

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**ELIZABETH MENDES DA SILVA**

**Fadiga persistente após alta hospitalar por COVID-19: um estudo de coorte prospectivo**

**São Paulo**

**2024**

**Elizabeth Mendes da Silva**

**Fadiga persistente após alta hospitalar por COVID-19: um estudo de coorte  
prospectivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para a obtenção do  
título de Mestre em Ciências.

Programa Ciências da Reabilitação

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pompeu

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP).

**São Paulo**

**2024**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Elizabeth Mendes da

Fadiga persistente após alta hospitalar por COVID-19 : um estudo de coorte prospectivo / Elizabeth Mendes da Silva; José Eduardo Pompeu, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências da Reabilitação. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. COVID-19 2. Hospitalização 3. Fadiga 4. Desempenho físico 5. Depressão 6. Capacidade funcional I. Pompeu, José Eduardo, orient. II. Título

USP/FM/DBD-056/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

Dedico esta obra a Deus, por sempre me dar forças e por trilhar meu caminho rumo à busca de conhecimento e sabedoria.

Aos pacientes que, infelizmente, não tiveram a oportunidade de esperar pelas respostas da ciência.

Aos meus pais, meus irmãos e meu esposo, por todo amor e paciência em compreender que tudo na vida exige tempo e perseverança e pelo apoio para que esta etapa se concretizasse.

## AGRADECIMENTOS

A Deus e amigo Jesus, por sempre me direcionarem pelo Caminho, Verdade e a Vida, mesmo que por vezes eu tivesse achado que havia me perdido.

Ao meu pai José (infelizmente não mais presente fisicamente) e à minha mãe (Rosália “Pantufinha”), por todo amor fornecido de forma incondicional e que me mostra diariamente o significado e a importância das palavras: amor, persistência, humildade e alegria de viver.

Aos meus irmãos Carlos e Rosângela, pela parceria, união, pelas risadas e por sempre acreditarem no meu potencial.

Ao meu marido e amigo, Victor, por todo apoio, amor e amizade nestes anos e pelos dias de sofá, compreendendo o quanto tudo isso tem sido importante na realização de um grande sonho.

À minha amiga Elizabete (B2), pelos anos de amizade e parceria, papos infinitos que resultaram neste lindo trabalho e por compartilhar das alegrias e dificuldades na jornada da vida.

Às minhas amigas Tabatha, Heloísa, Kelly, Flávia, Camila e Juliana, por me apoiarem, acolherem e compreenderem que o meu sumiço temporário foi por um bem maior, mostrando que a real amizade vai muito além de encontros físicos.

Ao meu querido orientador Prof<sup>o</sup> Dr. Pompeu, por me presentear com a oportunidade de ingressar nessa nova área e que me ensinou com seu modo tranquilo de ser que tudo vai dar certo se o fizer com dedicação e apreço, sendo uma das minhas inspirações neste processo de aprendizado contínuo e crescimento profissional. Gratidão imensa!

Ao meu grupo de pesquisa, LEFIGE, pelas trocas de conhecimento e desenvolvimento profissional, principalmente, à Fisioterapeuta Caroline Gil, por ter idealizado este projeto com o Prof Pompeu, a qual pude participar e construir um pedacinho deste estudo.

Aos membros da banca da minha qualificação, Profa Ana Carolina Basso, Profa Angélica Castilho e Prof Marlon Aliperti, por aceitarem gentilmente meu convite, pelas discussões enriquecedoras e pela delicadeza ao tratar o aluno com respeito nas considerações.

Ao grande amigo que conquistei nesta jornada, Vanderlei Carneiro, que me auxiliou neste entendimento da estatística e com as suas dicas preciosas, contribuições e reuniões nos meus horários malucos.

À minha amiga, Marília, obrigada pelos devaneios no “boom” da pandemia, pela leveza, risadas e por acreditar que podemos ir ao infinito e além.

A toda equipe do IMREA-HCFMUSP, especialmente minha chefe e amiga, Denise Ayres, por toda compreensão dos meus atrasados, incentivo e confiança nestes anos todos.

Às secretárias do nosso Programa da Pós-Graduação, Ana Siqueira e Audrey, por toda colaboração e amparo.

Aos colegas e funcionários do Centro de Pesquisa do Instituto do Coração (InCor) e do Laboratório de Estudos do Movimento (LEM/IOT-HCFMUSP), por toda contribuição e acolhimento.

Agradeço também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPQ) pelo fornecimento de uma bolsa de apoio técnico no início do desenvolvimento deste projeto guarda-chuva (Processo: 402698/2020-7); à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio financeiro oferecido ao projeto inicial e que proporcionou minha participação neste estudo (Processo: 19618-8/2018).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Por fim e de contribuição imensurável, agradeço aos pacientes e acompanhantes, por todo o tempo dedicado em nos ajudar e que sem eles, não conseguiríamos evoluir na tentativa de obter respostas.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO .....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	
2.1 COVID-19 .....	15
2.2 Fadiga .....	18
2.3 Fadiga e a COVID-19 .....	20
3. JUSTIFICATIVA .....	23
4. OBJETIVOS .....	24
4.1 Geral .....	24
4.2 Específicos .....	24
5. MÉTODOS .....	25
5.1 Tipo de estudo .....	25
5.2 Contexto e local da coleta .....	25
5.3 Seleção dos participantes .....	25
5.4 Procedimentos .....	26
5.5 Análise dos dados .....	28
5.6 Aspectos éticos .....	29
5.7 Financiamentos .....	29
6. RESULTADOS .....	30
6.1 Dados sociodemográficos e clínicos .....	37
6.2 Fadiga .....	37

6.3 Desempenho físico .....	38
6.4 Capacidade pulmonar .....	38
6.5 Aspectos psicológicos .....	40
6.6 Capacidade funcional .....	41
6.7 Preditores de fadiga .....	42
7. DISCUSSÃO .....	44
8. CONCLUSÃO .....	50
ANEXOS	
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	51
ANEXO B – Índice de Comorbidades de Charlson .....	56
ANEXO C – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue subscale .....	57
ANEXO D – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão .....	58
ANEXO E – Índice de Barthel .....	59
ANEXO F – Protocolo de avaliação com os parâmetros clínicos pré e pós o Teste de sentar e levantar em 1 minuto .....	61
ANEXO G – Parecer Consubstanciado do CEP .....	62
APÊNDICE A – Estruturação do modelo de árvore de decisão para predição do sintoma de fadiga aos 12 meses.....	65
REFERÊNCIAS.....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVD	Atividades de vida diária
CF	Capacidade funcional
CoV	Coronavírus
CVF	Capacidade vital forçada
ECA-2	Enzima conversora da angiotensina 2
et al	e outros
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale
FEF	Fluxo expiratório forçado
GLMM	Modelo linear generalizado misto
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
IB	Índice de Barthel
IMC	Índice de massa corporal
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio pelo coronavírus
RT-PCR	Reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo novo coronavírus
SNC	Sistema nervoso central
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TSL1	Teste de sentar e levantar em um minuto
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEF1	Volume expirado no primeiro segundo
VO2 máx	Consumo máximo de oxigênio

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela1-</b> Relação dos estudos que avaliaram o sintoma de fadiga após a alta hospitalar.....	17
<b>Tabela 2</b> – Características sociodemográficas e clínicas dos participantes após um, quatro, seis e doze meses da alta hospitalar.....	32
<b>Tabela 3</b> – Comparação das variáveis independentes sem divisão por grupos ao longo dos 12 meses.....	35
<b>Tabela 4</b> – Análise da interação entre o Grupo Fadiga e as demais variáveis independentes ao longo dos 12 meses.....	36

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>GRÁFICO 1</b> – Distribuição dos participantes quanto ao sintoma de fadiga a partir do escore <43 pontos no escore total da FACIT-F ao longo das quatro avaliações.....	37
--	----

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Principais sintomas associados à COVID longa.....	17
<b>Figura 2</b> – Fluxograma contendo o número total de participantes mediante os critérios de inclusão.....	30
<b>Figura 3</b> – Modelo de árvore para predição do sintoma de fadiga após 12 meses da alta hospitalar.....	43

Silva EM. Fadiga persistente após alta hospitalar por COVID-19: um estudo de coorte prospectivo. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

## RESUMO

Os danos ocasionados pela COVID-19 têm sido motivo de grande repercussão devido ao acometimento de múltiplos sistemas. A fadiga, que é um sintoma comum e incapacitante que tem sido experimentado por pessoas que foram hospitalizadas devido ao novo coronavírus, continua mal compreendida. Apesar do esforço significativo para explicar os mecanismos patogênicos da fadiga, o conhecimento atual ainda é limitado. Potencialmente, isso ocorre porque a causa da fadiga é multifatorial. **Objetivos:** Verificar a presença do sintoma de fadiga ocasionada pela COVID-19 após um, quatro, seis e doze meses da alta hospitalar e compreender quais são os possíveis preditores envolvidos para a persistência deste sintoma. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte prospectivo que acompanhou os sobreviventes ao longo de doze meses da alta hospitalar decorrente da infecção pela COVID-19. Foram incluídos aqueles com idade superior a 18 anos, diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2 e que, após a alta hospitalar estiveram estáveis hemodinamicamente, acuidade visual e auditiva normal ou corrigida e capazes de compreender comandos simples. Os participantes foram avaliados em quatro momentos: um, quatro, seis e doze meses da alta hospitalar. Foram analisados os seguintes desfechos: 1) Fadiga muscular - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale (FACIT-F)*; 2) Capacidade pulmonar - *Espirometria*; 3) Capacidade funcional - *Índice de Barthel (IB)*; 4) Desempenho físico - *Teste de Sentar e Levantar em um minuto (TSL1)*; 5) Aspectos psicológicos (Ansiedade e Depressão): *Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)*. Os resultados foram apresentados em termos de média, desvio padrão, intervalo de confiança e intervalo interquartil. Foram utilizados os testes de Mann-Whitney e Qui-Quadrado para uma análise exploratória inicial, seguida da análise com o Modelo linear generalizado misto (GLMM) e a proposta de um modelo de árvore de decisão, afim de explorar as variáveis para a predição de fadiga a longo prazo. **Resultados:** O sintoma de fadiga foi encontrado em 50% (n=81/162) dos participantes após o 1º mês da alta hospitalar, seguido de 49% (n=49/100), 41,4% (n=36/87) e 36,4% (32/88), respectivamente. Ao longo das quatro avaliações, a mediana da idade dos participantes com sintoma de fadiga variou entre 58-62 anos, com predomínio no sexo feminino, IMC >30 kg/m<sup>2</sup> e não-brancos; verificou-se que o tempo de internação foi maior do que no grupo considerado sem fadiga. O desempenho físico do grupo fadiga não foi modificado ao longo dos 12 meses quando comparados ao 1º mês após a alta. Quanto à capacidade pulmonar notou-se que a partir do 6º mês após a alta hospitalar houve um aumento significativo na CVF dos participantes que apresentaram fadiga. Nos aspectos psicológicos referentes ao humor foi observado do grupo fadiga uma tendência ao aumento no escore inicial para ansiedade nos participantes entre as avaliações do 1º-6º mês e 1º-12º mês (p=0,007 em ambos) e também para depressão entre os intervalos 1º-6º mês e 1º-12º mês (p=0,0031 e p=0,0022, respectivamente). Quanto à capacidade funcional, na análise feita pelo GLMM não foi detectada diferença entre os momentos, assim como nos grupos, sugerindo-se que os participantes do grupo fadiga apresentaram e mantiveram suas limitações funcionais ao longo dos 12 meses. **Conclusão:** O sintoma de fadiga persistiu em 36,4% da nossa amostra após um ano da alta hospitalar. Apresentar sinais de possível ou provável depressão combinados aos valores preditos de CVF > 75% após um mês da alta hospitalar foram associados ao sintoma de fadiga a longo prazo.

**Palavras-chave:** COVID-19. Hospitalização. Fadiga. Desempenho Físico. Depressão. Capacidade funcional.

Silva EM. Persistent fatigue after hospital discharge due to COVID-19: a prospective cohort study [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

## ABSTRACT

The damage caused by COVID-19 has been a cause of great repercussion due to the involvement of multiple systems. Fatigue, which is a common and disabling symptom that has been experienced by people who have been hospitalized due to the novel coronavirus, remains poorly understood. Despite significant effort to explain the pathogenic mechanisms of fatigue, current knowledge is still limited. Potentially, this is because the cause of fatigue is multifactorial. **Objectives:** To verify the presence of the symptom of fatigue caused by COVID-19 after one, four, six, and twelve months of hospital discharge and to understand what are the possible predictors involved for the persistence of this symptom. **Methods:** This is a prospective cohort study that followed survivors for twelve months after hospital discharge due to COVID-19 infection. Those over 18 years of age, with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 and who, after hospital discharge, were hemodynamically stable, had normal or corrected visual and auditory acuity, and were able to understand simple commands were included. Participants were evaluated at four time points: one, four, six and twelve months after hospital discharge. The following outcomes were analyzed: 1) Muscle fatigue - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale (FACIT-F)*; 2) Lung capacity - *Spirometry*; 3) Functional capacity - *Barthel index (BI)*; 4) Physical performance - *One-minute Sit-Stand Test (TSL1)*; 5) Psychological aspects (Anxiety and Depression): *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*. The results were presented in terms of mean, standard deviation, confidence interval and interquartile range. The Mann-Whitney and Chi Square tests were used for an initial exploratory analysis, followed by a more robust analysis with the Generalized Linear Mixed Model (GLMM) and the proposal of a decision tree model, in order to explore the variables for the prediction of long-term fatigue. **Results:** The symptom of fatigue was found in 50% (n=81/162) of the participants after the 1st month of hospital discharge, followed by 49% (n=49/100), 41.4% (n=36/87) and 36.4% (32/88), respectively. Throughout the four evaluations, the median age of the participants with fatigue symptoms ranged from 58 to 62 years, with a predominance of females, BMI >30 kg/m<sup>2</sup> and non-white; It was found that the length of hospital stay was longer than in the group considered without fatigue. The physical performance of the fatigue group did not change over the 12 months when compared to the 1st month after discharge. Regarding lung capacity, it was noted that from the 6th month after hospital discharge, there was a significant increase in FVC in participants who presented fatigue. In the psychological aspects related to mood, a tendency was observed in the fatigue group to increase the initial score for anxiety in the participants between the 1st-6th month and 1st-12th month evaluations (p=0.007 in both) and also for depression between the 1st-6th month and 1st-12th month intervals (p=0.0031 and p=0.0022, respectively). Regarding functional capacity, in the analysis performed by the GLMM, no difference was detected between the moments, as well as in the groups, suggesting that the participants in the fatigue group presented and maintained their functional limitations throughout the 12 months. **Conclusion:** The symptom of fatigue persisted in 36,4% of our sample one year after hospital discharge. Presenting signs of possible or probable depression combined with predicted FVC values > 75% 1-month after hospital discharge were associated with the symptom of long-term fatigue.

