, que tenham doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, tuberculose prévia, bronquite, neoplasia pulmonar ou alguma condição que possa comprometer a realização do teste de função pulmonar.

Critérios de Exclusão

Participantes que não tiverem interesse em continuar a participação, intolerância à alguma avaliação, identificação de doenças agudas ou não controladas no momento das avaliações.

5.4 Procedimentos

Os participantes foram avaliados no período da manhã para evitar diferentes respostas fisiológicas devido às mudanças circadianas; e foi orientada a não ingestão de caféina, bebida alcoólica ou qualquer outro estimulante na noite anterior e no dia da coleta de dados, e a não realizarem atividades no dia anterior. Todas as avaliações foram realizadas em ambiente climatizado, com temperatura controlada entre 22 a 24 °C e umidade relativa do ar entre 50 a 60%. Os pacientes responderam a ficha de avaliação (APÊNDICE III) e realizaram os demais testes em uma única visita. O protocolo do estudo está descrito na **Tabela 1**:

Tabela 1. Design das avaliações clínicas

Visita Única	Triagem e avaliação	Ficha de avaliação; Aplicação do Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS); Avaliação da vasodilatação mediada por fluxo na artéria braquial; Avaliação da Função Pulmonar.
--------------	---------------------	---

Post-COVID-19 Functional Status Scale - PCFS

A escala do estado funcional Pós-COVID-19, foi recentemente traduzida para o português do Brasil e tem sido uma excelente estratégia para avaliar limitações após infecção por SARS-COV-2. A escala PCFS abrange toda a extensão dos desfechos funcionais, por estar focada nas limitações de tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho/escola, assim como mudanças no estilo de vida, ocasionadas pelos sintomas de fadiga e dispneia. A escala tem 5 possibilidades de gradação de 0 (zero: sem sintomas), 1 (limitação funcional muito leve), 2 (limitação funcional leve), 3 (limitação funcional moderada), 4 (quatro: limitação funcional grave), a 5 (cinco: morte). Foram incluídos no estudo, indivíduos com $PCFS \leq 2$, ou seja, limitações funcionais leves (Facio et al., 2023).

Avaliação da vasodilatação mediada por fluxo na artéria braquial

Foi realizada avaliação ultrassonográfica da artéria do braço, para observar a mudança no diâmetro da artéria braquial em resposta ao aumento do estresse de cisalhamento (EC) induzido pela vasodilatação mediada por fluxo na artéria braquial

(DMF). Para a avaliação da DMF o paciente foi posicionado em posição supina em uma maca, em seguida foi colocado um esfigmomanômetro na região do antebraço. As medidas foram obtidas através de um ultrassom (*M-Turbo, Sonosite, Seattle, WA, EUA*), realizadas em um plano longitudinal em um local proximal à fossa antecubital 1-3 cm, com o braço abduzido aproximadamente a 80° do corpo e o antebraço supinado (Figura 1). O transdutor do ultrassom (11 MHz) foi posicionado para visualizar as interfaces lúmen-íntima anterior e posterior ao medir o diâmetro ou a velocidade do fluxo central (*Doppler pulsado*) (Thijssen et al., 2019; Goulart et al., 2020).



Figura 1. Ilustração de avaliação da DMF (Fonte: arquivo pessoal)

Depois que as imagens iniciais foram registradas, um manguito de pressão arterial no antebraço foi inflado até 200 mmHg por 5 minutos. Para avaliar a vasodilatação mediada por fluxo, 10 imagens foram capturadas a uma taxa de 10 imagens por segundo, durante 30 s, 1 min, 2 min e 3 min após a liberação do manguito. A velocidade do fluxo braquial basal e pico de velocidade após a liberação do manguito foram registrados. As imagens foram gravadas digitalmente usando um software: *Braquial Imager (Medical Imaging, Iowa City, IA, EUA)* e posteriormente analisadas.

A DMF absoluta (mm) foi calculada como: (diâmetro da artéria braquial antes da insuflação - diâmetro da artéria braquial após a insuflação); a porcentagem de DMF (%) foi calculada como: [(diâmetro da artéria braquial antes da insuflação - diâmetro arterial braquial após a insuflação/ diâmetro do vaso sanguíneo antes da insuflação) x 100. Para estimar o estresse de cisalhamento na parede da artéria braquial, as taxas de pico do EC (s^{-1}) foram calculadas durante a DMF usando a seguinte equação: pico EC = velocidade máxima de fluxo (mm /s) ÷ diâmetro arterial (mm). Para calcular a DMF normalizada foi utilizada a seguinte equação: DMF normalizada = DMF ÷ pico de EC (Phillips et al., 2011).

Avaliação da Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados de acordo com as recomendações da American Thoracic Society/European Respiratory Society, usando o pletismógrafo da marca MasterScreen Body; Jaeger, Würzburg, Alemanha (Figura 3). O equipamento é uma cabine em que o paciente fica durante para realização do exame e nele foram realizados todos os testes para avaliar a função pulmonar do paciente: espirometria, pletismografia de corpo inteiro, difusão pulmonar, pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e a pressão expiratória máxima (PE_{máx}). O equipamento foi sempre calibrado previamente para a realização das manobras. Todos os valores preditos dos testes foram analisados usando as referências de Pereira et al., 2007.



Figura 2. Ilustração do pletismógrafo de corpo inteiro (Fonte: arquivo pessoal)

Para realizar a espirometria, o paciente foi orientado a permanecer sentado em uma cadeira confortável e soprar através de um tubo contendo um bocal para espirometria descartável. Foi utilizado clipe nasal para impedir a passagem de ar pelas narinas, garantindo que toda respiração fosse feita pela boca. Durante o exame, foi alternativamente pedido ao paciente que respirasse tranquilamente por algum tempo, para registrar os valores iniciais. Em seguida, o avaliador solicitou: “enche o pulmão completamente e depois sopra com o máximo de força e rapidez possível”, durante pelo menos 6 segundos sem parar, para esvaziar completamente os pulmões e medir o ar liberado (Besnier et al., 2022).

Para realizar a pletismografia de corpo inteiro o paciente foi orientado a respirar dentro do pletismógrafo (caixa) hermética fechada com um clipe no nariz. A manobra fundamental para a determinação de volumes é a inspiração contra uma via aérea ocluída, fazendo esforços respiratórios rápidos e repetitivos suaves. Assim, o gás nos pulmões é alternadamente descomprimido (rarefeito) e comprimido, e as variações no volume pulmonar são refletidas por variações inversas de compressão e descompressão (rarefação) do gás na caixa, o que é refletido por variação de pressão na caixa pletismográfica (Daher et al., 2020).

O teste de difusão pulmonar do monóxido de carbono consiste na medida de transferência do gás monóxido de carbono através da membrana alvéolo-capilar pulmonar. Para a execução de suas medidas foi realizada manobra da respiração única com o paciente em repouso. O procedimento foi previamente explicado e demonstrado por uma técnica responsável. Os pacientes desenvolvem a manobra com um clipe nasal e em posição sentada. Para a realização do teste o paciente inala uma mistura de gás com baixa concentração de monóxido de carbono (0,30%) e Hélio (10%). Após estabilização do volume corrente (VC), pede-se para expirar todo o ar dos pulmões de forma lenta, até atingir o volume residual (VR). No momento em que o computador detecta fluxo expiratório zero, a válvula do sistema, automaticamente, é ativada e o paciente realiza manobra inspiratória o mais rápido possível, devendo manter um tempo de apneia entre 9 e 11 segundos (Lytzen et al., 2024)

A mensuração das pressões respiratórias estáticas máximas é um teste relativamente simples, rápido e não invasivo, que consiste em duas medidas. A PImáx é um índice de força da musculatura inspiratória, e a PEmáx é um índice de força dos músculos expiratórios. Para ambas as manobras foi usado o clipe nasal e o paciente foi orientado a respirar pelo bocal do equipamento. Para avaliar a PEmáx, o paciente foi orientado a inspirar o máximo volume de ar e em seguida realizar uma expiração máxima. E, na medida da PImáx, o indivíduo expirou todo o ar e realizou um esforço inspiratório máximo no aparelho (Bretas et al., 2022).