**Keywords:** COVID-19. Hospitalization. Fatigue. Physical Performance. Depression. Functional capacity.

## 1. INTRODUÇÃO

Após a rápida disseminação da COVID-19 que resultou na confirmação de 772 milhões de casos e 6,9 milhões de mortes, sendo que só no Brasil houve 37,5 milhões de casos confirmados e cerca de 702 mil óbitos foram até o presente momento <sup>(1)</sup>, a OMS declarou a suspensão do status de pandemia em 5 de maio de 2023 <sup>(2)</sup>. Apesar disso, ainda pode ser considerada como um problema de saúde pública mundial, visto que esta última pandemia resultou numa crescente população em processo de recuperação das sequelas físicas e mentais ocasionadas e ainda se verifica uma inquietação na comunidade científica pela busca de respostas acerca do impacto gerado a longo prazo nestes sobreviventes.

Condições de saúde pré-infecção, a severidade da doença aguda e os diversos sintomas vivenciados pelos pacientes parecem ser os fatores determinantes quanto ao curso para a recuperação <sup>(3,4)</sup>. O estudo de Han e colaboradores <sup>(5)</sup> mostrou que mesmo após 12 meses da infecção, os pacientes que necessitaram de hospitalização ainda apresentavam a persistência dos sintomas.

Além disso, as sequelas pós-COVID-19 têm sido fortemente estudadas, onde o sintoma de fadiga é um dos sintomas mais prevalentes a longo prazo <sup>(6,7)</sup>.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 COVID-19

A mais nova pandemia foi causada por um novo coronavírus intitulado SARS-CoV-2, causador da Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), que se originou em Wuhan, na China, descoberto em dezembro de 2019. Esta é a terceira pandemia ocasionada pela família Coronavirinae, sendo que a primeira foi causada pelo SARS-CoV, com origem em Guangdong em 2002 - também na China, e a segunda pelo MERS-CoV, na Arabia Saudita (2012), a qual provocaram a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a morte de milhares de pessoas <sup>(8,9)</sup>.

Pessoas com idade acima de 65 anos, sexo masculino, diabéticos, hipertensos, obesos e portadores de doença renal crônica foram descritos como fatores de risco para o desenvolvimento da forma grave da doença por apresentarem lesões inflamatórias contínuas

<sup>(10)</sup>. A patogênese da COVID-19 parece estar associada a dois mecanismos, sendo que no primeiro a multiplicação viral promove o dano tecidual direto mediado pelo próprio vírus; e o segundo pode ser caracterizado pela resposta imunológica local e sistêmica dado o recrutamento das células imunes, causando um aumento na permeabilidade vascular e a deposição de microtrombos <sup>(10)</sup>.

As manifestações extrapulmonares se apresentam como resultado da lesão viral diretamente às células nos múltiplos sistemas causados por um sistema imunológico superativado que podem modificar o endotélio vascular e induzir a ativação dos macrófagos, monócitos e plaquetas, resultando na produção de trombina e produção de coágulos de fibrina <sup>(10)</sup>.

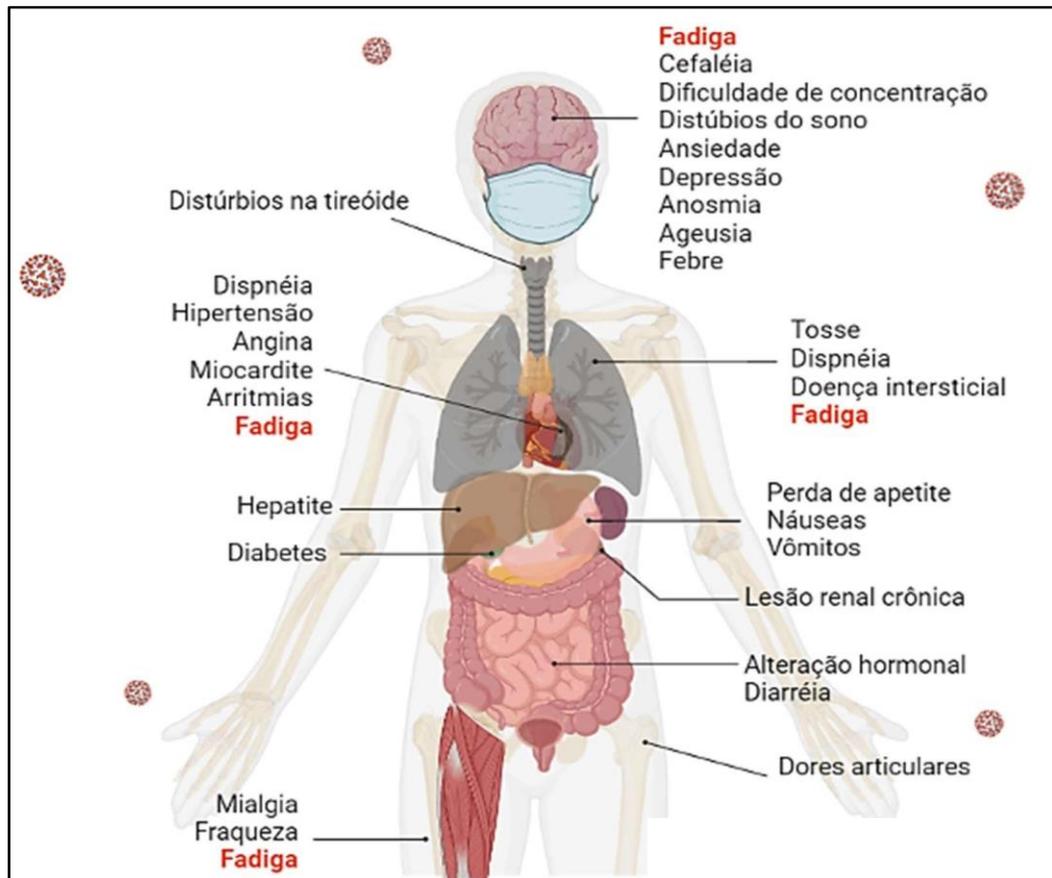
O sistema imunológico e as respostas diante de um processo infeccioso se modificam com a idade, possivelmente por causa do próprio envelhecimento das células de defesa, sendo que Tay et al <sup>(11)</sup> descreveram sobre a possibilidade de pessoas com idade superior a 60 anos serem mais vulneráveis ao vírus da COVID-19 e apresentarem risco elevado de desenvolverem manifestações clínicas graves, principalmente aqueles mais frágeis e com comorbidades, acarretando o aumento na taxa de mortalidade <sup>(12,13)</sup>.

Internações prolongadas em unidades de terapia intensiva ou em enfermarias, além de também elevarem o risco de mortalidade, podem resultar em declínio funcional onde há a possibilidade de persistir por longo período após a alta hospitalar e, aproximadamente 40% dos pacientes críticos apresentam fraqueza e atrofia muscular esquelética por desuso e imobilismo, que podem apresentar recuperação completa ou experimentar fraqueza permanente devido à alterações estruturais, com possível desorganização no sarcômero e mudança do tipo de fibras <sup>(14)</sup>.

A COVID-19 pode variar entre os que não manifestam sintomas (assintomáticos) até a apresentação grave ou morte, sendo que os sintomas que mais se destacam são: febre, tosse, dispnéia, cefaléia, anosmia, ageusia, fraqueza e fadiga <sup>(10)</sup>.

### **COVID longa**

Esta condição que descreve a persistência dos sintomas a longo prazo, também chamada de Síndrome Pós-COVID-19 ou sequelas pós-aguda da infecção pelo SARS-CoV-2 (PASC) foi definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a ocorrência dos sintomas após três meses do início da infecção e duram mais do que dois meses, não podendo ser explicados por um diagnóstico alternativo <sup>(15)</sup>.

**Figura 1** – Principais sintomas associados à COVID longa.

**Legenda:** Criada com BioRender.com.

Dentre os sintomas associados à COVID longa, a fadiga foi identificada como um dos sintomas mais persistentes e debilitantes pelos pacientes após 7 semanas a um ano da alta hospitalar, variando entre 16% a 72,9% (Tabela 1).

**TABELA 1** – Relação dos estudos que avaliaram o sintoma de fadiga após a alta hospitalar

<b>Autor, ano</b>	<b>Tempo</b>	<b>Percepção de fadiga (%)</b>
Garrigues et al, 2020 <sup>(16)</sup>	15 sem	55%
Halpin et al, 2021 <sup>(17)</sup>	7 sem	72% */ 60,3%**
D’Cruz et al, 2021 <sup>(18)</sup>	8 sem	68%
Xiong et al, 2021 <sup>(19)</sup>	12 sem	28,3%

Moreno-Pérez et al, 2021 <sup>(20)</sup>	10-14 sem	35%
Lopez-Leon et al, 2021 <sup>(21)</sup>	2-15 sem	58%
Townsend et al, 2020 <sup>(22)</sup>	10 sem	47%
Carfi et al, 2020 <sup>(23)</sup>	8 sem	50%
Huang et al, 2021 <sup>(24)</sup>	24 sem	63%
Morin et al, 2021 <sup>(25)</sup>	16 sem	31%
Raman et al, 2021 <sup>(26)</sup>	8-12 sem	55%
Davis et al, 2021 <sup>(27)</sup>	28 sem	80%
Salari et al, 2022 <sup>(28)</sup>	12-28 sem	45,2%
Sperling et al, 2023 <sup>(29)</sup>	52 sem	61%
Dias et al, 2023 <sup>(30)</sup>	52 sem	16%

**Legenda:** \* pacientes que estiveram na UTI. \*\* pacientes que estiveram na enfermaria.

## 2.2 FADIGA

No contexto geral, algumas definições propostas para fadiga se baseiam no relato da experiência de falta de energia, cansaço extenuante ou exaustão, termos estes que se tornam manifestações físicas e/ou mentais que comprometem a qualidade de vida e a funcionalidade nas atividades cotidianas <sup>(31)</sup>. Diversas condições clínicas descritas na literatura estão associadas à fadiga, desde doenças infecciosas, psiquiátricas, neurológicas, cardiorrespiratórias, inflamatórias crônicas, câncer, distúrbios do sono, entre outras <sup>(31)</sup>.

Por se tratar de um sintoma multifatorial que varia desde mudanças nos neurotransmissores, mecanismos inflamatórios e até mesmo por distúrbios psicológicos, ainda não há um consenso quanto à definição ou do mecanismo causal da fadiga <sup>(32)</sup>, entretanto, segundo Evans e Lambert <sup>(33)</sup> há duas formas de fadiga, classificadas em central e periférica.

### **Fadiga central**

A fadiga central pode ser expressa pela incapacidade do SNC em realizar o recrutamento de todas as fibras musculares inervadas por dado neurônio motor e, conseqüentemente, prejudica o desempenho das unidades motoras, principalmente na geração de movimentos a partir de mais de um grupo muscular envolvido, dada a dificuldade em sincronizar a ativação entre agonistas e antagonistas<sup>(34)</sup>. Além de causar prejuízos à performance física, a fadiga do SNC leva à fadiga cognitiva dada a alteração bioquímica nas concentrações de:

- Serotonina: Sua relação no mecanismo da fadiga está no acúmulo ao nível extracelular causada pela atividade dopaminérgica, visto que a serotonina não é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica, necessitando que a enzima triptofano hidroxilase sintetize o triptofano ligado à albumina circulante no fluxo sanguíneo seja convertido em serotonina e este aumento nos níveis cerebrais provocam a sensação de cansaço e letargia, principalmente após o exercício<sup>(35)</sup>.
- Dopamina: Esse neurotransmissor é sintetizado através do aminoácido tirosina (a qual consegue ultrapassar a barreira hematoencefálica, se transforma em L-DOPA através da enzima tirosina hidroxilase e se torna dopamina via dopadecarboxilase), conectando-se a um dos cinco receptores D1-D5. Este processo é um dos mais importantes quanto ao aparecimento da fadiga central e mental, pois caso haja a redução na sua secreção na substância negra, pode prejudicar a ativação dos gânglios da base e assim causar uma menor estimulação do córtex motor<sup>(35)</sup>.
- Ácido gama-aminobutírico (GABA): Este neurotransmissor inibitório é constituído a partir da síntese da enzima ácido glutâmico descarboxilase em duas isoformas: GAD65 (hidrofóbica, altera as membranas de Golgi e vesículas sinápticas) e GAD67 (hidrofílica, tem como função manter a membrana íntegra). A desregulação na secreção destes, associado ao exercício físico, potencializa a fadiga central<sup>(35)</sup>.

### **Fadiga periférica**

Quanto à fadiga periférica sugere-se que a diminuição na eficácia das atribuições da junção neuromuscular esteja relacionada à capacidade oxidativa nos músculos esqueléticos dado ao envolvimento das mitocôndrias (organelas fundamentais para a homeostase e fornecimento energético e pelo processo de apoptose), pela alteração prejudicada nos impulsos elétricos nos nervos ou na junção neuromuscular ou propriamente nas unidades contráteis nos

músculos, promovendo o decréscimo das fibras do tipo I e o aumento nas fibras do tipo II, resultando na perda de massa muscular e fadiga <sup>(31,34,36)</sup>.

Historicamente há relatos de fadiga como sintoma persistente desde os anos de 1892 após uma ativista ser acometida pela gripe russa e enviar uma carta ao seu filho lhe contando quanto ao seu estado. Na síndrome da fadiga pós-viral, na SARS-CoV-1 e na MERS-CoV essa sensação incapacitante e não transitória de cansaço intenso físico ou mental que refletem na queixa de fraqueza muscular, falta de energia, sonolência, alteração na concentração, dor, distúrbios do sono e humor também foram descritas <sup>(37,38)</sup>.

### **2.3 FADIGA E A COVID-19**

Ruddroff et al <sup>(39)</sup> propuseram uma definição de que a fadiga pós-COVID-19 pode ser considerada quando há “redução no desempenho físico e/ou mental decorrente de alterações nos fatores centrais, periféricos e/ou psicológicos devido à infecção por COVID-19”.

#### **Fadiga e capacidade cardiorrespiratória pós-COVID-19**

Sabe-se que o pulmão é o órgão mais acometido pela COVID-19 e que ao acometer o sistema respiratório <sup>(40)</sup>, os infiltrados pulmonares limitam a troca gasosa, ocasionando um decréscimo ao fornecimento de oxigênio à bioenergética mitocondrial (entre outras complicações) e que, ao ser combinado ao período de hospitalização e redução na capacidade física, isso pode aumentar o dano muscular, principalmente do músculo diafragma e dos membros inferiores <sup>(41)</sup>.

O potencial de um indivíduo em transformar energia consumida em força de trabalho é definido como eficiência mecânica e quando esta se encontra reduzida haverá um acréscimo no consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  máx), ou seja, aumento no gasto energético <sup>(42)</sup>. Estudos mostraram que o acometimento direto no músculo esquelético decorrentes de sintomas de fadiga de origem periférica tem correspondido entre 44-69% das queixas iniciais <sup>(43,44)</sup>. Dois estudos mostraram que este sintoma incapacitante tem se mostrado responsável por cerca de 52,3 - 63% das queixas de fadiga persistente após dez semanas e seis meses do início dos sintomas, respectivamente <sup>(45,46)</sup>.

### **Fadiga e desempenho físico pós-COVID-19**

Sugere-se que a vulnerabilidade dos músculos esqueléticos ao novo coronavírus parece estar relacionada pela infecção direta das células ricas em ECA-2 ou de forma indireta devido à liberação das citocinas sistêmicas, gerando o desequilíbrio na homeostase e isto poderia estar exacerbando a perda muscular<sup>(45,46)</sup>. Fisiologicamente, foi demonstrado que os mediadores inflamatórios derivados do pulmão estão associados à perda de proteínas miofibrilares, gerando atrofia muscular devido ao prejuízo causado no recrutamento dos motoneurônios<sup>(47)</sup>. Um estudo brasileiro com 32 pacientes internados com COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva mostrou que estes apresentaram um decréscimo de 30,1% na área transversal do músculo reto femoral por meio de medida ultrassonográfica no décimo dia de internação<sup>(48)</sup>. Clinicamente, esta redução da massa muscular pode favorecer na redução da força e potência musculares, da coordenação motora, da tolerância ao exercício, comprometimento do desempenho das atividades de vida diária (AVDs) e da marcha mesmo após intervenção fisioterapêutica precoce intra-hospitalar<sup>(49)</sup>.

Tuzun et al<sup>(50)</sup> mostraram em seu estudo com 150 participantes que, dependendo da gravidade da doença, as mulheres parecem estar mais propensas a apresentarem perda de força muscular.

### **Fadiga e os aspectos psicológicos pós-COVID-19**

Uma característica intrigante da fadiga é que ela pode ser desde um sintoma de uma doença física até uma manifestação de uma condição psicológica, que pode ser agravada naqueles que possuem doenças psiquiátricas pré-existentes<sup>(51)</sup>. Em ambientes hospitalares onde estressores psicológicos podem desencadear sintomas como angústia, estresse, ansiedade e depressão ocorrem frequentemente, assim como o medo da perda, problemas financeiros decorrentes do efeito da atual pandemia ou incerteza do futuro, fizeram com que o termo de fadiga psicológica associada à COVID-19 fosse sugerido<sup>(52)</sup>.

É possível que, com a invasão direta ao SNC pelo novo coronavírus por meio do bulbo olfatório do prosencéfalo, região com abundância de dopamina (neurotransmissor associado à motivação, prazer e ação), podem ocorrer alterações nos níveis deste e de outros neurotransmissores, ou de forma indireta a partir da combinação de um processo inflamatório sistêmico pela “tempestade de citocinas” e pela hipóxia decorrente à insuficiência respiratória

contribuam no surgimento destes sintomas psicológicos ou desencadear um transtorno pré-existente, tanto na fase aguda da COVID-19 quanto a longo prazo <sup>(52,53)</sup>.

### **Fadiga e capacidade funcional pós-COVID-19**

Estudos têm revelado que os então chamados “long-haulers” – que são os efeitos crônicos nos indivíduos recuperados, é razoável esperar que aqueles que sofreram a doença tenham a recuperação da funcionalidade comprometida <sup>(54)</sup>.

Presume-se que os pacientes que estiverem propensos a apresentar o sintoma de fadiga venham a apresentar diminuição na capacidade funcional devido ao maior gasto energético secundariamente à redução na capacidade pulmonar e que os sintomas de ansiedade ou depressão podem estar associados.

Adicionalmente é suposto que indivíduos que tiveram maior tempo de internação hospitalar terão maior declínio funcional a curto e médio prazos quando comparados ao estado pré-infecção.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Muitos estudos internacionais têm elucidado quanto à prevalência do sintoma de fadiga, porém há poucos estudos com os dados referentes à população brasileira, assim como este sintoma incapacitante pode trazer prejuízos a longo prazo. Desse modo, nosso estudo se torna necessário também ao realizar em nossa amostra uma investigação quanto ao impacto deste sintoma persistente no desempenho físico, na capacidade funcional, respiratória e nos aspectos psicológicos nestes sobreviventes após doze meses da alta hospitalar.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Identificar a prevalência do sintoma de fadiga persistente ocasionada pela COVID-19 após um, quatro, seis e doze meses da alta de um hospital de alta complexidade.

### **4.2 Específicos**

- Identificar se existe associação entre o sintoma de fadiga quanto aos seguintes aspectos:

- Capacidade respiratória;
- Desempenho físico;
- Aspectos psicológicos - ansiedade e depressão.

- Compreender se o sintoma de fadiga impactou na capacidade funcional.

- Compreender quais são os possíveis preditores envolvidos para a persistência deste sintoma ao longo dos 12 meses.

- Avaliar quais são os possíveis preditores para fadiga após 12 meses da alta hospitalar.

## **5. MÉTODOS**

### **5.1 Tipo de Estudo**

Trata-se de um estudo coorte prospectivo, constituído por participantes de um projeto integrado (“guarda-chuva”) intitulado “Prognóstico Funcional de adultos e Idosos Acometidos pela COVID-19”.

### **5.2 Contexto e local da coleta**

As avaliações foram realizadas em quatro momentos: após o 1º, 4º, 6º e 12º mês da alta hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os locais das coletas foram: o Centro de Pesquisa Clínica do Instituto do Coração e o Laboratório de Estudos do Movimento do Instituto de Ortopedia - ambos no Complexo HCFMUSP. Os participantes foram convidados mediante agendamento prévio via contato telefônico. O período de coleta foi entre junho de 2020 a julho de 2021.

### **5.3 Seleção dos participantes**

Obtivemos uma amostra por conveniência, onde foram incluídos os participantes com idade superior a 18 anos, ambos os sexos, que aceitaram contribuir do estudo mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Anexo A); a qual no momento da hospitalização obtiveram o diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2 pelos testes do RT-PCR (reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase) e pela sorologia tradicional, em condições de saúde consideradas moderada a grave da doença; e que, no momento das avaliações estivessem estáveis hemodinamicamente, acuidade visual e auditiva preservadas ou corrigidas e capazes de compreender comandos simples.

Os indivíduos que apresentassem: lesões por pressão abertas ou em recuperação de cirurgias recentes que impossibilitassem a realização dos testes funcionais; sintomas que poderiam sugerir uma nova reinfeção por COVID-19; comprometimento cognitivo que interferisse na compreensão dos instrumentos aplicados; instabilidade dos parâmetros clínicos no dia das avaliações; a não concordância em participar do estudo mediante a assinatura do

TCLE; ou não ter disponibilidade em comparecer ao local da coleta na primeira avaliação não foram selecionados para participarem do estudo.

#### 5.4 Procedimentos

Foram coletadas as características sociodemográficas, antropométricas e clínicas de todos os participantes, tais como idade, sexo, peso prévio e atual, altura, calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), escolaridade, estado civil, dominância manual, tempo de internação, comorbidades, uso de dispositivos para deambulação.

Quanto aos instrumentos de avaliação, segue abaixo a descrição dos questionários e testes funcionais que foram utilizados conforme o desfecho analisado.

- ✓ Comorbidades: A quantidade de comorbidades dos participantes foi verificada a partir do *Índice de Comorbidades de Charlson* <sup>(55)</sup>, sendo que quanto maior for a pontuação, maior o número de doenças e conseqüentemente, pior o estado de saúde (Anexo B).
- ✓ Fadiga: utilizado o instrumento *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale (FACIT-F)*, originalmente desenvolvido para avaliar a fadiga em pacientes oncológicos, tem sido amplamente utilizado visando abranger as diversas causas de fadiga nas doenças crônicas <sup>(56)</sup>. Contendo 13 itens, este instrumento averigua os âmbitos da fadiga: física, funcional, emocional e social. As possíveis respostas variam entre zero a quatro pontos, correspondendo entre “nenhum” a “muito”, respectivamente, totalizando em 52 pontos possíveis, sendo que quanto maior a pontuação, menor a percepção de fadiga (Anexo C). Na ausência de valores de corte para população brasileira foi utilizada a pontuação proposta para a população americana, sendo que ter fadiga corresponde ao escore abaixo de 43 pontos <sup>(57)</sup> e valores inferiores a 30 pontos são sugestivos da presença de fadiga clinicamente significativa <sup>(58)</sup>.
- ✓ Capacidade pulmonar: avaliada pelo teste de função pulmonar - *Espirometria* - a partir da utilização do espirômetro portátil digital (Microquark Cosmed), a qual tem por objetivo mensurar o volume de ar inspirado e expirado e também os fluxos respiratórios <sup>(59)</sup>. O teste foi aplicado conforme as recomendações da American Thoracic Society and European Respiratory Society <sup>(60)</sup>. Foram coletados os dados absolutos e os preditos a partir dos valores de referência para o perfil brasileiro e obtidas as seguintes variáveis:

- capacidade vital forçada (CVF), volume expirado no primeiro segundo (VEF1), relação VEF1/CVF e do fluxo expiratório forçado (FEF 25-75%).
- ✓ Aspectos psicológicos (Ansiedade e Depressão): Foi proposto o uso da *Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão - HADS* <sup>(61)</sup>. Este instrumento validado e de fácil aplicabilidade contém 14 questões no formato de múltipla escolha e é dividido em duas subescalas independentes, sendo uma para ansiedade (HADS-A) e outra para depressão (HADS-D), a qual abrange os aspectos cognitivos e emocionais. Com sete itens cada, a pontuação total varia entre o mínimo de zero e máximo de 21 pontos em cada subescala, sendo que escores entre 0–7 = improvável, 8–10 = possível e 11–21 = provável <sup>(62)</sup> (Anexo D).
  - ✓ Capacidade Funcional: o *Índice de Barthel - IB* <sup>(63)</sup> é um instrumento que avalia o desempenho funcional do indivíduo nas atividades de vida diária (AVDs) e é validado para idosos brasileiros. É considerada confiável para monitorar mudanças nos padrões de funcionalidade. Consiste-se em questionar diretamente ao paciente quanto ao seu nível de independência para as seguintes tarefas: alimentação, banho, vestuário, higiene pessoal, controle de esfínteres, uso do vaso sanitário, transferência da cama para cadeira, marcha e escadas. Cada item é pontuado de acordo com o desempenho do paciente em realizar tarefas de forma independente, com alguma ajuda ou de forma dependente. A pontuação mínima de zero corresponde à máxima dependência para todas as atividades de vida diária avaliadas, e a pontuação máxima de 100 equivale à completa independência para as mesmas AVDs. A soma dos pontos referente às funções classifica o grau de dependência do paciente: menor que 20= totalmente dependente; entre 21 – 60 = severa dependência; 61-90 = dependência moderada; 91-99 = dependência leve e 100= independência total <sup>(64)</sup> (Anexo E).
  - ✓ Desempenho Físico: O *Teste de Sentar e Levantar em 1 minuto – TSL1m* <sup>(65)</sup> tem por objetivo avaliar o desempenho físico, a força muscular dos membros inferiores e o nível de dessaturação de oxigênio induzido pelo exercício, entretanto inclui outros aspectos que podem ser analisados, tais como a mobilidade e habilidade do indivíduo se levantar e sentar de uma cadeira. Os joelhos e o quadril devem ficar flexionados a 90°; os pés apoiados no chão e afastados, de acordo com a largura do quadril. O participante deve sentar e levantar da cadeira de altura padrão de 46 cm, repetidamente, o mais rápido possível, até completar um minuto e contabiliza-se a quantidade de repetições, sem usar os braços para apoio <sup>(66)</sup> (Anexo F).

Os parâmetros clínicos foram verificados antes e após a conclusão dos testes funcionais, incluindo a medição da frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio (ambos monitoradas com o oxímetro de pulso da marca Multilaser – modelo OX-06), pressão arterial sistólica e diastólica (utilizado o monitor de pressão arterial de pulso automático da marca OMRON HEALTHCARE – modelo HEM-6124); e os sintomas de dispneia e de cansaço nos membros inferiores a partir da Escala de Borg<sup>(67)</sup> (Anexo F).

Equipamentos para oxigenoterapia estavam disponíveis no próprio local da coleta, bem como acesso rápido para atendimento de intercorrências, se necessário.