5.5 Análise Estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Dados foram expressos em valores de média e desvio padrão (DP) ou em valor absoluto (%). As variáveis categóricas com duas medidas foram comparadas pelo teste exato de Fisher. A análise de correlação de Pearson, para dados paramétricos, foi realizada para

investigar as correlações entre as variáveis. A magnitude das correlações foi determinada considerando o seguinte esquema de classificação para os valores de r : $\leq 0,35$ baixo ou fraco; $0,36 \leq 0,67$ moderado; $\geq 0,68$ forte ou alto; $\geq 0,9$ muito alto; e perfeito 1 (Taylor, 1990). Um modelo de regressão linear foi usado para verificar a influência das variáveis. Todos os testes foram feitos no Graphpad Prism 7.0 (GraphPad Software, Califórnia, EUA) e no Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 17.0 (Chicago, IL, EUA) com significância estatística definida em $p \leq 0,05$.

6. RESULTADOS

Quarenta e dois participantes foram inicialmente recrutados para essa pesquisa e 05 foram excluídos (desistiram de concluir), e 5 não foram incluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão. Participaram da pesquisa 32 participantes, e destes, 19 eram mulheres e o restante homens. A **figura 3** apresenta o diagrama de recrutamento e a perda amostral existente.

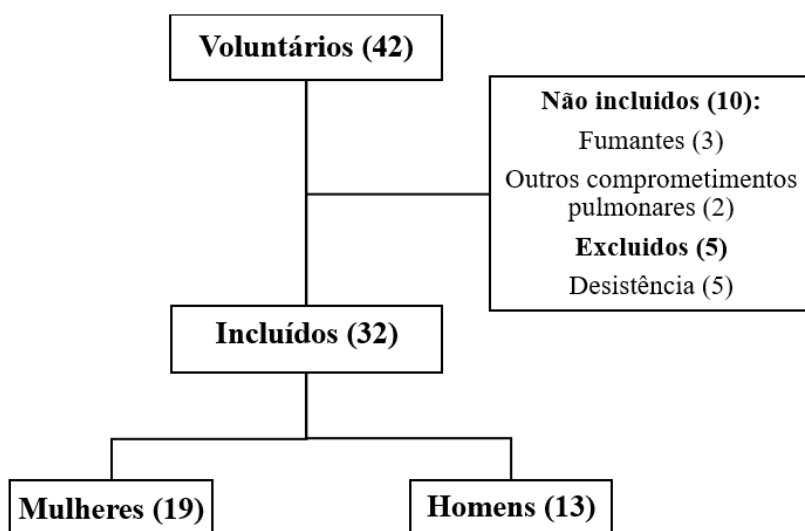


Figura 3. Diagrama de fluxo representando o recrutamento e a perda da amostra

A média de idade foi de $55,8 \pm 8,6$ anos, com uma média de peso de $88,96 \pm 21,66$ kg. Os participantes apresentavam um tempo médio de 32,25 meses que tiveram o episódio agudo. Entre os participantes, apenas 4 apresentaram índice de massa corporal (IMC) dentro do padrão, 10 apresentaram sobrepeso. A maioria dos pacientes apresentava diabetes como comorbidade, e 26 deles se definiram como sedentários. Além disso, os participantes relataram sintomas persistentes de fadiga e falta de ar ao realizarem tarefas simples, sendo 15 participantes classificados com limitações leves na escala PCFS, o que significa que as atividades diárias em casa ou no trabalho podem ser realizadas em menor

intensidade ou são ocasionalmente evitadas devido aos sintomas. A **tabela 2** apresenta a caracterização da nossa amostra total.

Tabela 2. Caracterização da amostra

Variáveis	Total (n=32)
Idade (anos)	55,8 ± 8,69
Mulheres	19 (59)
Altura (cm)	1,65 ± 0,10
Peso (Kg)	88,96 ± 21,66
Tempo de COVID (meses)	32,25 ± 11,17
IMC (Kg/m²)	32,1 ± 6,5
Normal	4 (12)
Sobrepeso	10 (31)
Obesidade Grau I	11 (34)
Obesidade Grau II	5 (16)
Obesidade Grau III	2 (6)
Fatores de Risco	
Diabetes	17 (53)
HAS	9 (28)
Sedentarismo	26 (81)
Ex-fumante	6 (18)
Sintomas persistentes	
Falta de ar	19 (59)
Fadiga	26 (81)
Perda de memória	3 (9)
Dor no corpo	10 (31)
Tosse	3 (9)
PCFS	
Limitação muito leve	17 (57)
Limitação leve	15 (43)

Valores apresentados em média e DP ou valor absoluto (%). Kg: quilos; cm: centímetros; Tempo médio de Covid: tempo percorrido do diagnóstico até a avaliação; PCFS: Post-COVID-19 Functional Status Scale; HAS: hipertensão Arterial Sistêmica.

Na **tabela 3** está apresentada a resposta da função pulmonar dos participantes com COVID longa. Nela podemos observar dados de todos os testes realizados. Também observamos que considerando a média da porcentagem prevista, todos os participantes não apresentavam nenhuma anormalidade pulmonar.

Tabela 3. Resposta da função pulmonar dos indivíduos com COVID longa

Variáveis	Total (n=32)
VEF ₁ (L)	2,56 ± 0,82
VEF ₁ (% do predito)	92,55 ± 23,58
CVF (L)	3,33 ± 0,93
CVF (% do predito)	101,84 ± 17,99
VEF ₁ /CVF (% do predito)	81,15 ± 14,7
PImáx (cmH ₂ O)	62,28 ± 35,17
PImáx (% do predito)	120,69 ± 64,58
PEmáx (cmH ₂ O)	86,88 ± 47,92
PEmáx (% do predito)	83,90 ± 35,90
CRF (L)	2,52 ± 1,35
CRF (% do predito)	83,84 ± 35,80
VR (L)	2,17 ± 0,69
VR (% do predito)	118,28 ± 38,16
RVA (cmH ₂ O)	0,77 ± 0,36
RVA (% do predito)	74,50 ± 35,05
DCLO (ml)	20,39 ± 7,85
DCLO (% do predito)	80,69 ± 21,42
KCO (ml)	3,13 ± 1,32
KCO (% do predito)	93,72 ± 17,95

Valores apresentados em média e DP. VEF₁: volume expiratório forçado em um segundo; CVF: capacidade vital forçada; VR: volume residual; PImáx: Pressão inspiratória máxima; PEmáx: Pressão expiratória máxima; CRF: capacidade residual funcional; RVA: resistência das vias aéreas; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; KCO: coeficiente de transferência de monóxido de carbono; L: litros; ml: mililitros; %: porcentagem; cmH₂O: centímetros de água.