### **5.5 Análise dos dados**

A análise descritiva das variáveis contínuas foi apresentada em forma de média e desvio-padrão quando normalmente distribuídas ou como mediana e intervalo interquartil (IQR). Os dados quantitativos foram avaliados quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro Wilk. Quanto às variáveis categóricas, estas foram descritas por meio de e valores absolutos (n) e porcentagem (%).

Para análise inferencial exploratória inicial foi realizada a análise de comparação das medianas dos grupos fadiga e ausência de fadiga pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney e o teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas. Uma análise mais robusta foi realizada a partir do modelo linear generalizado misto (GLMM) com grupo como efeitos aleatórios, tempo como medida repetida e interações por grupo pelo tempo como efeitos fixos, aplicando-se o teste post hoc de Bonferroni. Nenhuma imputação dos dados foi realizada, tendo em vista que o GLMM é um método que pode lidar com os dados ausentes.

Um modelo de árvore de decisão foi criado na tentativa de explorar as variáveis para a predição de fadiga a longo prazo (Apêndice 1). Para cada nível da árvore há a identificação de um ou mais preditores dentre as variáveis analisadas, permitindo uma divisão da amostra conforme as suas características. Para a avaliação do modelo foram realizados os cálculos quanto a acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativo e positivo.

Os dados do estudo foram inseridos e extraídos da plataforma de gerenciamento Research Electronic Data Capture (REDCap)<sup>(68)</sup> e processados pelos softwares estatísticos SAS

(9.4) – análise descritiva – e pelo R (versão 4.2.2) – GLMM e modelo de árvore de predição, considerando-se o nível de significância com valor de  $p < 0,05$ .

#### **4.6 Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, sob o parecer nº 4.052.246 (Anexo G).

Foram aplicadas todas as medidas de biossegurança aos participantes e à equipe conforme recomendações da Organização Mundial de Saúde quanto ao uso dos equipamentos de proteção individual (EPIs) no momento das avaliações.

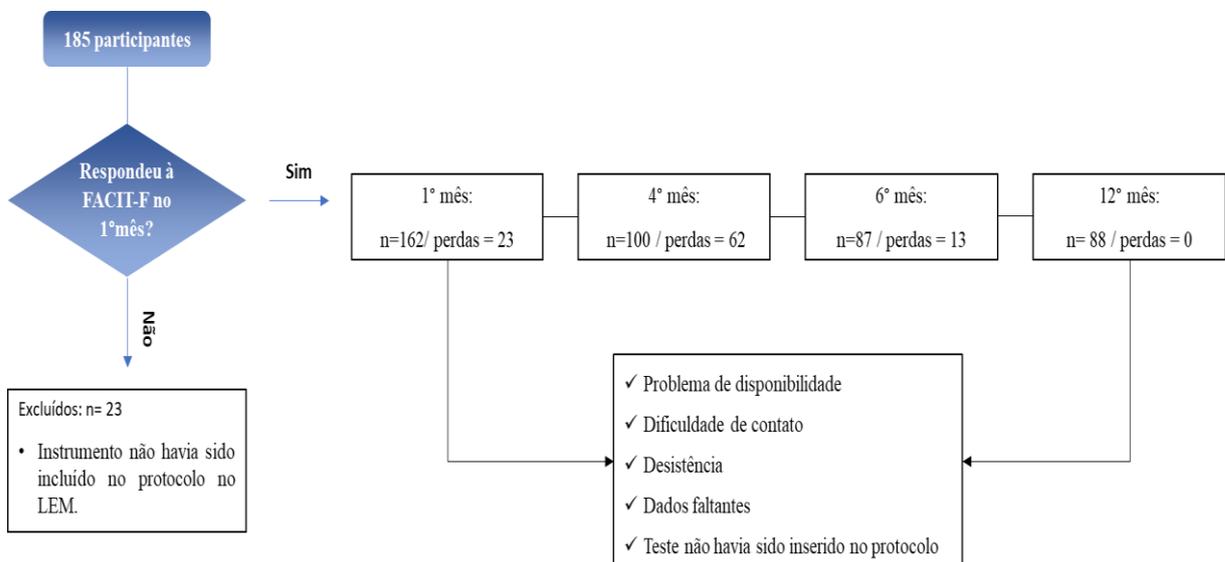
#### **4.7 Financiamento**

Este projeto recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (Processo: 402698/2020-7) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Processo: 19618-8/2018).

## 6 RESULTADOS

Dos 185 participantes selecionados, 23 participantes (12,4%) que não responderam ao questionário inicial (FACIT-F) foram excluídos do estudo. Portanto, foram incluídos 162 participantes na primeira avaliação. Ao longo das demais avaliações ocorreram perdas por diferentes motivos (Figura 2).

**Figura 2** – Fluxograma contendo o número total de participantes mediante os critérios de inclusão.



**Legenda:** Justificativas para as perdas do seguimento ao longo dos 12 meses.

Observou-se que em relação a amostra inicial (n=162), as perdas ao final dos 12 meses foram de 56,8%, 58,0%, 45,7% e 45,7%, referentes à capacidade pulmonar, ao desempenho físico, aos aspectos psicológicos e à funcionalidade, respectivamente. Nota-se que a espirometria e o TSL1 foram os instrumentos que apresentaram maiores taxas de perdas, sendo que em relação ao teste de função pulmonar, os principais motivos apontados foram o uso de traqueostomia, desconforto respiratório e problemas técnicos com o equipamento (manutenção) e quanto ao TSL1 se destacaram: pressão arterial elevada pré-teste (>160x100mmHg), dados incompletos e hipoglicemia.

Os 162 participantes foram divididos em dois grupos: fadiga (<43 pontos) e sem fadiga (>43 pontos). Na Tabela 2 foram apresentadas as características clínicas e sociodemográficas dos pacientes avaliados nos quatro momentos.

Seguidamente, os dados referentes às análises do comportamento das variáveis independentes ao longo das quatro avaliações sem a divisão por grupos foram exibidas na Tabela 3 e os resultados da análise da interação das variáveis independentes no grupo fadiga ao longo dos 12 meses foram expostos na Tabela 4, ambas realizadas pelo teste GLM.

**Tabela 2** – Características sociodemográficas e clínicas dos participantes após um, quatro, seis e doze meses da alta hospitalar.

Variáveis	1º mês, n=162		4º mês, n=100		6º mês, n=87		12º mês, n=88	
	Fadiga <43pts	Sem fadiga >43pts	Fadiga <43pts	Sem fadiga >43pts	Fadiga <43pts	Sem fadiga >43pts	Fadiga <43pts	Sem fadiga >43pts
<b>Idade, anos</b>	n=162 (81/81) 58 (48-65)      59 (52-67)		n=100 (49/51) 62 (49-69)      57 (48,5-63)		n=87 (36/51) 59,5 (50,5-71,5)      59 (50-67)		n=88 (32/56) 58 (47,5-65)      58 (49,5-65,5)	
<b>Sexo</b>	n=162 (81/81)		n=100 (49/51)		n=87 (36/51)		n=88 (32/56)	
Masculino	35 (43,2%)	54 (66,7%)	22 (44,9%)	32 (62,8%)	15 (41,7%)	34 (66,7%)	14 (43,8%)	36 (64,3%)
Feminino	46 (56,8%) *	27 (33,3%)	27 (55,1%)	19 (37,2%)	21 (58,3%) *	17 (33,3%)	18 (56,2%)	20 (35,7%)
<b>IMC, Kg/m<sup>2</sup></b>	n= 160 (79/81) 30,1 (26,9-33,4)      28,5 (26,7-31,9)		n=99 (48/51) 30 (27,0-33,0)      30 (27,0-33,0)		n=86 (35/51) 30 (27,0-33,0)      28 (26,0-32,0)		n=87 (32/55) 30,5 (28,0-33,0)      28 (26,0-31,5)	
<b>Etnia</b>	n=161 (81/80)		n=98 (48/50)		n=86 (35/51)		n=87 (32/55)	
Branco	33 (40,7%)	47 (58,8%)	20 (41,7%)	22 (44,0%)	16 (45,7%)	24 (47,1%)	13 (40,6%)	27 (49,1%)
Não-brancos	48 (59,3%)	33 (41,2%)	28 (58,3%)	28 (56,0%)	19 (54,3%)	27 (52,9%)	19 (59,4%)	28 (50,9%)
<b>Escolaridade</b>	n=160 (80/80)		n=99 (48/51)		n=86 (35/51)		n=87 (32/55)	
< 8 anos	19 (23,8%)	24 (30,0%)	13 (27,1%)	14 (27,5%)	11 (31,4%)	11 (21,6%)	9 (28,1%)	15 (27,3%)
8 - 11 anos	48 (60,0%)	39 (48,7%)	27 (56,3%)	28 (54,9%)	17 (48,6%)	29 (56,9%)	17 (53,2%)	28 (50,9%)
>11 anos	13 (16,2%)	17 (21,3%)	8 (16,6%)	9 (17,6%)	7 (20,0%)	11 (21,5%)	6 (18,7%)	12 (21,8%)
<b>Estado civil</b>	n=162 (81/81)		n=100 (49/51)		n=87 (36/51)		n=88 (32/56)	
Solteiro	14 (17,3%)	12 (14,8%)	9 (18,3%)	10 (19,6%)	6 (16,7%)	6 (11,8%)	5 (15,6%)	11 (19,7%)
Casado/União estável	52 (64,2%)	51 (63,0%)	30 (61,2%)	30 (58,8%)	20 (55,5%)	33 (64,7%)	20 (62,5%)	34 (60,7%)
Separado/Divorciado	7 (8,6%)	11 (13,6%)	6 (12,2%)	5 (9,8%)	5 (13,9%)	7 (13,7%)	2 (6,2%)	8 (14,3%)
Viúvo(a)	8 (9,9%)	7 (8,6%)	4 (8,2%)	6 (11,8%)	5 (13,9%)	5 (9,8%)	5 (15,6%)	3 (5,4%)
<b>Locomoção</b>	n=162 (81/81)		n=99 (48/51)		n=86 (35/51)		n=87 (32/55)	
Independente	72 (88,9%)	72 (88,9%)	44 (91,6%)	43 (84,3%)	29 (82,9%)	48 (94,1%)	29 (90,6%)	47 (85,5%)
Com auxílio	5 (6,2%)	6 (7,4%)	3 (6,3%)	4 (7,85%)	6 (17,1%)	1 (2,0%)	3 (9,4%)	5 (9,0%)

Cadeira	4 (4,9%)	3 (3,7%)	1 (2,1%)	4 (7,85%)	-	2 (3,9%)	-	3 (5,5%)
<b>Internação, dias</b>	<i>n=162 (81/81)</i>		<i>n=99 (48/51)</i>		<i>n=86 (35/51)</i>		<i>n=87 (32/55)</i>	
	22 (15-36)	21 (13-30)	25,5 (17,0-40,5)	25 (17,5-32,0)	28 (18,0-38,5)	25 (18-31)	29,5 (17,5-39,5)	25 (19-35)
<b>UTI,</b>	<i>n=161 (80/81)</i>		<i>n=99 (48/51)</i>		<i>n=86 (35/51)</i>		<i>n=87 (32/55)</i>	
Não	15 (18,8%)	9 (11,1%)	8 (16,7%)	4 (7,8%)	4 (11,4%)	5 (9,8%)	4 (12,5%)	4 (7,3%)
Sim	65 (81,2%)	72 (88,9%)	40 (83,3%)	47 (92,2%)	31 (88,6%)	46 (90,2%)	28 (87,5%)	51 (92,7%)
<b>UTI, dias</b>	<i>n=147 (72/75)</i>		<i>n=90 (43/47)</i>		<i>n=78 (34/44)</i>		<i>n=80 (29/51)</i>	
	9 (2-16,5)	9 (5-18)	9 (2-17)	12 (6-21)	13,5 (7,0-22,0)	10 (6,0-14,5)	14 (8-18)	9 (5,5-17,0)
<b>VMI</b>	<i>n=158 (77/81)</i>		<i>n= 97 (46/51)</i>		<i>n= 85 (34/51)</i>		<i>n= 86 (32/54)</i>	
Não	30 (39,0%)	36 (44,4%)	19 (41,3%)	17 (33,3%)	7 (20,6%)	16 (31,4%)	7 (21,9%)	16 (29,6%)
Sim	47 (61,0%)	45 (55,6%)	27 (58,7%)	34 (66,7%)	27 (79,4%)	35 (68,6%)	25 (78,1%)	38 (70,4%)
<b>ICC, escore total</b>	<i>n=161 (81/80)</i>		<i>n=99 (49/50)</i>		<i>n=86 (36/50)</i>		<i>n=87 (31/56)</i>	
	3 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-4)	3,5 (2,0-5,5)	3 (2-5)	3 (2-6)	3 (2,0-4,5)
<b>HADS - Depressão</b>	<i>n=161 (81/80)</i>		<i>n=100 (49/51)</i>		<i>n=87 (36/51)</i>		<i>n=88 (32/56)</i>	
<b>Escore total</b>	7 (3-11) **	1 (0-3)	9 (5-14) **	1 (0-3)	8 (5-13) **	1 (0-3)	10 (5-11) **	1 (0-2)
<b>Classificação</b>								
Sem depressão	43 (53,0%)	76 (95,0%)	19 (38,8%)	50 (98,0%)	15 (41,7%)	49 (96,1%)	11 (34,4%)	53 (94,7%)
Possível	19 (23,5%)	3 (3,8%)	12 (24,5%)	1 (2,0%)	9 (25,0%)	2 (3,9%)	13 (40,6%)	3 (5,3%)
Provável	19 (23,5%)	1 (1,2%)	18 (36,7%)	0 (0,0%)	12 (33,3%)	0 (0,0%)	8 (25,0%)	0 (0,0%)
<b>HADS - Ansiedade</b>	<i>n=161 (81/80)</i>		<i>n=100 (49/51)</i>		<i>n=87 (36/51)</i>		<i>n=88 (32/56)</i>	
<b>Escore total</b>	7 (5-10) **	2 (1-4)	8 (5-11) **	2 (1-4)	8 (5-11,5) **	2 (1-4)	8 (6-12) **	2,5 (1-4)
<b>Classificação</b>								
Sem ansiedade	42 (51,9%)	72 (90,0%)	24 (49,0%)	49 (96,0%)	16 (44,4%)	45 (88,2%)	14 (43,8%)	53 (94,6%)
Possível	23 (28,4%)	6 (7,5%)	13 (26,5%)	1 (2,0%)	11 (30,6%)	4 (7,8%)	10 (31,2%)	2 (3,6%)
Provável	16 (19,7%)	2 (2,5%)	12 (24,5%)	1 (2,0%)	9 (25,0%)	2 (4,0%)	8 (25,0%)	1 (1,8%)