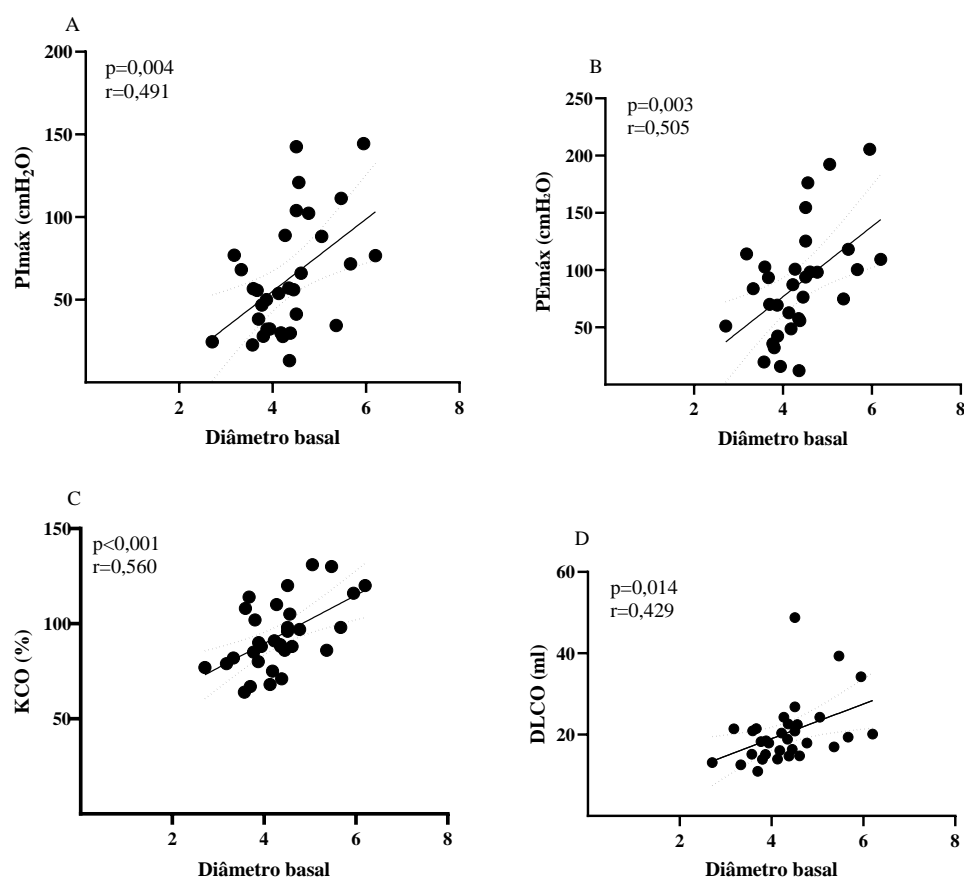
Já na **Tabela 4**, foi exposta a resposta da função endotelial dos participantes com COVID longa. Nela é apresentado a DMF tanto em porcentagem quanto em milímetros. Também podemos observar a média do diâmetro basal e do fluxo pós hiperemia de todos os pacientes avaliados.

Tabela 4. Resposta da função endotelial dos pacientes com COVID longa

Variáveis	Total (n=32)
Diâmetro basal (mm)	4,32 ± 0,79
Cisalhamento basal (s)	19,04 ± 11,78
Fluxo pós hiperemia (cm/s)	0,25 ± 0,16
Cisalhamento pós hiperemia (s)	60,56 ± 45,36
DMF (mm)	- 0,01 ± 0,45
DMF (%)	- 0,21 ± 11,24

Valores apresentados em média e DP. %: porcentagem; mm: milímetro.

A análise de correlação de Pearson revelou diferença significativamente positiva entre o parâmetro da função vascular, o diâmetro basal, com variáveis da função pulmonar. Revelando que quanto maior o diâmetro basal dos voluntários, maior seria também os valores de função pulmonar. A **figura 4** mostra todas as correlações com os valores de *p* e *r*, respectivamente.



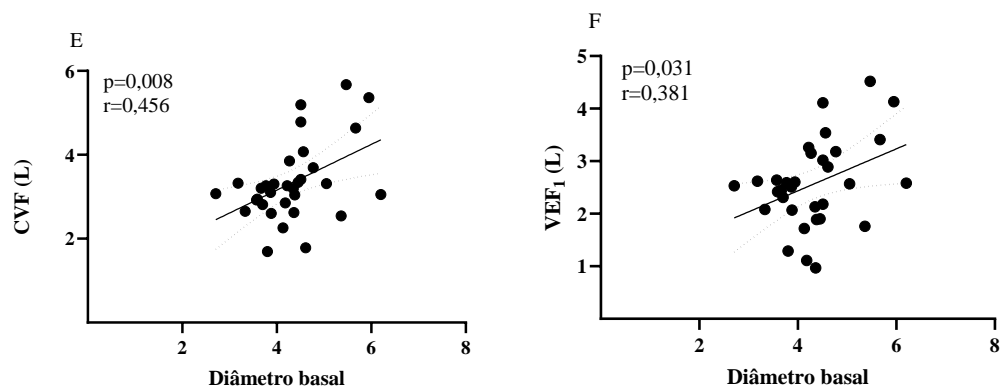


Figura 4. Correlação de Pearson entre diâmetro basal e função pulmonar

Quando realizamos a regressão linear simples (tabela 5), o R^2 ajustado da KCO (%) nos indica que apenas esta variável influencia isoladamente 29% da resposta ao diâmetro basal dos participantes. Além disso, o valor do coeficiente β nos diz que a cada um paciente a difusão pulmonar atua 0,025 por diâmetro basal de um único paciente.

Tabela 5. Regressão linear para determinar a influência do KCO (%) no diâmetro basal de pacientes com COVID longa

Variáveis	Coefficiente β	Erro	Valor de <i>p</i>
Constante	2,01	0,63	0,003
KCO (%)	0,025	0,007	<0,001

R^2 Ajustado = 0,29; $F=13,69$ ($p<0,001$). KCO: coeficiente de transferência de monóxido de carbono.

7. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a avaliar qual a influência da função pulmonar na resposta vascular de pacientes que apresentam características da COVID longa há mais de dois anos. Nossos principais achados foram: 1) apesar de ter passado um tempo considerável de 32 meses após a infecção aguda, ainda foram identificados comprometimentos vasculares importantes nos indivíduos que foram infectados quando observamos a DMF (%); 2) e quando relacionamos variáveis VEF_1 , CVF, $PI_{m\acute{a}x}$, $PE_{m\acute{a}x}$, DLCO e KCO, da função pulmonar, com o diâmetro basal da função endotelial podemos notar significância importante e positiva, e, 3) a regressão linear observou que a variável, KCO (%), nos indica que apenas ela influencia isoladamente 29% da resposta ao diâmetro basal dos participantes avaliados.

A lesão microtrombótica no endotélio e inflamação sistêmica persistente são características deixadas pela COVID-19 (Gyöngyösi et al., 2023). Sua avaliação pela técnica da DMF tem sido amplamente utilizada como um marcador alternativo para disfunção endotelial ajudando no prognóstico da doença cardiovascular (DCV) e sendo preditor de mortalidade (Thijssen et al., 2019). Quando observamos os resultados da função endotelial do nosso estudo notamos resultados ainda ruins. Um estudo realizado em 2023 (Heiss et al., 2023), avaliou os valores da DMF em indivíduos aparentemente saudáveis e forneceu valores de referência para facilitar o uso clínico mais amplo, comparando com nossos valores da DMF%, dispostos na tabela 3, nossos pacientes se encontram na faixa patológica da classificação, demonstrando que mesmo após vários meses da infecção aguda ainda temos disfunção endotelial presente.

Fatores de risco como sobrepeso/obesidade e diabetes são frequentemente associados a pacientes com disfunção endotelial (Nakamura et al., 2021), no nosso estudo percebemos que a maioria dos nossos pacientes com COVID longa avaliados apresentavam tais fatores, o que pode ter contribuído para uma DMF% patológica. Além disso, um estudo retrospectivo de coorte pareada (Xiang et al., 2023) mostrou que pacientes com IMC > 30 kg/m² tiveram um risco relativo aumentado de 10% de relatar sintomas prolongados em comparação com pacientes com IMC normal, tal fator também corrobora com nossos resultados, pois mais da metade dos participantes apresentam peso fora do normal, como apresentado na tabela 2.

Antes da pandemia, (Hancox et al., 2020), em uma análise transversal da função pulmonar e endotelial de pacientes asmáticos com 38 anos, foi descoberto que valores mais altos de função pulmonar estavam associados a uma melhor função endotelial, dado esse que corrobora com nossa pesquisa quando observamos correlações fortes na figura 4. Associações mais fortes foram encontradas para VEF₁, sugerindo que a função endotelial prejudicada é associada a um padrão obstrutivo. A inflamação das vias aéreas causa disfunção endotelial na circulação pulmonar, o que leva à disfunção endotelial sistêmica (Matsuzawa et al., 2015). Sabendo que todas as nossas correlações se mostraram positivas quando associamos parâmetros da função pulmonar com o diâmetro basal da FMD, conseguimos demonstrar as repercussões da doença ainda traz, e saber dessa informação pode guiar formas de melhor reabilitação para esses pacientes.

Somando ao que foi exposto, as alterações respiratórias presentes nos pacientes com COVID longa podem ser explicadas pela fibrose pulmonar pós-COVID-19. Tal patologia é um distúrbio pulmonar que ainda não tem uma definição, prevalência,

fisiopatologia ou tratamento específicos bem descrito (Alrajhi, 2023). Normalmente é associada a existência de sequelas tomográficas fibróticas persistentes (Caruso, 2021), apesar dos nossos pacientes não terem feito esse exame específico, um estudo (Han et al., 2023) mostrou que uma parte dos participantes da sua pesquisa, mesmo com tomografia computadorizada (TC) normal ainda apresentava sintomas respiratórios e DCLO alterado, e isso também foi observado no nosso estudo. Nossos pacientes foram classificados usando a PCFS apresentando sintomas limitantes em atividades de vida diária, sendo o sintoma mais relatado a fadiga e a falta de ar.

Pacientes com sintomas persistentes devem considerar o treinamento de reabilitação pulmonar precoce. Infelizmente não está claro se ou quais pacientes podem se beneficiar do uso de modalidades terapêuticas, como medicamentos e reabilitação pulmonar, para melhorar o comprometimento causado pela fibrose (Duong-Quy et al., 2023). Porém, diretrizes clínicas recentes influenciam a reabilitação pulmonar como forma de tratamento, principalmente aquelas que incluem treinamento físico, educação e mudanças comportamentais (Reina-Gutiérrez et al., 2021). Um estudo de (Sahnoun et al., 2023) mostrou que a reabilitação muscular respiratória de 6 semanas, envolvendo treinamento muscular respiratório, exercício de tosse, treinamento diafragmático, exercícios de alongamento, exercícios respiratórios e exercícios domiciliares, melhorou parâmetros funcionais, incluindo VEF₁, CVF, CPT, DLCO.

Um estudo observacional prospectivo foi conduzido sobre pneumonia pós-COVID-19 na Tailândia durante um ano, nele foi descoberto que os dados de espirometria, incluindo % previsto de CVF e VEF₁, foram significativamente menores no grupo de pneumonia pós-COVID-19 em comparação com controles saudáveis (Chaiwong et al., 2023). Nosso estudo avaliou pacientes com mais de dois anos após a infecção aguda e os mesmos já demonstraram recuperação na função pulmonar, não apresentando nenhum sinal de obstrução ou restrição, apesar de não terem sido comparadas com um grupo saudável. Além disso, não corroborando com nosso estudo, um resultado positivo da P₁máx também foi notado na população, porém em um estudo observacional transversal multicêntrico com pacientes recuperados de COVID-19 aguda grave 30 meses após a infecção inicial (Goulart et al., 2024), essa variável teve resultado negativo quando observada. A redução da força muscular dos músculos respiratórios pode afetar negativamente a capacidade funcional e a qualidade de vida a longo prazo, porém podemos notar que após mais de 30 meses temos uma boa recuperação dos nossos pacientes.

A persistência de níveis mais elevados de biomarcadores endoteliais em pacientes pós-COVID-19 e um DLCO reduzido poderia sugerir um impacto adicional da disfunção endotelial e conseqüentemente afetar as trocas gasosas (Alfaro et al., 2024). Em nosso estudo tivemos uma correlação positiva quando associamos diâmetro basal da função endotelial com variáveis da função pulmonar, como por exemplo o DLCO (exposto na figura 4-E) da difusão pulmonar, nos dizendo que quanto melhor a função pulmonar, melhor também seria a função endotelial daquele paciente. Vale ressaltar que o estudo citado acima foi realizado com pacientes seis meses após a alta da UTI e na nossa, os pacientes avaliados tinham mais de dois anos que tiveram o evento da infecção aguda, o que pode indicar que o tempo é um fator importante para a recuperação.

Outra variável importante no estudo foi o KCO. Ela é considerada um índice para avaliar a eficiência da transferência alveolar de monóxido de carbono, medindo a troca gasosa pulmonar através da membrana alvéolo-capilar (Kim et al., 2020), ou seja, sua ação reflete diretamente na qualidade da captação de gás alveolar-capilar. Quando realizamos a correlação entre diâmetro basal da DMF com KCO (%) descobrimos que essa foi relação mais significativa desse estudo, e, quando realizada a regressão linear simples entre as duas variáveis foi possível observar que a variável pulmonar influi 29% no diâmetro basal dos pacientes, o que nos indica que manter uma função pulmonar dentro da normalidade, reflete em uma condição favorável em relação ao diâmetro basal, sendo a mesma uma variável importante para a avaliação da função endotelial por ser utilizada para o cálculo da DMF (Weissgerber, 2014). Levando isto em consideração, predizemos que, através de um exame de função pulmonar completa ou até de um exame mais básico, como a espirometria, pode-se facilitar a avaliação da função vascular, contribuindo assim para o campo clínico. Dito isso, já foi discutido que a infecção por COVID-19 causou lesões persistentes ao tempo nos participantes avaliados nesse estudo.

As limitações do nosso estudo devem ser declaradas. Esse foi um estudo de centro único que incluiu um número relativamente pequeno de pacientes com COVID longa e, portanto, o risco de subestimar as correlações existentes entre função pulmonar e função endotelial em COVID longa pode ser alto. Apesar disso, fomos capazes de mostrar correlações significativas entre as medições de P_{Imáx}, P_{Emáx}, DLCO, %KCO e CVF com o diâmetro basal da função endotelial. Por fim, não comparamos nossas descobertas com pacientes que não desenvolveram COVID longa. No entanto, fomos capazes de avaliar a regressão e mostrar o dano que reflete a maioria dos aspectos da função

endotelial sistêmica e pulmonar. Mais pesquisas são interessantes para investigar os danos que a COVID-19 causa ao endotélio.

8. CONCLUSÃO

Com base nos resultados podemos concluir que a função pulmonar influencia na resposta vascular de pacientes com COVID longa. Tal fato foi comprovado com a regressão linear quando observou que a variável, KCO (%) influencia isoladamente 29% da resposta ao diâmetro basal dos participantes avaliados. Mais de dois anos após a recuperação da infecção por COVID-19, observamos a presença de sintomas persistentes e alterações na função endotelial, que trazem implicações importantes para os indivíduos quando falamos de saúde cardiovascular. No entanto, mais estudos em larga escala investigando os efeitos de longo prazo da COVID longa são necessários para entender completamente o impacto da doença crônica entre sobreviventes de infecções por SARS-CoV-2.