<b>IB, total</b>	<i>n=151 (74/77)</i>		<i>n=100 (49/51)</i>		<i>n=86 (36/50)</i>		<i>n=88 (32/56)</i>	
	95 (90-100) *	100 (95-100)	95 (95-100) **	100 (100-100)	95 (90-100) **	100 (100-100)	95 (90-100) **	100 (100-100)
<b>TSL1m, repetições</b>	<i>n=139 (66/73)</i>		<i>n=72 (37/35)</i>		<i>n=73 (39/34)</i>		<i>n=68 (24/44)</i>	
	15,5 (11-20) *	19 (14-22)	17 (14-20) *	19 (17-22)	17 (13-21)	21 (18-23)	16 (12-21) *	21 (18-23)
<b>Espirometria</b>	<i>n=134 (64/70)</i>		<i>n=82 (43/39)</i>		<i>n=63 (27/36)</i>		<i>n=70 (25/45)</i>	
CVF, predito %	73,5 (65-81,5)	76,5 (66-86)	77 (70-88)	79 (71-84)	78 (70-85)	81,5 (71,5-89)	81 (61-91) *	86 (80-94)
FEF, predito %	116 (82-141)	104 (75-132)	113 (85-148)	118 (87-136)	99 (70-138)	117 (87-143)	109 (83-122)	122 (87-144)
VEF1, predito %	77,5 (69-90,5)	79,5 (66-93)	84 (71-94)	82 (76-91)	81 (66-90)	83,5 (73,5-94)	84 (66-97)	87 (80-95)
VEF1/CVF, predito %	110 (104-115)	106 (101-113)	108 (102-112)	109 (102-113)	108 (98-109)	106,5 (99-111,5)	106 (100-110)	105 (100-109)
<b>FACIT-F,</b>	<i>n=162</i>		<i>n=100</i>		<i>n=87</i>		<i>n=88</i>	
Fadiga <43 pontos	81 (50,0%)	81 (50,0%)	49 (49,0%)	51 (51,0%)	36 (41,4%)	51 (58,6%)	32 (36,4%)	56 (63,6%)
Fadiga <30 pontos	32 (19,8%)	130 (80,2%)	16 (16,0%)	84 (84,0%)	13 (14,9%)	74 (85,1%)	15 (17,1%)	73 (82,9%)
Escore total, por grupos	33 (25-39) **	47 (45-49)	33 (24-38) **	48 (46-50)	33 (25-39) **	49 (46-50)	30 (24-37) **	48 (46-50)
Escore total, sem grupos	42 (33-47)		43,5 (33,5-48)		46 (36-49)		45 (36-49)	

**Legenda:** Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IQR 25%-75%) e as frequências em números absolutos e percentuais (%). Teste Mann Whitney ou Teste de proporção de Qui-Quadrado. \* valor de  $p < 0,05$ ; \*\* valor de  $p < 0,0001$ . UTI=Unidade de terapia intensiva. VMI= Ventilação mecânica invasiva. ICC = Índice de Comorbidades de Charlson. HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. IB = Índice de Barthel. TSL1m = Teste de Sentar e Levantar em 1 minuto. CVF = Capacidade vital forçada. FEF = Fluxo expiratório forçado. VEF1 = Volume expiratório forçado do 1º segundo. FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.

**Tabela 3** – Comparação das variáveis independentes de todos os participantes ao longo dos 12 meses.

n=155	Tempo	1m - 4m			1m - 6m			1m - 12m		
		Estimativa	Erro padrão	p	Estimativa	Erro padrão	p	Estimativa	Erro padrão	p
<b>Capacidade respiratória</b>										
CVF predito	<0,0001*	7,1730	1,3826	<0,0001*	10,7128	1,4860	<0,0001*	13,2716	1,4987	<0,0001*
FEF predito	0,7555	-2,4442	5,6628	0,6664	-4,0031	5,8774	0,4965	-6,8233	5,9152	0,250
VEF1 predito	<0,0001*	4,7926	3,8580	0,2155	5,7363	4,1428	0,1676	18,0019	4,1550	<0,0001*
VEF1/CVF predito	<0,0001*	-1,8366	1,0178	0,0726	-3,3390	1,0660	0,002*	-4,3023	1,0744	<0,0001*
<b>Desempenho físico</b>										
TSL1m	<0,0001*	2,2314	0,7148	0,002*	2,2409	0,744	0,0029*	3,3366	0,7559	<0,0001*
<b>Aspectos psicológicos</b>										
HADS – Ansiedade	0,8081	0,6639	0,5972	0,2673	1,0760	0,5901	0,0694	0,8457	0,5988	0,159
HADS – Depressão	0,097	0,7614	0,5855	0,1946	0,6945	0,5787	0,2312	0,5084	0,587	0,3872
<b>Capacidade funcional</b>										
IB	0,0038	1,6586	1,2728	0,1937	2,0036	1,3282	0,1326	2,2893	1,3401	0,0887

**Legenda:** Modelo linear generalizado (GLM). \* valor de  $p < 0,05$ . Dados representativos quanto à evolução do comportamento das variáveis isoladamente, ou seja, sem a divisão por grupos.

**Tabela 4** – Análise da interação entre o Grupo Fadiga e as demais variáveis independentes ao longo dos 12 meses.

<b>n=155</b>		<b>Interação: Grupo Fadiga * Tempo</b>								
<b>Variáveis</b>		<b>1m - 4m</b>			<b>1m - 6m</b>			<b>1m - 12m</b>		
<b>Capacidade respiratória</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>p</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>p</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>p</b>	
CVF predito	-2,749	1,889	0,147	-4,871	2,101	<b>0,021*</b>	-4,343	2,059	<b>0,036*</b>	
FEF predito	1,342	7,6245	0,860	4,2519	8,2971	0,609	4,7806	8,1269	0,557	
VEF1 predito	0,3094	5,2882	0,9534	-1,1479	5,8773	0,8453	-8,6571	5,7513	0,1337	
VEF1/CVF predito	0,542	1,3771	0,694	0,411	1,5054	0,785	1,3577	1,4752	0,358	
<b>Desempenho físico</b>										
<b>TSL1m</b>	-0,569	0,977	0,561	1,1302	1,0319	0,275	-0,990	1,0257	0,336	
<b>Aspectos psicológicos</b>										
HADS – Ansiedade	-1,0292	0,811	0,205	-2,2486	0,820	<b>0,007*</b>	-2,2707	0,830	<b>0,007*</b>	
HADS – Depressão	-1,0525	0,794	0,186	-2,4005	0,804	<b>0,003*</b>	-2,5112	0,813	<b>0,002*</b>	
<b>Capacidade funcional</b>										
IB	1,6801	1,7557	0,339	2,0067	1,8448	0,278	0,028	1,8346	0,988	

**Legenda:** Modelo linear generalizado (GLM). \* valor de  $p < 0,05$ .

## 6.1 Dados sociodemográficos e clínicos

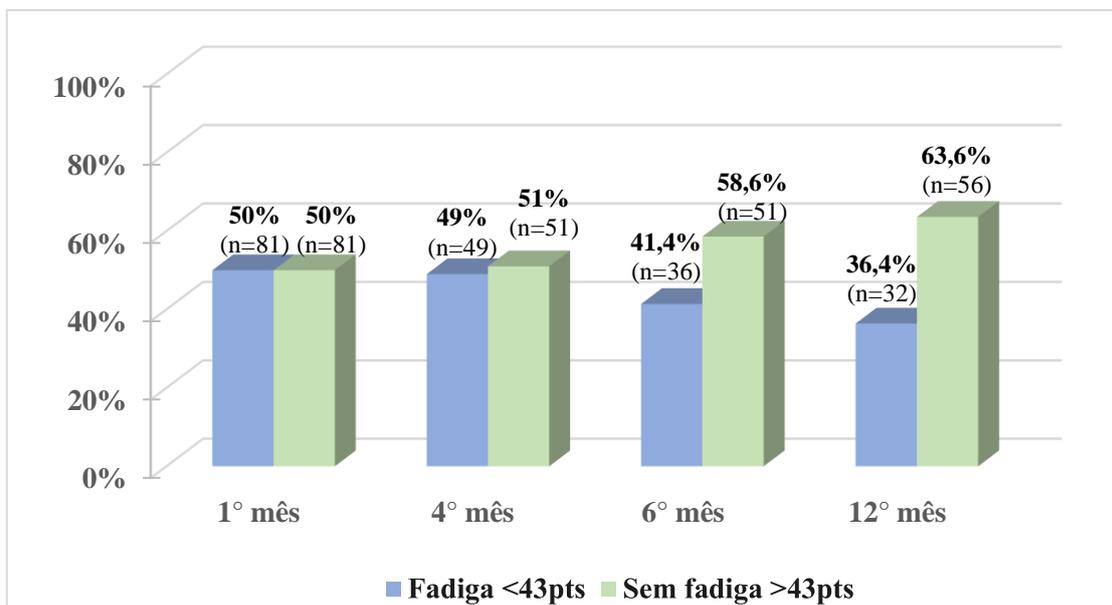
Nos participantes incluídos no grupo fadiga foi possível observar que, ao longo dos 12 meses, a amostra foi constituída principalmente por adultos mais velhos e idosos mais jovens (mediana da idade em anos 58-62; IQR 48,0-71,5), sexo feminino (valores acima de 55% em todos os momentos), obesos (mediana 30; IQR 26,0-33,4), não-brancos, nível de escolaridade entre 8-11 anos. Quanto aos dados basais referentes à internação neste grupo, 81,2% (n=65/80) necessitaram de suporte terapêutico em UTI e 61% (n=47/77) fizeram uso de ventilação mecânica invasiva.

## 6.2 Fadiga

O sintoma de fadiga foi identificado em 50% dos participantes após o 1º mês, sendo que 1 a cada 5 pacientes apresentou fadiga clinicamente significativa (<30 pontos; 19,8%). Verificou-se que ao longo dos 12 meses houve um decréscimo nesta proporção. Dos 88 participantes avaliados no 12º mês, 36,4% ainda apresentavam sintoma de fadiga após um ano da alta hospitalar (Tabela 2).

Nota-se que houve um aumento na pontuação total dos participantes ao longo das avaliações, sugerindo uma melhora no sintoma de fadiga nestes sobreviventes (Gráfico 1), sendo que a mediana máxima atingida foi ao 6º mês (mediana = 46; IQR 36-49).

**GRÁFICO 1** – Distribuição dos participantes quanto ao sintoma de fadiga a partir do cutoff <43 pontos no escore total da FACIT-F ao longo das quatro avaliações.



**Legenda:** Dados expressos em números absolutos e percentuais (%).

### 6.3 Desempenho físico

Dos 139 participantes avaliados no 1º mês após a alta, 47,5% (n=64) foram incluídos no grupo com fadiga. Ao longo das avaliações do 4º e 6º meses, o percentual neste grupo tendeu ao acréscimo (51,3% e 53,4%, respectivamente), seguido por uma redução somente na última avaliação (35,3%).

Na comparação entre os grupos, o teste GLMM identificou que os grupos fadiga e sem fadiga nos quatro momentos eram diferentes ( $p=0,0053$ ). Em seguida foi utilizado o teste de Mann Whitney para comparação entre os grupos em cada momento, verificando-se que houve diferença entre os grupos (1º mês  $p=0,0045$ ; 4º mês  $p=0,01$ ; e 12º mês  $p=0,001$ ) com exceção do 6º mês ( $p=0,06$ ) e que essa diferença se referiu que, em todas as avaliações, o grupo fadiga teve menor desempenho no TSL1 do que no grupo sem fadiga.

Não foi observada diferença na interação referente ao desempenho físico ao longo dos 12 meses no grupo fadiga (Tabela 4). Clinicamente, nossos dados demonstraram que o desempenho físico no TSL1 dos participantes do grupo fadiga não foi modificado ao longo dos 12 meses quando comparados ao 1º mês após a alta.

### 6.4 Capacidade pulmonar

#### ✓ CVF

Avaliando-se os valores preditos da CVF isoladamente, ou seja, sem a divisão por grupos, notou-se que das quatro variáveis exploradas do teste de função pulmonar, somente esta apresentou diferença ao longo do 4º, 6º e 12º meses quando comparadas ao 1º mês pós-alta (Tabela 3).

Os grupos fadiga e sem fadiga somente apresentaram diferenças entre si no 12º mês ( $p=0,04$ ). O grupo sem fadiga obteve valores preditos da CVF acima dos 80% a partir do 6º mês, correspondendo a uma melhora na capacidade pulmonar mais rápida do que o observado no grupo fadiga, onde somente foi observada a melhora aos 12 meses da alta.

Ao analisarmos o efeito do tempo nos participantes com fadiga é possível observar que houve diferença entre 1º e o 6º mês ( $p=0,02$ ), onde se nota um aumento nos valores preditos da

CVF, ainda que se mostrem abaixo dos valores de normalidade; e entre o 1º e o 12º mês ( $p=0,03$ ), onde é possível verificar que somente ao 12º mês da alta hospitalar houve o aumento na CVF dos participantes que apresentaram fadiga para os níveis acima dos 80%, representando uma melhora gradual na capacidade pulmonar.

✓ FEF

O teste de Mann Whitney foi aplicado para identificar se houve diferença entre os grupos fadiga e sem fadiga em cada momento das avaliações, no entanto, os grupos se mostraram semelhantes ao longo dos 12 meses ( $p>0,05$ ).

Não houve alteração nos valores preditos do FEF ao longo do 4º, 6º e 12º mês sobre os pacientes com fadiga quando comparados ao 1º mês (vide Tabela 4).