9 REFERÊNCIAS

1. ALENINA, N.; BADER, M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: Evidence from transgenic animal models. **Neurochemical research**, v. 44, n. 6, p. 1323–1329, 2018.
2. ALFARO, E. et al. Endothelial dysfunction and persistent inflammation in severe post-COVID-19 patients: implications for gas exchange. **BMC Medicine**, v. 22, n. 1, 13 jun. 2024.
3. ALRAJHI, N. N. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: An ongoing concern. **Annals of Thoracic Medicine**, v. 18, n. 4, p. 173–181, 2023.
4. ANNA AGNES LYTZEN et al. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide and nitric oxide after COVID-19: A prospective cohort study (the SECURE study). **Experimental Physiology**, v. 109, n. 5, p. 652–661, 26 mar. 2024.
5. BESNIER, F. et al. Cardiopulmonary Rehabilitation in Long-COVID-19 Patients with Persistent Breathlessness and Fatigue: The COVID-Rehab Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 7, p. 4133, 31 mar. 2022.
6. BIEHL, M.; SESE, D. Post-intensive care syndrome and COVID-19 - Implications post pandemic. **Cleveland Clinic journal of medicine**, 2020.
7. BRETAS, D. C. et al. Lung function six months after severe COVID-19: Does time, in fact, heal all wounds? **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, n. 3, 1 maio 2022.
8. CAO, X. et al. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis can inhibit hepatic insulin resistance. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 393, n. 1–2, p. 30–38, 2014.
9. CARFÌ, A. et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 6, p. 603–605, 2020.
10. CARUSO, D. et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. **Radiology**, v. 301, n. 2, p. E396–E405, nov. 2021.
11. CHEN Y. et al. Epidemiological characteristics of infection in COVID-19 close contacts in Ningbo city. **Zhonghua liu xing bing xue za zhi**, v. 41, n. 5, p. 667–671, 2020.

12. CRACKOWER, M. A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. **Nature**, v. 417, n. 6891, p. 822–828, 2002.
13. CRIÉE, C. P. et al. Body plethysmography – Its principles and clinical use. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 7, p. 959–971, jul. 2011.
14. DAHER, A. et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. **Respiratory Medicine**, v. 174, p. 106197, nov. 2020.
15. DAVIDO, B. et al. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 26, n. 11, p. 1448–1449, 2020.
16. DUONG-QUY, S. et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review. **Pulmonary Therapy**, p. 1–13, 20 maio 2023.
17. FACIO, C. et al. Post-COVID-19 functional status scale: Cross-cultural adaptation and measurement properties of the Brazilian Portuguese version. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 27, n. 3, p. 100503–100503, 1 maio 2023.
18. FORTE, G. et al. COVID-19 Pandemic in the Italian Population: Validation of a Post-Traumatic Stress Disorder Questionnaire and Prevalence of PTSD Symptomatology. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 11, p. 4151, 10 jun. 2020.
19. GARG, P. et al. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? **Journal of medical virology**, v. 93, n. 2, p. 673–674, 2020.
20. GOULART, C. DA L. et al. Non-invasive ventilation improves exercise tolerance and peripheral vascular function after high-intensity exercise in COPD-HF patients. **Respiratory Medicine**, v. 173, p. 106173, 1 nov. 2020.
21. GOULART, C. DA L. et al. Sex-Based Differences in Pulmonary Function and Cardiopulmonary Response 30 Months Post-COVID-19: A Brazilian Multicentric Study. **International journal of environmental research and public health**, v. 21, n. 10, p. 1293, 2024.
22. GYÖNGYÖSI, M. et al. Long COVID and the cardiovascular system—elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC

- Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. **Cardiovascular Research**, v. 119, n. 2, p. 336–356, 25 jul. 2022.
23. HAN, X. et al. Long-term Radiological and Pulmonary Function Abnormalities at 3-year post COVID-19 Hospitalization: A Longitudinal Cohort Study. **European Respiratory Journal**, 1 jan. 2024.
24. HAN, X. et al. Long-term Radiological and Pulmonary Function Abnormalities at 3-year post COVID-19 Hospitalization: A Longitudinal Cohort Study. **European Respiratory Journal**, 1 jan. 2024.
25. HANCOX, R. J. et al. Associations between lung and endothelial function in early middle age. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 25, n. 1, p. 89–96, jan. 2020.
26. HEISS, C. et al. Flow-mediated dilation reference values for evaluation of endothelial function and cardiovascular health. **Cardiovascular Research**, v. 119, n. 1, p. cvac095, 16 jun. 2022.
27. KIM, Y. W. et al. Decline in Carbon Monoxide Transfer Coefficient in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 5, p. E1512, 18 maio 2020.
28. KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, abr. 2020.
29. KUMAR, S. et al. The COSEVAST Study Outcome: Evidence of COVID-19 Severity Proportionate to Surge in Arterial Stiffness. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 25, n. 10, p. 1113–1119, 26 out. 2021.
30. LANA, R. M. et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 3, p. e00019620, 13 mar. 2020.
31. LIMA, C. M. A. DE O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. V–VI, 1 abr. 2020.
32. MATSUZAWA, Y. et al. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 4, n. 11, 29 out. 2015.
33. MCDONALD, L. T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 320, n. 2, p. L257–L265, 1 fev. 2021.

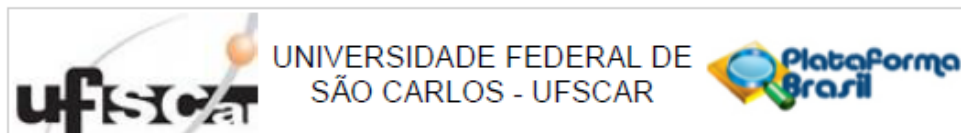
34. NAKAMURA, T. et al. Improvement in Brachial Endothelial Vasomotor Function and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Reduces the Residual Risk for Cardiovascular Events after Optimal Medical Treatment in Patients with Coronary Artery Disease. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 28, n. 11, p. 1133–1144, jan. 2021.
35. NGAMSUTHAM, T. et al. Pulmonary Function, Functional Capacity, Respiratory, and Locomotor Muscle Strength after Severe to Critically Ill COVID-19: A Long-Term Study. **Tuberculosis and respiratory diseases**, v. 87, n. 4, p. 532–542, out. 2024.
36. OLIVEIRA, M. R. et al. Covid-19 and the impact on the physical activity level of elderly people: A systematic review. **Experimental gerontology**, v. 159, p. 111675, 2021.
37. OUDIT, G. Y. et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. **The American journal of pathology**, v. 168, n. 6, p. 1808–1820, 2006.
38. PENG, J. et al. Long-term effects of COVID-19 on endothelial function, arterial stiffness, and blood pressure in college students: a pre-post-controlled study. **BMC infectious diseases**, v. 24, n. 1, p. 742, 2024.
39. PEREIRA, C. A. DE C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 4, p. 397–406, ago. 2007.
40. PHILLIPS, S. A. et al. Resistance and aerobic exercise protects against acute endothelial impairment induced by a single exposure to hypertension during exertion. **Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 4, p. 1013–1020, abr. 2011.
41. RAVEENDRAN, A. V.; JAYADEVAN, R.; SASHIDHARAN, S. Long COVID: An overview. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 15, n. 3, p. 869–875, 2021.
42. REINA-GUTIÉRREZ, S. et al. Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease, Including Coronavirus Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 102, n. 10, p. 1989-1997.e3, out. 2021.
43. RENTZSCH, B. et al. Transgenic angiotensin-converting enzyme 2 overexpression in vessels of SHRSP rats reduces blood pressure and improves endothelial function. **Hypertension**, v. 52, n. 5, p. 967–973, 2008.