✓ VEF1

A análise total dos participantes mostrou que houve diferença em relação aos valores preditos da VEF1 entre o 1º mês e 12º mês ( $p<0,0001$ ).

As comparações entre os grupos com fadiga e sem fadiga por meio do teste Mann Whitney demonstraram que estes não se diferiram entre si em nenhuma das quatro avaliações ( $p=0,42$ ;  $p=0,86$ ;  $p=0,54$ ;  $p=0,12$ , respectivamente). Nota-se que apesar dos dados descritivos sugerirem um aumento nos valores preditos da VEF1, o teste do GLMM mostrou que os pacientes fadigados não sofreram alteração significativa ao longo dos 12 meses.

✓ Relação VEF1/CVF

Na comparação entre os grupos com fadiga e sem fadiga utilizando-se o teste de Mann Whitney, não foi apontada diferença estatística entre ambos os grupos em nenhuma das quatro avaliações ( $p=0,18$ ;  $p=0,79$ ;  $p=0,37$  e  $p=0,60$ , respectivamente), sendo observado que os valores preditos da relação VEF1/CVF se encontravam acima dos valores de normalidade ( $>80\%$ ).

O GLMM demonstrou que os valores preditos da relação VEF1/CVF - sem a comparação por grupos - apresentaram diferença ao longo do 6º e 12º mês ( $p<0,0001$ ) quando comparados à avaliação inicial (Tabela 3). Entretanto, não foi observada interação entre o grupo fadiga ao longo do tempo, demonstrando que os participantes com sintoma de fadiga não

apresentaram alteração nos valores preditos da relação VEF1/CVF ao longo do tempo (Tabela 4).

## 6.5 Aspectos psicológicos

Dos 162 avaliados, apenas um participante não respondeu ao questionário, sendo então excluído da amostra.

### Ansiedade

Identificamos que nos participantes detectados com o sintoma de fadiga após o 1º mês da alta hospitalar, 48,1% (n=39/81) apresentavam possível ou provável ansiedade, seguido por 51% (n=25/49), 55,6% (n=20/36) e 56,2% (n=18/32), respectivamente aos demais momentos das avaliações.

Analisando-se o comportamento desta variável sem a divisão por grupos, não foi identificada diferença significativa ao longo dos 12 meses para esta variável ( $p=0,80$ ) - Tabela 3. No entanto, ao ser feita a análise a partir da divisão por grupos, o teste de Mann Whitney identificou que o grupo fadiga se diferenciou do grupo sem fadiga em todos os quatro momentos igualmente ( $p=0,0000$ ), onde é possível verificar que há uma tendência ao aumento no escore inicial para ansiedade nos participantes do grupo com fadiga (Tabela 2), detectada pelo GLMM essa diferença em relação ao 1º e o 6º mês e o 1º e o 12º mês ( $p=0,007$  em ambos), sendo que, clinicamente, sugerindo-se uma piora do quadro de ansiedade ao longo do tempo.

### Depressão

Os sintomas sugestivos de depressão nos pacientes fadigados foram apresentados na Tabela 2. No 1º mês pós-alta, 47% (n=38/81) dos participantes apresentaram sintomas depressivos, 61,2% (n=30) no 4º mês, 58,3% (n=21) no 6º mês e 65,5% (n=21) no 12º mês.

Na comparação entre os grupos fadiga e sem fadiga houve diferença significativa em todas as quatro avaliações ( $p=0,0000$ ), tendo em vista que os escores no grupo sem fadiga apresentaram valores medianos inferiores aos encontrados no grupo fadiga (Tabela 2), sendo

que neste grupo foi identificado algum grau sugestivo de depressão em quase todos os momentos, com exceção apenas dos valores encontrados ao 1º mês da alta.

Assim como no escore da subescala de ansiedade foi observado que não houve diferença neste componente do HADS de forma isolada ao longo dos 12 meses (Tabela 3), entretanto, foi possível verificar que os escores relacionados à depressão nos participantes do grupo fadiga aumentaram entre os intervalos 1º e o 6º mês ( $p=0,0031$ ) e 1º e o 12º mês ( $p=0,0022$ ), indicando a piora no quadro.

## **6.6 Capacidade funcional**

Quanto à capacidade funcional, dos 162 participantes houve uma perda de 7,3% dos casos ( $n=11$ ).

Foram considerados para análise 151 participantes, onde 49% ( $n=74$ ) foram incluídos no grupo com fadiga e nesses estava presente alguma limitação funcional conforme o escore total do IB (mediana 95; IQR 90-100) após o 1º mês da alta hospitalar.

Quanto à semelhança entre os grupos fadiga e sem fadiga em cada uma das quatro avaliações foi observado pelo teste de Mann Whitney que os grupos se diferenciaram em todos os momentos ( $p=0,014$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$  e  $p=0,0000$ , respectivamente), tendo em vista que no grupo sem fadiga, os valores da mediana do 1º ao 12º foi de 100, demonstrando que não houve repercussão na funcionalidade nestes participantes, diferentemente do grupo com fadiga, onde foi verificado que estes apresentavam incapacidade leve a moderada.

Na análise do escore do IB no total da amostra ao longo dos 12 meses realizada pelo GLMM não foi detectada diferença entre os momentos. Ainda referente a análise do efeito do tempo sobre o grupo com fadiga foi verificado que o IB não se modificou ao longo das avaliações. Clinicamente, sugere-se que os indivíduos que apresentaram o sintoma de fadiga apresentaram e mantiveram suas limitações funcionais, ainda que variando entre os graus leve a moderado, enquanto que no grupo sem fadiga parece que a funcionalidade permaneceu preservada mesmo após 12 meses da alta hospitalar.

## 6.7 Preditores de fadiga

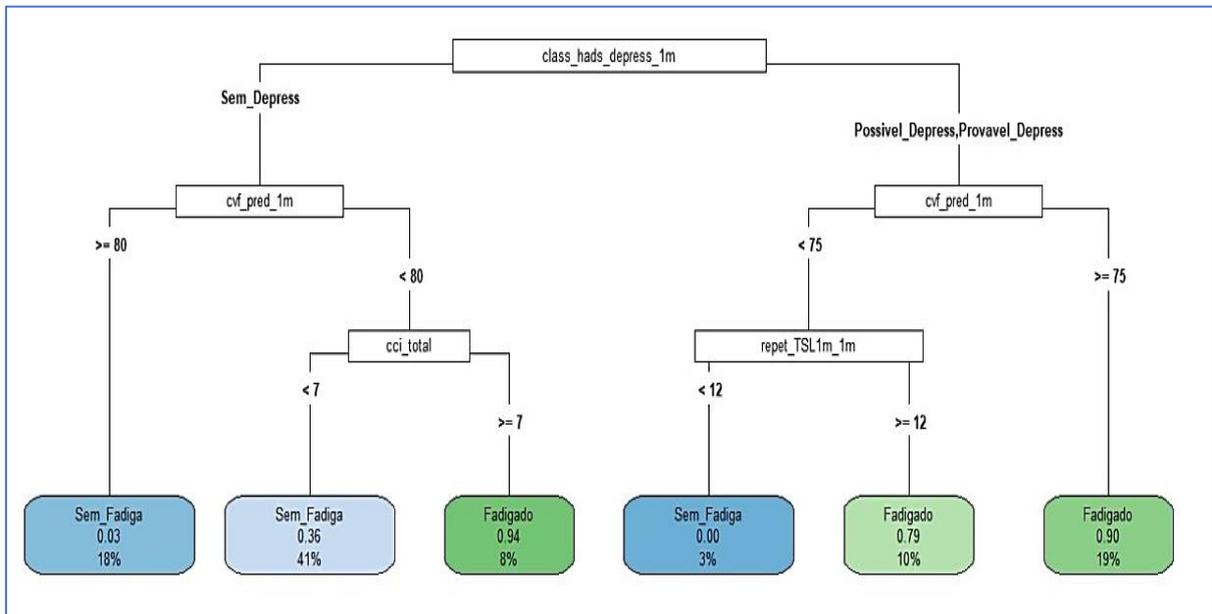
Foram analisados os modelos propostos com as respectivas características para predição do sintoma de fadiga a longo prazo, sendo que o modelo aceito apresentou acurácia e os valores de sensibilidade e especificidade de: 79%, 69,9% e 87,2%, respectivamente. O IC 95% foi de 0,7395 – 0,8347.

Os dados mostraram que apresentar sinais de possível ou provável depressão combinados aos valores preditos de CVF > 75% após 30 dias da alta hospitalar estão associados ao sintoma de fadiga a longo prazo (19% da amostra). Outro achado em nosso estudo foi que 10% da amostra apresentaram como características: ter possível/provável depressão, valores preditos <75% da CVF e desempenho físico no TSL1m superior a 12 repetições foram associadas ao grupo fadiga (Figura 3).

Ainda sobre as características preditoras do sintoma de fadiga, 8% dos participantes não tinham sinais de depressão, mas com comprometimento pulmonar (valor predito da CVF <80%) e comorbidades (escore maior ou igual a 7 no ICC). Entretanto, nos indivíduos sem fadiga que não tiveram alteração no humor, mas que apresentaram comprometimento pulmonar e menos comorbidades, correspondeu às características em 41% da amostra.

Ausência de sinais de depressão e de comprometimento pulmonar (CVF predito  $\geq$ 80%) não foram associadas ao grupo fadiga em 18% da amostra.

**Figura 3** – Modelo de árvore para predição do sintoma de fadiga após 12 meses da alta hospitalar.



**Legenda:** Modelo preditivo para o desfecho fadiga composto pelos parâmetros demográficos e pelas variáveis dos componentes pulmonar, físico e psicológico.

## 7 DISCUSSÃO

A persistência dos sintomas da COVID longa tem sido amplamente descrita, entretanto ainda não há dados consistentes na literatura quanto aos mecanismos envolvidos. O presente estudo demonstrou que o sintoma de fadiga tende a persistir por 12 meses em 36,4% dos indivíduos após a alta hospitalar ocasionada pela COVID-19. No entanto, foi observado que a prevalência de fadiga é mais elevada 1 mês após a alta hospitalar e ocorre uma redução do sintoma após 12 meses. O estudo de Magel et al <sup>(69)</sup> corroborou com nossos achados, pois verificou que a fadiga estava presente em 66,7% e em 59,5% dos seus 88 participantes após 3 e 6 meses da alta hospitalar, enquanto que no presente estudo a prevalência de fadiga após 3 e 6 meses da alta foi de 49% e 41,4%, respectivamente. Talvez esta semelhança tenha sido pelo fato de que em ambos os estudos foram incluídos apenas os participantes que haviam sido hospitalizados. Nossos dados referentes à prevalência do sintoma aos 12 meses mostraram valores superiores aos apresentados em um estudo de revisão sistemática com metanálise que incluiu 15 estudos <sup>(5)</sup>, a qual foi verificada que a prevalência agrupada de fadiga foi de 28% após 12 meses da alta hospitalar, entretanto o perfil da população dos estudos incluídos nesta revisão não era homogêneo, visto que foi constituída tanto por participantes que haviam necessitado de hospitalização como dos casos mais leves que não foram hospitalizados e, eventualmente, a prevalência se distinguiu dos valores encontrados. Ademais, nossos resultados somados aos dos demais estudos mostram que a fadiga é um sintoma que persiste em aproximadamente 1/3 dos indivíduos que foram internados por COVID-19 mesmo após 12 meses. Vale ressaltar que apesar da heterogeneidade de instrumentos utilizados para detecção e classificação da severidade do sintoma de fadiga pós-COVID-19, os resultados obtidos pelos diferentes estudos foram relativamente semelhantes <sup>(22,70,71)</sup>.

Nosso estudo conseguiu avaliar a fadiga percebida, sendo esta descrita na literatura como subjetiva, por ser avaliada a partir de questionários de autorrelato e que, não necessariamente está relacionada à fatigabilidade, onde nesta se utiliza instrumentos que verificaram a capacidade de esforço físico e mental <sup>(72)</sup>. A redução na prevalência do sintoma de fadiga ao longo dos 12 meses poderia ser justificada pelo fato de que em nossos participantes a sensação de fadiga foi reduzindo gradualmente, possivelmente pelo próprio retorno às atividades laborais, enquanto que a fatigabilidade se manteve neste grupo. Outro aspecto para refletir seria quanto à percepção de fadiga relatada pelos nossos participantes por estar relacionada à perda de peso durante o período da internação, pois apesar da nossa amostra ter

sido constituída principalmente por aqueles que estavam acima do peso, a perda de massa magra rápida e precoce foi descrita no estudo de Andrade-Junior *et al* <sup>(48)</sup>, onde os pacientes que desenvolveram a forma grave da doença e que necessitaram do uso de UTI houve a perda de cerca de 30% da área de secção transversa do musculo reto femoral após 10 dias de internação em cuidados intensivos, entretanto o mecanismo ainda não está bem definido, pois essa resposta à infecção viral pelo novo coronavírus se assemelha à fraqueza muscular adquirida na UTI.

Compreende-se que nossos achados se tornam relevantes, pois cria-se um alerta para que ocorra um monitoramento desta população. A persistência do sintoma de fadiga a longo prazo pode resultar em maior impacto econômico aos sistemas de saúde caso não haja um manejo terapêutico adequado, principalmente por não haver estratégias de tratamento bem definidas para as condições de fadiga após infecções virais – incluindo a COVID-19, pela redução na qualidade de vida e da produtividade <sup>(70,73)</sup>.