44. SAHNOUN, I. et al. Impact of respiratory muscle training on clinical and functional parameters in COVID-19 recovered patients. **The Pan African Medical Journal**, v. 46, p. 65, 2023.
45. SHAH, T. et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on Chinese population: An online survey. **World Journal of Clinical Cases**, v. 9, n. 31, p. 9500–9508, 6 nov. 2021.
46. TAYLOR, R. Interpretation of the Correlation Coefficient: A Basic Review. **Journal of Diagnostic Medical Sonography**, v. 6, n. 1, p. 35–39, jan. 1990.
47. TANTUCCI, C. et al. Methods for Measuring Lung Volumes: Is There a Better One? **Respiration**, v. 91, n. 4, p. 273–280, 2016.
48. TENFORDE, M. W. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, march-June 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 69, n. 30, p. 993–998, 2020.
49. THIJSEN, D. H. J. et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **European Heart Journal**, v. 40, n. 30, p. 2534–2547, 18 jun. 2019.
50. VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Journal of clinical epidemiology**, v. 61, n. 4, p. 344–9, 2008.
51. WARAWUT CHAIWONG et al. The long-term impact of COVID-19 pneumonia on pulmonary function and exercise capacity. **Journal of Thoracic Disease**, v. 15, n. 9, p. 4725–4735, 1 set. 2023.
52. WEISSGERBER, T. L. Flow-Mediated Dilation: Can New Approaches Provide Greater Mechanistic Insight into Vascular Dysfunction in Preeclampsia and Other Diseases? **Current Hypertension Reports**, v. 16, n. 11, 3 set. 2014.
53. WRAPP, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science (New York, N.Y.)**, v. 367, n. 6483, p. 1260–1263, 2020.
54. XIANG, M. et al. The intersection of obesity and (long) COVID-19: Hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 10, 7 fev. 2023.

55. YESUDHAS, D.; SRIVASTAVA, A.; GROMIHA, M. M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, n. 2, p. 199–213, 2020.

10. ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO I – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO ASSOCIADO OU NÃO A ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR DE CORPO INTEIRO EM IDOSOS SOBREVIVENTES DA COVID-19 NO DESEMPENHO FUNCIONAL, NA FORÇA MUSCULAR E NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO

Pesquisador: Lêda Leonôr Mendonça Carvalho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 77147424.4.0000.5504

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.714.763

Apresentação do Projeto:

As informações referente a apresentação do projeto foram extraídas dos seguintes documentos:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2280342; TCLE; PROJETO anexados na PB em 29/01;2024

Resumo:

A COVID-19 desencadeia anormalidades em múltiplos sistemas, como o cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético e o nervoso. A fadiga, a fraqueza muscular, mialgias e artralguas são comuns em pacientes no pós-COVID, além da dispneia, que produzem pronunciada intolerância ao exercício que são limitadores para o processo de reabilitação. O protocolo de treinamento físico que combina exercícios aeróbios com resistidos associados tem sido terapêutica padrão para pacientes no pós-COVID. A associação da eletroestimulação neuromuscular de corpo inteiro (EENMCI) tem se apresentado como uma nova terapêutica tecnológica recomendada sobretudo quando há contração ativa muscular, resultando em incremento de força e potência muscular, aumento da capacidade funcional e modulação do sistema nervoso autônomo cardíaco, acelerando o

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

Telefone: (16)3351-9885

Município: SAO CARLOS

CEP: 13.565-905

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 6.714.763

processo de reabilitação de pacientes idosos com doenças crônicas. Contudo, os efeitos do exercício combinado associado ou não a EENMCI em idosos após a COVID-19, ainda não foram investigados. Objetivo: Analisar os efeitos do exercício físico combinado associado a EENMCI na capacidade funcional, na força e no controle autônomo da frequência cardíaca após um protocolo de 5 semanas. Métodos: trata-se de um ensaio clínico controlado e randomizado, em que serão avaliados 2 grupos de idosos pós-COVID-19 (Grupo Intervenção: exercício combinado associado ao protocolo de EENMCI; Grupo Controle: exercício combinado sem intervenção de EENMCI). As avaliações antes do protocolo incluirão o teste de exercício submáximo por meio do teste de sentar e levantar (TSL), dinamometria manual e avaliação do controle autônomo cardíaco por meio da variabilidade da frequência cardíaca. Os voluntários de ambos os grupos realizarão um programa de 5 semanas, 2 vezes por semana, totalizando 10 sessões com 60 minutos. Cada sessão será constituída de treino aeróbico em cicloergômetro (30min) e treino de resistência muscular (30 min). O treinamento aeróbico será controlado por meio da frequência cardíaca de treino (FCT) em 70%. Os exercícios de resistência muscular localizada (RML) serão de membro inferior (extensão e flexão de joelho; adução e abdução de quadril utilizando caneleiras e agachamentos); e membro superior (extensão e flexão de cotovelo e ombro; adução e abdução de ombro) utilizando halteres, iniciando com 1 série de 10 repetições a 60% da 1RM na primeira semana e aumentando para 3 séries de 10 repetições até a 5ª semana. No grupo intervenção, será aplicado treino aeróbico em cicloergômetro com uma corrente elétrica bifásica, com uma frequência de 85 Hz, duração de pulso de 350 ms, com ciclos de 6 segundos de eletroestimulação. Após o treino aeróbico os pacientes terão um descanso de 5 minutos e após realizarão o treinamento de RML associado a corrente de EENMCI para tal, em que os parâmetros serão: corrente elétrica bifásica, na frequência de 30Hz, duração de pulso de 350 ms, com ciclos de 4 segundos de eletroestimulação usando um impulso direto para executar os movimentos, e 10 segundos de descanso. Resultados Esperados: diante dos resultados promissores encontrados na literatura em diversas populações, espera-se que o exercício combinado associado a EENMCI possa resultar em incrementos adicionais em parâmetros da capacidade funcional, força e melhora da modulação autônoma em comparação aos exercícios combinados isoladamente. Além disso, espera-se, também, com o presente estudo, ampliar as possibilidades terapêuticas aos pacientes idosos pós-COVID-19, contribuindo com o

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9885

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 6.714.763

desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação da área por meio de novos protocolos terapêuticos para a reabilitação.

Critério de Inclusão:

Para os 2 grupos (GControle e GIntervenção) idosos de ambos os sexos, com idade 60 anos, diagnóstico positivo para COVID-19 de acordo com o teste RT-PCR pelo menos 2 meses antes de serem incluídos no protocolo de exercício, classificados com Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS) 2 (limitação funcional leve), voluntários que positivaram para COVID-19 e cumpriram isolamento domiciliar, conforme orientação da OMS(2021), idosos que necessitaram de internação hospitalar devido a COVID-19 após 30 dias da alta hospitalar conforme preconizado previamente (BACK et al., 2022) e que apresentem a síndrome pós COVID-19, ou seja, pacientes com sintomas persistentes de fadiga e dispneia no intervalo de 1 a 3 meses após diagnóstico confirmado de COVID-19.

Critério de Exclusão:

Voluntários com comprometimentos ortopédicos ou neurológicos que impeçam a participação em um programa de exercício físico, infarto do miocárdio (dentro do período de seis meses do início do estudo), marcapasso implantado ou qualquer síntese metálica, histórico de doença cardíaca, angina instável, hipertensão arterial não controlada, diabetes mellitus não controlado e/ou insulino-dependente e que participam de um programa regular de exercício físico no início do estudo. Também serão excluídos os voluntários que não se adequem à eletroestimulação e que tenham doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, asma, tuberculose prévia, bronquite, neoplasia pulmonar ou alguma condição que possa comprometer a realização dos testes funcionais. Por fim, usuários declarados de drogas ilícitas e gestantes também não serão incluídos.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um ensaio clínico controlado e randomizado. A pesquisa será realizada junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), o estudo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição pela Plataforma Brasil para aprovação e será previamente registrado na plataforma de Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos (REBEC). Este estudo

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9885

E-mail: cephumanos@ufscar.br

seguirá as normas propostas no Consolidated Standards for Reporting (CONSORT) para ensaios clínicos controlados e aleatorizados. Os idosos elegíveis serão aleatoriamente designados em uma proporção de 1:2 para receber 1 das 2 intervenções por meio de uma sequência de randomização gerada por computador (www.randomization.com). Os voluntários serão avaliados no período da manhã para evitar diferentes respostas fisiológicas devido às mudanças circadianas; e será solicitado aos pacientes para não ingerirem cafeína, bebida alcoólica ou qualquer outro estimulante na noite anterior e no dia da coleta de dados, e não realizarem atividades no dia anterior. Na primeira visita será feita a aplicação do questionário PCFS, Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), da ficha de avaliação e avaliação de uma repetição máxima. Na segunda visita será feito os testes de sentar-se e levantar-se da cadeira em 1 minutos (TSL1), dinamometria manual, avaliação da modulação autonômica cardíaca e Familiarização a EENMCI. Os voluntários de ambos os grupos realizarão um programa de 5 semanas, 2 vezes por semana, com 60 minutos cada sessão totalizando 10 sessões. Em cada sessão os voluntários de ambos os grupos realizarão inicialmente 30 minutos de treinamento de aeróbico e posteriormente 30 minutos treinamento de RML, com intervalo de 5 minutos de descanso entre os treinamentos. Apenas um dos grupos usará o eletroestimulador de corpo inteiro.