Encontramos em nossa amostra que os valores percentuais referentes aos sintomas de ansiedade e depressão após 12 meses da infecção pela COVID-19 corresponderam a 56,2% e 65,6%, respectivamente. Nossos dados se diferem dos achados de Han *et al* <sup>(5)</sup>, pois foi verificada que a prevalência de sintomas de ansiedade e depressão após 12 meses correspondeu a 22% e 23%, respectivamente, e esta discrepância nos valores encontrados poderiam ser justificados pelo fato de que no estudo citado foram incluídos tanto os trabalhos que continham participantes que foram hospitalizados como os que não necessitaram de internação, assim sendo, o fato da população estudada apresentar quadros clínicos e prognósticos distintos devido ao desconhecimento acerca do próprio mecanismo da COVID-19 e das possíveis consequências, principalmente naqueles mais graves, poderiam justificar esta variação nos valores encontrados. Alguns mecanismos foram propostos para explicar a entrada e os efeitos deletérios no novo coronavírus no SNC. Em partes, isso poderia explicar a elevada incidência dos sintomas de ansiedade e depressão nos participantes com fadiga associada no nosso estudo. Fisiologicamente é sabido que consumo de glicose pelas células neuronais está diretamente relacionado ao processo de neurotransmissão, o que demanda grande consumo energético <sup>(74)</sup>. Um estudo de neuroimagem que utilizou a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) para avaliar o mecanismo da glicose em pacientes pós-COVID encontrou alterações morfométricas cerebrais, com sinais de hipermetabolismo cerebelar e hipometabolismo cortical (frontal) <sup>(74)</sup>, sugerindo que estes podem contribuir para o sintoma de fadiga – sem descartar outras possibilidades –, visto que esta associação também foi observada

em pacientes com esclerose múltipla. Outro ponto para reflexão quanto à alta prevalência dos aspectos psicológicos de ansiedade e de depressão mesmo após um ano da alta hospitalar na nossa amostra foi que o período de distanciamento social somadas às incertezas quanto ao futuro em um país subdesenvolvido (seja quanto às questões financeiras relacionadas à possibilidade de não retornar às atividades ocupacionais ou até mesmo maneiras para se manter vivo diante de um cenário catastrófico de perdas de pessoas próximas, pelos altos índices de contágio e pela não disponibilidade de acesso à vacina no momento) levando a consequências negativas.

Diante da urgência científica pela busca de respostas quanto ao envolvimento do novo coronavírus nos múltiplos sistemas, não foi possível realizar o recrutamento dos indivíduos que foram infectados, mas que não necessitaram de hospitalização. Essa informação se torna relevante e necessita de uma investigação mais aprofundada, pois não há ainda um consenso na literatura quanto ao perfil de pacientes mais afetados. Um estudo brasileiro identificou que fatores psicológicos de ansiedade e depressão foram persistentes por cerca de 8 meses, tanto nos participantes que foram hospitalizados como nos que não necessitaram de hospitalização<sup>(75)</sup>.

Em nosso modelo de árvore de predição para fadiga a longo prazo não foi identificada a influência pelo sexo, ainda que mesmo após o seguimento de 12 meses a maior proporção foi do sexo feminino na nossa amostra. Estudos têm mostrado que pessoas do sexo masculino apresentam são mais infectados pelo novo coronavírus e os nossos achados corroboram com o estudo de Huang *et al*<sup>(4)</sup>, o qual observou que as pessoas do sexo feminino parecem estar mais propensas ao sintoma de fadiga mesmo após um ano, sendo que há indícios de que os genes ligados ao cromossomo X parecem estar mais vulneráveis às infecções virais e às doenças autoimunes<sup>(76)</sup>, porém pouco se sabe quanto à essa relação. Outro ponto para destaque neste estudo foi a constatação de que o uso de corticoides e o sexo feminino foram descritos como possíveis fatores de risco no desenvolvimento do sintoma de fadiga a longo prazo e, não obstante, o uso desta classe de medicamentos foi feita durante o manejo terapêutico dos nossos pacientes na fase hospitalar.

A presença de outras condições de saúde concomitantes ao sintoma de fadiga pode impactar no processo de recuperação e, assim sendo, nosso modelo de predição encontrou que apresentar pelo menos duas comorbidades após 30 dias da alta hospitalar ( $ICC \geq 7$  pontos) foi uma das características associadas à fadiga aos 12 meses. Estes dados corroboram com a análise de um estudo canadense<sup>(69)</sup>, no qual se observou que o número de comorbidades após 3 meses

também foi um preditor deste sintoma incapacitante, apesar de ainda não estar bem elucidado sobre quais são as comorbidades e como estas podem influenciar no desenvolvimento da fadiga persistente a longo prazo.

Verificamos que o grupo com fadiga apresentou comprometimento da capacidade pulmonar correspondentes aos valores preditos da CVF <80% no período entre o 1° ao 6° mês e apresentaram um padrão de melhora apenas ao 12° mês (mediana 81, IQR 61-91), diferentemente dos que não apresentavam fadiga, onde estes já obtinham valores preditos da CVF superiores a 80% já ao 6° mês. Sabe-se que os valores inferiores a 80% da CVF associados à anormalidade na relação VEF1/CVF fornecem informações quanto à presença de algum distúrbio ventilatório restritivo. Um estudo brasileiro <sup>(77)</sup> demonstrou que nos participantes recuperados pela COVID-19, cerca de 76,5% obtinham uma ou mais anormalidades no exame de tomografia computadorizada após seis meses da admissão. Nossos dados referentes aos parâmetros pulmonares mostraram que somente houve a interação do sintoma de fadiga relacionado aos valores preditos da CVF, demonstrando uma recuperação da capacidade pulmonar, ainda que de forma mais lenta, do que os que não tinham fadiga. Nossos achados se diferem dos estudos de Cortes-Telles et al <sup>(78)</sup> e Sperling et al <sup>(29)</sup>, onde não houve diferença significativa nos testes de função pulmonar entre os participantes com o sintoma de fadiga, pois os parâmetros pulmonares eram superiores a 80% dos valores previstos após o seguimento de 3 e 12 meses, respectivamente. Por fim, dados já estabelecidos na literatura descrevem que a excursão do músculo diafragma e da parede torácica se encontram alteradas <sup>(59)</sup> e que podem ocasionar em uma redução nos valores da CVF em pessoas com obesidade, sendo que esta condição tem sido associada à COVID longa; curiosamente, verificamos em nossa amostra que os pacientes do grupo fadiga apresentaram valores do IMC superiores a 30 Kg/m<sup>2</sup>, entretanto deve-se ponderar que o nosso estudo não realizou a reavaliação dos parâmetros ventilatórios com o uso de broncodilatadores para confirmar a presença de distúrbios restritivos.

Quanto à capacidade física, o presente estudo mostrou que no grupo com fadiga houve menor desempenho quando comparado ao grupo sem este sintoma. Um estudo <sup>(79)</sup> avaliou o desempenho físico por meio do TSL 1 minuto em 53 participantes, sendo que 47,2% (n=25) dos participantes apresentaram sintomas da COVID longa - incluindo a fadiga (48%, n= 12) - após cerca de 7 meses da infecção (mediana 7,0; IQR 5,0-9,5), e destes, 24% haviam sido submetidos à hospitalização. Os resultados obtidos neste estudo foram semelhantes aos encontrados no nosso, tendo em vista que o desempenho no TSL1 dos que apresentavam os sintomas da COVID longa foi inferior em relação aos que não manifestaram, porém vale

ressaltar que a amostra estuda por Faria *et al* <sup>(79)</sup> provavelmente se encontrava em condições melhores de saúde, visto que mesmo naqueles participantes que apresentavam os sintomas persistentes pós-COVID-19 realizaram cerca de 32 repetições/min (média  $32,6 \pm 7,0$ ), enquanto que nosso grupo com fadiga realizou cerca de 16 repetições/min (IQR 12-21). Nossos dados não identificaram diferença na interação entre o tempo e fadiga, ou seja, clinicamente, a evolução do desempenho dos nossos participantes ao longo do tempo parece não ter sido influenciado pelo fato de terem ou não o sintoma de fadiga, mas sim por outras condições encontradas no presente estudo, tais como idade (quanto maior a idade, pior o desempenho,  $p=0,012$ ), sexo feminino (a estimativa por ser do sexo feminino é de um acréscimo em 2,6 no escore total,  $p=0,0018$ ) e pela necessidade de uso de UTI (estimou-se que há uma redução de 2,5 na pontuação final da FACIT-F em casos afirmativos,  $p=0,04$ ), destacando-se que estas condições foram descritas no estudo de Evcik *et al* <sup>(80)</sup> como possíveis preditoras para o desenvolvimento da COVID longa.

Quanto à funcionalidade, dados de uma revisão sistemática <sup>(81)</sup> propuseram a identificação dos diversos instrumentos utilizados como medidas de desempenho físico na COVID-19 incluindo 14 estudos que utilizaram o Índice de Barthel (intervalo de valores medianos: 11-77). Estes dados representam valores mais baixos possivelmente pelo fato de que os estudos incluídos aplicaram o instrumento principalmente na fase aguda da doença, assim como também não houve a comparação entre quem apresentou ou não fadiga para compararmos se houve implicações na funcionalidade nestes a longo prazo. Compreendemos que nos pacientes que foram hospitalizados tenha ocorrido esse declínio funcional, pois quando comparados ao nosso estudo, o grupo com sintoma de fadiga apresentou valores da mediana de 95 (IQR 90-100) ao longo das quatro avaliações, demonstrando clinicamente que nossos participantes apresentavam desde o 1º mês algum grau de comprometimento funcional (leve a moderado).

Este estudo apresentou algumas limitações e nossos dados necessitam de uma interpretação cuidadosa, pois um ponto para reflexão foi a sub-representação da nossa amostra, visto que foi composta pelos quadros considerados moderados a graves e somente conseguimos incluir aqueles indivíduos que podiam comparecer ao local de coleta, ou seja, aqueles que se encontravam em melhores condições de saúde ou dispunham da ajuda de terceiros. Dado ao cenário caótico da pandemia com a sobrecarga dos sistemas de saúde, medidas de combate à propagação do vírus pouco elucidadas e as altas taxas de transmissão, não foi possível realizar

as avaliações em um grupo controle constituída por indivíduos que foram infectados, mas que não necessitaram de hospitalização.

Nossos resultados forneceram informações relevantes quanto à persistência do sintoma de fadiga a longo prazo e à possibilidade de interferência no desempenho físico, na capacidade respiratória e nos aspectos psicológicos nos pacientes que foram hospitalizados em decorrência da infecção pela COVID-19. A partir de um rastreio amplo e integrado, este trabalho pode demonstrar a importância da realização de uma avaliação abrangente dos múltiplos sistemas envolvidos no desenvolvimento do sintoma de fadiga, para que novos estudos sejam elaborados com o intuito de aumentar a compreensão dos mecanismos e o impacto que este sintoma ocasiona, assim como também para que sejam desenvolvidas políticas de saúde com o objetivo de propiciar o melhor manejo na assistência a essa população.

## 8. CONCLUSÃO

Embora haja uma tendência à queda na prevalência de pessoas com o sintoma de fadiga ao longo do tempo, é importante salientar que 36,4% da nossa amostra ainda manifestou este sintoma ao 12º mês após a alta hospitalar.

Quanto ao impacto do sintoma de fadiga na capacidade funcional a longo prazo foi verificado que os participantes com fadiga apresentaram e mantiveram suas limitações funcionais, ainda que variando entre os graus leve a moderado, contrariamente ao observado nos que não apresentaram fadiga, onde retomaram à funcionalidade prévia.

Por fim, nosso modelo de árvore de decisão identificou que o sintoma de depressão associado ao comprometimento da capacidade pulmonar são os possíveis preditores para a persistência da fadiga pós-COVID-19 a longo prazo.

## ANEXOS

### ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Prognóstico Funcional em Adultos e Idosos Acometidos pelo COVID19

Pesquisador principal - Prof. Dr. José Eduardo Pompeu.

Departamento/Instituto - Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo.

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar voluntariamente do estudo que se intitula: “Prognóstico Funcional em Adultos e Idosos Acometidos pelo COVID-19”, o qual tem como objetivo: avaliar como será o impacto da internação por COVID-19 no seu modo de andar e se movimentar, na quantidade de prática de atividade física, na sua capacidade em realizar tarefas sozinho e de modo efetivo, no seu equilíbrio e no controle da sua postura, na sua força global e na atividade e força do seu pulmão. Também será verificado se o senhor(a) desenvolverá sarcopenia (que é a diminuição importante da massa muscular) ou fragilidade (quando você se torna menos resistente); se sofrerá quedas; se terá necessidade de ser novamente internado, procurar o pronto socorro e serviços de reabilitação.