Tamanho da Amostra no Brasil: 40

Objetivo da Pesquisa:

As informações referente ao objetivo da pesquisa foram extraídas dos seguintes documentos: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2280342; TCLE; PROJETO anexados na PB em 29/01;2024

Objetivo Primário:

Analisar os efeitos do exercício físico associado a EENMCI na capacidade funcional, na força muscular e no controle autonômico da frequência cardíaca após um protocolo de 5 semanas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações referente a avaliação dos riscos e benefícios foram extraídas dos seguintes documentos: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2280342; TCLE; PROJETO anexados na PB em 29/01;2024

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

Riscos:

Por se tratar de um estudo a ser realizado utilizando equipamentos e procedimentos minimamente invasivos, fichas de avaliações aplicadas por meio de entrevista e avaliações em repouso e em atividade, os possíveis riscos aos quais os participantes estão submetidos são considerados mínimos uma vez que a pesquisa se emprega a registrar dados através de procedimentos comuns em exames físicos de diagnóstico e tratamento rotineiro, previstos na Resolução nº 01/88 de 13 de junho de 1988 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Todavia, esta pesquisa poderá apresentar riscos relacionados a: presença de sinais e sintomas de hipotensão postural (vertigem, sudorese, taquicardia), cansaço, fadiga muscular, dispneia, intolerância ao TC6m, desconforto à corrente elétrica, quebra de sigilo ou divulgação dos dados a terceiros. Para evitar isso,

todos os pesquisadores envolvidos no presente estudo serão capacitados a identificar os sinais e sintomas acima descritos, bem como atuar no seu manejo. Além disso, todos os dados obtidos neste estudo serão resguardados, de modo a preservar qualquer aspecto que identifique o voluntário e as informações coletadas terão a garantia do sigilo que assegura a privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, e caso ocorra a quebra desse sigilo a coleta de dados será imediatamente interrompida e o Comitê de Ética em Pesquisa notificado.

Benefícios:

Espera-se com os resultados obtidos pelo presente estudo que a EENMCI possa ser utilizada para minimizar os efeitos de sinais e sintomas limitantes nesta população que se reflete, sobretudo, em diminuição da funcionalidade, além de ser um meio para ampliar o arsenal de terapêuticas inovadoras, sobretudo naqueles pacientes mais sintomáticos e que apresentam limitação para a aderência em programas convencionais de reabilitação. Além disso, os resultados permitirão utilizar a EENMCI associada ao exercício como um mecanismo de intervenção clínica a fim de evitar que os pacientes apresentem sinais severos de fadiga e dispneia, incrementar a força muscular, além de que sirva como uma ferramenta capaz de aprimorar os efeitos positivos da reabilitação sobre os comprometimentos funcionais decorrentes da patologia. Além dos

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
UF: SP Município: SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9885 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 6.714.763

benefícios para o usuário, as informações obtidas com o presente estudo irão subsidiar e respaldar ações da prática clínica na reabilitação fisioterapêutica por meio de recursos tecnológicos aos pacientes no pós-COVID-19, avançando no conhecimento técnico-científico da área e servindo como fonte literária para futuras pesquisas, levando em consideração que os dados:

- 1) serão divulgados em congressos de caráter nacional e internacional;
- 2) serão publicados em revistas científicas internacionais com relevante fator de impacto;
- 3) serão disponibilizados em repositório institucional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa que deve seguir os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução CNS nº 466/2012 suas complementares.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As conclusões ou pendências deste parecer foram tomadas a partir da análise dos seguintes documentos: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2280342; TCLE; PROJETO anexados na PB em 29/01/2024.

Diante do exposto, o Comitê de ética em pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e 510 de 2016, manifesta-se por considerar "Aprovado" o projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de ética em pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e 510 de 2016, manifesta-se por considerar "Aprovado" o projeto. A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe, após aprovação deste Comitê de Ética em Pesquisa: II - conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido; III - apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; IV - manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; V - apresentar no relatório final

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9885

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 6.714.763

que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção. Este relatório final deverá ser protocolado via notificação na Plataforma Brasil. OBSERVAÇÃO: Nos documentos encaminhados por Notificação NÃO DEVE constar alteração no conteúdo do projeto. Caso o projeto tenha sofrido alterações, o pesquisador deverá submeter uma "EMENDA".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2280342.pdf	29/01/2024 19:47:19		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostocerta_assinado.pdf	29/01/2024 19:46:51	Lêda Leonôr Mendonça Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/01/2024 16:46:21	Lêda Leonôr Mendonça Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	29/01/2024 16:46:13	Lêda Leonôr Mendonça Carvalho	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	29/01/2024 16:46:02	Lêda Leonôr Mendonça Carvalho	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	29/01/2024 16:45:51	Lêda Leonôr Mendonça Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 20 de Março de 2024

Assinado por:
Sonia Regina Zerbetto
(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 II – Post-Covid-19 Functional Status Scale

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

ufpa **LACAP** Laboratório de Fisioterapia Cardiorrespiratória

VOÇÊ TEVE COVID-19?

AINDA TEM SINTOMAS?

Estamos recrutando pessoas que tiveram COVID-19 para participar de uma pesquisa com tratamento gratuito

REQUISITOS
Ter mais de 40 anos e não fumar

Serão realizados 5 semanas de tratamento
Treino de força
Treino aeróbico
2 x semana

Interessados entrar em contato com:
Fisioterapeuta e Pesquisadora Lêda Carvalho
(79)99974-7908

Aprovado pelo Comitê de Ética, Parecer sob nº
72822223.10000.5504

CNPq

APÊNDICE II – Termo De Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012)

Responsáveis:

Profª Drª Adriana Sanches Garcia de Araújo – Orientadora e Coordenadora do projeto

Drª Cássia da Luz Goulart – Coorientadora e Coordenadora do projeto

Ft. Lêda Leonôr Mendonça Carvalho – mestrandia em Fisioterapia (UFSCar) e responsável pelo projeto

Nome do participante: _____

RG: _____ Telefone: _____

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **“EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO ASSOCIADO OU NÃO A ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR DE CORPO INTEIRO EM IDOSOS SOBREVIVENTES DA COVID-19 NO DESEMPENHO FUNCIONAL, NA FORÇA MUSCULAR E NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO”**. As informações abaixo deverão ser lidas, e o senhor (a) poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver. Apenas quando entender e quando decidir participar do estudo deverá assinar as duas vias desse documento. Uma cópia ficará com o senhor (a) e a outra com o pesquisador responsável pelo estudo. O trabalho tem como objetivo observar os efeitos do exercício físico associado a um “choquinho” de corpo inteiro na sua capacidade de caminhar e sentar, na força muscular da mão e no controle do batimento do coração durante 5 semanas. Ele se justifica pela falta de pesquisa que nos diga se tratamento para idosos no pós-COVID-19 com o “choquinho” corpo inteiro ajuda a melhorar os sintomas do COVID-19. Sua participação é voluntária, ou seja, a qualquer momento o (a) senhor (a) pode parar de participar e tirar o consentimento. A saída da pesquisa não afetará o (a) senhor (a) nem a instituição.


A coleta será realizada no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) em um laboratório especializado. Contará com 5 visitas para a avaliação, 10 visitas para a intervenção (duas vezes por semana e 20min cada dia) e mais 5 dias para a reavaliação. Haverá dois grupos: um realizará os exercícios junto com o

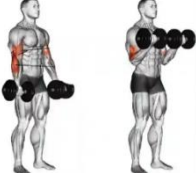

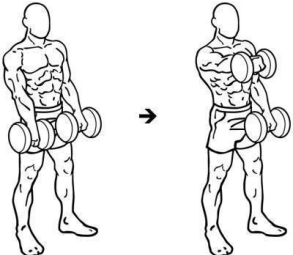


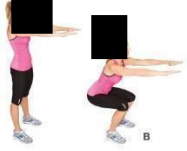
“choquinho” de corpo inteiro e outro apenas realizará os exercícios. A escolha do grupo que o senhor (a) participará será feita de forma aleatória através de um site da internet, não sendo de escolha do participante ou do pesquisador.

Tabela 1. O que o participante irá fazer durante a pesquisa

<i>Primeira visita</i>	Triagem e avaliação	Será aplicado uma ficha de avaliação para coletar sua história, medicamentos usados e hábitos de vida. Será realizado a aplicação de uma escala que dirá sua limitação física e outra para avaliar sua memória e atenção. Também será avaliado quanto peso o participante consegue levantar em um exercício. Nesse dia será dito qual grupo o senhor (a) fará parte.
<i>Segunda visita</i>	Avaliação	Será realizado dois testes: um de sentar e levantar em uma cadeira por um minuto e outro para avaliar quanta força tem nas mãos. Nesse dia também será avaliado o batimento do coração com o senhor (a) deitado de barriga para cima em uma maca com o aparelho abaixo do peito. Por fim, também será aplicado o “choquinho” para conhecimento.
<i>5 semanas (2 vezes por semana)</i>	Intervenções	GControle: Exercício na bicicleta e de força GEENMCI: Exercício na bicicleta e de força junto com o “choquinho”
<i>5 dias</i>	Reavaliações	Segue a mesma ordem que as avaliações iniciais

Tabela 2. Exercícios que o senhor (a) irá fazer durante 5 semanas

Bicicleta	
------------------	--

<p>Flexão e extensão de cotovelo com peso</p>	
<p>Adução e abdução de ombro com peso</p>	
<p>Flexão e extensão de ombro com peso</p>	
<p>Flexão e extensão de joelho com caneleira</p>	
<p>Adução e abdução de quadril com caneleira</p>	
<p>Agachamento</p>	

Os participantes que ficarem no grupo do “choquinho” também usarão uma roupa especial durante os exercícios físicos. A roupa ajuda o “choquinho” a chegar no seu corpo, ele não é forte e nem dói.

Figura 1. Roupa e máquina do “choquinho”



Por se tratar de uma pesquisa a ser realizada utilizando procedimentos não invasivos, uma ficha de avaliação vai ser aplicada para saber sobre cansaço e falta de ar do participante durante todos os exercícios físicos feitos no laboratório. Ela irá prever os possíveis riscos que os participantes estão submetidos. Os riscos são considerados mínimos, mas o participante poderá apresentar sinais e sintomas como tontura, cansaço, falta de ar, desconforto ao “choquinho”, ou divulgação dos dados. Para evitar isso, todos os pesquisadores envolvidos na pesquisa serão capacitados a observar os sinais e sintomas e ajudar em casos necessários. Além disso, todos os dados obtidos serão guardados para que ninguém consiga identificar quem é o participante. Caso ocorra a quebra desse sigilo a coleta de dados será imediatamente interrompida e o Comitê de Ética em Pesquisa notificado.

Os benefícios dos resultados obtidos na pesquisa podem ajudar a diminuir os sinais e sintomas na população afetada pelo COVID-19. Além de nos mostrar novas maneiras para o tratamento dessa população, melhorando a força muscular, os batimentos cardíacos, a capacidade de caminhar, levantar e sentar. Além dos benefícios para os participantes, as informações coletadas com esse estudo serão divulgadas em apresentações nacionais e internacionais e serão publicados em revistas científicas importantes. Tudo isso apenas será feito se o senhor (a) assinar o documento e permitir. Ao final do estudo, sendo comprovada a eficácia desta pesquisa, todos os participantes terão direito a realizar um tratamento com esta intervenção por um período igual. Além disso, o participante receberá um relatório com todas as avaliações e resultados dos dados dos testes realizados.

Não há nenhum valor econômico a receber ou a pagar aos participantes, porém todas as despesas com transporte e alimentação gastos com a pesquisa serão financiadas pelos pesquisadores. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa. Caso o senhor (a) não seja selecionado para participar da pesquisa, um documento com os motivos será entregue e explicado de forma clara.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a

dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da UFSCar que está vinculado à Pró-Reitoria de Pesquisa da universidade, localizado no prédio da reitoria (área sul do campus São Carlos). Endereço: Rodovia Washington Luís km 235 - CEP: 13.565-905 - São Carlos-SP. Telefone: (16) 3351-9685. E-mail: cephumanos@ufscar.br. Horário de atendimento: das 08:30 às 11:30.

Dados do pesquisador para serem usados para qualquer dúvida.

Nome: Lêda Leonôr Mendonça Carvalho

Email: leda@estudante.ufscar.br

Número: (16) 3306-6704

“Eu discuti com os responsáveis sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é voluntária e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar caso necessário. Concordo em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.”

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

(pesquisador responsável)

Data ____/____/____

APÊNDICE III – Ficha De Avaliação

DATA DA AVALIAÇÃO: ____/____/____

AVALIADORES: _____

DADOS PESSOAIS:

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Telefone: _____ Sexo: () F () M

Cidade: _____ Bairro: _____ Profissão: _____

Endereço Residencial: _____

Naturalidade: _____ Estado Civil: _____

HÁBITOS DE VIDA:

Tabagismo: () SIM () NÃO Ingere bebida alcoólica: () SIM () NÃO

Atual () Progresso () Se sim: () Destilado () Fermentado

Anos/Maços: _____ () Pouco () Médio () Muito

Parou a quanto tempo: _____ Frequência: _____

Prática de atividade física: () SIM () NÃO

Se sim: Qual: _____ Com orientação médica: _____

Frequência: _____ Quantas horas por dia: _____

Nível: () Leve () Moderado () Intensa

COVID-19

Diagnóstico de COVID: () SIM () NÃO Quando: _____

Teve hospitalização: () SIM () NÃO Quanto tempo: _____

Uso de ventilador mecânico: _____

Quarentena em casa: () SIM () NÃO Quanto tempo: _____

Vacinação: _____ doses Qual vacina: _____

Sintomas persistentes da COVID-19? _____

Há quanto tempo iniciaram os sintomas? _____

Dispneia? _____

Fadiga? _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

() Asma

() Osteoporose

() HAS

() Depressão

() Obesidade

() Dislipidemia

() DPOC

() Cardiopata

() Sedentarismo

() AVC

() Anemia

() TVP

() DM

() Câncer

Outro: _____

MEDICAMENTOS EM USO:

Analgésicos: () SIM () NÃO Qual: _____

Anticoagulantes: () SIM () NÃO Qual: _____

Antidepressivos: () SIM () NÃO Qual: _____

Anti-hiperglicêmicos: () SIM () NÃO Qual: _____

Anti-hipertensivos: () SIM () NÃO Qual: _____

Ansiolíticos: () SIM () NÃO Qual: _____

Diuréticos: () SIM () NÃO Qual: _____