O pesquisador analisará se o(a) senhor(a) poderá fazer parte deste estudo e então o convidaremos a participar. Ao aceitar, será verificado alguns dados do seu prontuário eletrônico (programa de computador que armazena todos os dados sobre a sua internação no hospital) e realizado algumas avaliações. Uma vez autorizados, os pesquisadores verificarão os seguintes dados em seu prontuário eletrônico: idade, sexo, peso, altura, estado civil, nível de escolaridade, endereço, telefone, se é destro ou canhoto, tamanho da sua panturrilha e do seu braço, qual foi o motivo da sua última internação e quanto tempo ela durou, quais doenças

já possuía antes da internação, como foi a história da sua doença, quais tratamentos foram necessários durante a sua internação, quais medicamentos faz uso, hábitos de vida (como beber e fumar) e uso de algum dispositivo para ajudar a andar. Serão realizadas avaliações após um, quatro, seis e doze meses da sua alta do hospital. Todas as avaliações serão realizadas em um ambulatório do Departamento de fonoaudiologia, fisioterapia e terapia ocupacional da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo. Nessas avaliações, o pesquisador te perguntará sobre o número de vezes que caiu, de reinternações, de idas ao pronto socorro, se teve necessidade de realizar reabilitação e se teve acesso aos centros de reabilitação nos últimos meses anteriores aos momentos das avaliações. Também será aplicado três questionários: 1 - O Índice de Barthel avaliará a sua capacidade de realizar atividades por meio de perguntas sobre como o(a) senhor(a) faz as seguintes atividades: higiene pessoal (ex: escovar os dentes e pentear o cabelo), evacuar, urinar, usar o sanitário, alimentar-se, mover-se da cadeira para a cama, vestir-se, subir e descer escadas e tomar banho. 2- A escala Clinical Frailty Scale avalia fragilidade e é composta por nove itens clínicos, no qual o pesquisador verifica em qual perfil o senhor(a) se enquadra de acordo com o que o senhor(a) responder sobre o que faz no seu dia-a-dia. 3- O questionário SARC-F traz perguntas que avaliam função e força muscular, como capacidade de subir escadas, necessidade ou não de ajuda para caminhar de um cômodo a outro, grau de dificuldade para levantar-se de uma cadeira, facilidade para carregar pesos e o número de quedas que teve no último ano. Em seguida, nove testes serão realizados por um profissional treinado que estará ao seu lado para a sua segurança. 1- O teste Timed Up and Go será realizado para avaliar a sua mobilidade e consiste em levantar de uma cadeira, andar normalmente por três metros, retornar para a cadeira e sentar-se. Durante esse teste o senhor(a) utilizará um sensor que será preso na sua cintura através de um cinto. Ele guardará as informações sobre o seu teste e essas informações serão analisadas em um programa de computador; 2- O teste seguinte é o de Preensão Palmar, no qual o(a) senhor(a) terá que permanecer sentado, segurar um dispositivo chamado dinamômetro e apertar com força o local indicado; 3- Já o Brief-Balance Evaluation System Test avaliará o seu equilíbrio por meio de tarefas como ficar em pé em uma perna só, alcançar um objeto a frente, se manter estável a um desvio lateral, se manter estável após um desequilíbrio inesperado, ficar em pé em cima de uma espuma e com os olhos fechados; 4- Avaliaremos também, em um equipamento especializado, a sua postura parada e como o senhor(a) se sai em testes que desafiam o equilíbrio. O senhor(a) ficará em cima dele para a realização dos testes. Os resultados serão avaliados por um programa de computador; 5- O teste de sentar e levantar

cinco vezes será feito para avaliar a força de suas pernas. O senhor (a) precisará levantar e sentar cinco vezes de uma cadeira e o tempo será cronometrado; 6- O teste com o aparelho chamado manovacuômetro, avalia a força do seu pulmão. O senhor(a) terá que puxar o ar profundamente pela boca e após, soltar o ar o máximo que conseguir também pela boca.; 7- A espirometria é um aparelho que será posicionado na sua boca, e após o senhor (a) puxar todo o ar que conseguir pela boca, ele avaliará qual a capacidade total do seu pulmão. 8- Teste do degrau de seis minutos: nesse teste terá que subir e descer um degrau por seis minutos, no seu ritmo, podendo descansar se for necessário. Será contado pelos pesquisadores a quantidade de vezes que subiu e desceu em seis minutos; 9 -Acelerômetro: será fixado em seu quadril um aparelho que permanecerá com o(a) senhor(a) por sete dias, podendo tirar somente para o banho. Sua finalidade será medir a quantidade de atividade física que fará durante esses sete dias.

O (A) senhor (a) sofrerá risco baixo de sofrer desequilíbrios durante os testes, porém o pesquisador sempre estará o (a) acompanhando, o qual ficará próximo do (a) senhor (a) durante todos os testes e garantirá a sua segurança nas avaliações.

Não há benefício direto para o participante (remuneração) ao participar da pesquisa. Sua participação é voluntária. Participando deste estudo, o(a) senhor(a) estará colaborando para o conhecimento de como o corpo responde após a internação pelo COVID-19 e assim, contribuir para o avanço da ciência no desenvolvimento de meios de tratamento e prevenção com o objetivo de minimizar o impacto dessa doença.

O (A) senhor (a) será acompanhado (a) pelo período de um ano após a data da sua alta do hospital, sendo avaliado um mês após a alta do hospital e repetindo as avaliações após quatro, seis e doze meses. Após a última avaliação, a sua participação nesse estudo se encerra, não sendo mais necessário outras avaliações ou acompanhamentos.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

O pesquisador entregará para o(a) senhor(a) uma cópia deste documento, devidamente assinada.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

O (A) senhor (a) tem direito a ser mantido atualizado sobre os resultados parciais desta pesquisa, que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Nós (pesquisadores do estudo) nos comprometemos a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Nós (pesquisadores do estudo) atendemos à Resolução do MS/CNS 466/2012, que garante o direito à indenização do (a) senhor (a), em caso de dano que possa ser decorrente desta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. José Eduardo Pompeu que pode ser encontrado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rua Cipotânea, 51, Cidade Universitária, Cep: 05360-000, São Paulo – SP, telefone: 3091- 7459 e e-mail [j.e.pompeu@usp.br](mailto:j.e.pompeu@usp.br) Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 26611548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail:

[cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br)

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Prognóstico Funcional em Adultos e Idosos Acometidos pelo COVID-19”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Prof. Dr. José Eduardo Pompeu ou pessoa (s) por ele delegada (s) ( ) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.



## ANEXO B - Índice de Comorbidades de Charlson

<b>Peso do ICC</b>	<b>Condição clínica (ICC)</b>
1	Infarto do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença vascular periférica Doença cérebro-vascular Demência Doença pulmonar crônica Doença do tecido conjuntivo Úlcera Doença crônica do fígado e cirrose Diabetes sem complicação
2	Hemiplegia ou paraplegia Doença renal severa ou moderada Diabetes com complicação Tumor Leucemia Linfoma
3	Doença do fígado severa ou moderada
6	Tumor maligno, metástase AIDS

**ANEXO C - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale**

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
Sinto-me fatigado/a.	0	1	2	3	4
Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
Sinto-me sem forças (sem vontade para nada)	0	1	2	3	4
Sinto-me cansado/a	0	1	2	3	4
Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
Tenho dificuldade em acabar as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
Tenho energia	0	1	2	3	4
Sou capaz de fazer as minhas atividades habituais	0	1	2	3	4
Preciso dormir durante o dia	0	1	2	3	4
Estou cansado/a demais para comer	0	1	2	3	4
Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero	0	1	2	3	4
Tenho que limitar as minhas a(c)tividades sociais por estar cansado/a	0	1	2	3	4

## ANEXO D - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

<p>A (1) Eu me sinto tenso ou contraído:</p> <p>3 ( ) A maior parte do tempo</p> <p>2 ( ) Boa parte do tempo</p> <p>1 ( ) De vez em quando</p> <p>0 ( ) Nunca</p>	<p>D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:</p> <p>3 ( ) Quase sempre</p> <p>2 ( ) Muitas vezes</p> <p>1 ( ) De vez em quando</p> <p>0 ( ) Nunca</p>
<p>D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:</p> <p>0 ( ) Sim, do mesmo jeito que antes</p> <p>1 ( ) Não tanto quanto antes</p> <p>2 ( ) Só um pouco</p> <p>3 ( ) Já não sinto mais prazer em nada</p>	<p>A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:</p> <p>0 ( ) Nunca</p> <p>1 ( ) De vez em quando</p> <p>2 ( ) Muitas vezes</p> <p>3 ( ) Quase sempre</p>
<p>A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:</p> <p>3 ( ) Sim, e de um jeito muito forte</p> <p>2 ( ) Sim, mas não tão forte</p> <p>1 ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa</p> <p>0 ( ) Não sinto nada disso</p>	<p>D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:</p> <p>3 ( ) Completamente</p> <p>2 ( ) Não estou mais me cuidando como deveria</p> <p>1 ( ) Talvez não tanto quanto antes</p> <p>0 ( ) Me cuido do mesmo jeito que antes</p>
<p>D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:</p> <p>0 ( ) Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 ( ) Atualmente um pouco menos</p> <p>2 ( ) Atualmente bem menos</p> <p>3 ( ) Não consigo mais</p>	<p>A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:</p> <p>3 ( ) Sim, demais</p> <p>2 ( ) Bastante</p> <p>1 ( ) Um pouco</p> <p>0 ( ) Não me sinto assim</p>
<p>A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:</p> <p>3 ( ) A maior parte do tempo</p> <p>2 ( ) Boa parte do tempo</p> <p>1 ( ) De vez em quando</p> <p>0 ( ) Raramente</p>	<p>D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:</p> <p>0 ( ) Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 ( ) Um pouco menos do que antes</p> <p>2 ( ) Bem menos do que antes</p> <p>3 ( ) Quase nunca</p>
<p>D (6) Eu me sinto alegre:</p> <p>0 ( ) A maior parte do tempo</p> <p>1 ( ) Muitas vezes</p> <p>2 ( ) Poucas vezes</p> <p>3 ( ) Nunca</p>	<p>A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</p> <p>3 ( ) A quase todo momento</p> <p>2 ( ) Várias vezes</p> <p>1 ( ) De vez em quando</p> <p>0 ( ) Não sinto isso</p>
<p>A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:</p> <p>0 ( ) Sim, quase sempre</p> <p>1 ( ) Muitas vezes</p> <p>2 ( ) Poucas vezes</p> <p>3 ( ) Nunca</p>	<p>D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:</p> <p>0 ( ) Quase sempre</p> <p>1 ( ) Várias vezes</p> <p>2 ( ) Poucas vezes</p> <p>3 ( ) Quase nunca</p>

## ANEXO E – Índice de Barthel

Higiene Pessoal	Precisa de ajuda com a higiene pessoal	0
	Independente rosto/cabelo/dentes/barbear	5
Evacuar	Incontinente ou necessita de enema	0
	Acidentes ocasionais	5
	Continente	10
Urinar	Incontinente ou incapaz de manejo	0
	Acidentes ocasionais	5
	Continente	10
Uso do Sanitário	Dependente	0
	Necessidade de ajuda, mas consegue fazer parte sozinho	5
	Independente (senta-se, levanta-se, limpa-se e veste-se sem ajuda)	10
Alimentar-se	Incapacitado	0
	Precisa de ajuda para cortar, passar manteiga, ou dieta modificada	5
	Independente	10
Transferência (Cadeira/Cama)	Incapaz (não tem equilíbrio para sentar-se)	0
	Grande ajuda física (1 ou 2 pessoas), consegue sentar-se	5
	Pequena ajuda verbal ou física	10
	Independente (mesmo que utilize cadeira de rodas)	15
Mobilidade (Deambulação)	Imobilizado	0
	Independente na cadeira de rodas	5
	Anda com ajuda de 1 pessoa (verbal ou física)	10

	Independente (mesmo com uso de dispositivo auxiliar)	15
Vestir-se	Dependente	0
	Precisa de ajuda, mas consegue fazer uma parte sozinho	5
	Independente (incluindo botões, zíper, laços, etc)	10
Escadas	Incapaz	0
	Necessita de ajuda ou supervisão	5
	Independente (uso de corrimão e/ou dispositivo auxiliar)	10
Banho	Dependente	0
	Independente ( ou no chuveiro)	5
Soma Total		

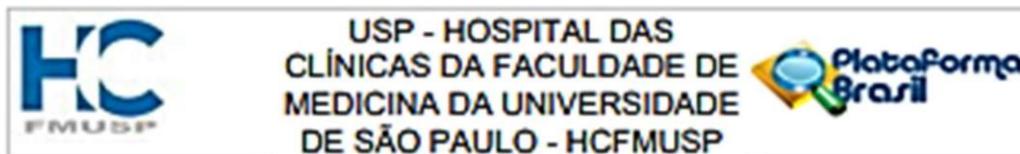
**ANEXO F** - Protocolo de avaliação com os parâmetros clínicos pré e pós o Teste de sentar e levantar em 1 minuto

PA inicial:	PA final:
SpO2 inicial:	SpO2 final:
FC inicial:	FC final:
BORG dispneia inicial:	BORG dispneia final:
BORG MMII inicial:	BORG MMII final:

Teste de Sentar e Levantar por 1 minuto. Repetições: \_\_\_\_\_

<b>ESCALA DE BORG CR-10 (1990)</b>		
0	Nada	
0,5	Extremamente fraco/leve	
1	Muito fraco/leve	
2	Fraco	
3	Moderado	
4		
5	Forte/Intenso	
6		
7	Muito forte/intenso	
8		
9		
10	Extremamente forte	

## ANEXO G – Parecer consubstanciado do Comitê de ética em pesquisa (CEP)



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Prognóstico Funcional de adultos e idosos Acometidos pela COVID-19.

**Pesquisador:** José Eduardo Pompeu

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 34115720.5.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.135.985

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo que acompanhará a evolução funcional de adultos e idosos após a alta hospitalar do ICHC-HCFMUSP ocasionada pela infecção por COVID-19, capazes de deambular mesmo que com o uso de dispositivo auxiliar. Os pacientes serão avaliados após um, quatro, seis e doze meses da alta hospitalar.

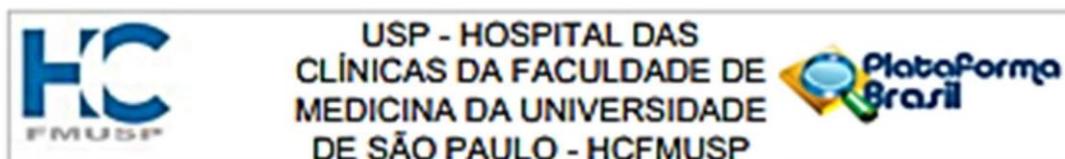
**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Avaliar o prognóstico funcional de pacientes adultos e idosos acometidos pelo COVID-19 após internação em um hospital de alta complexidade. **Objetivo Secundário:** a) Verificar o impacto do COVID-19 de pacientes adultos e idosos após internação hospitalar na Mobilidade; Nível de atividade física; Controle postural e equilíbrio; Funcionalidade; Marcha; Força muscular global; Função pulmonar e força dos músculos respiratórios. b) Avaliar a presença de: Sarcopenia; Síndrome de fragilidade; Quedas. c) Verificar a necessidade de: Reinternações e procuras aos serviços de emergências; Reabilitação e acesso aos centros de reabilitação.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Alguns instrumentos que serão aplicados neste estudo podem trazer um risco baixo de desequilíbrio para os pacientes. Para assegurar o paciente, haverá sempre um fisioterapeuta acompanhando os testes, posicionado ao lado ou posteriormente ao participante durante todo o tempo. **Benefícios:** Este trabalho não trará nenhum benefício direto ao participante, tanto clínico quanto remunerado, no entanto, a participação dos voluntários irá contribuir para o conhecimento

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2061-7585 **Fax:** (11)2061-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.135.985

do prognóstico funcional de pacientes acometidos pelo COVID-19 e assim, contribuir para o avanço da ciência no desenvolvimento de intervenções específicas para minimizar o impacto funcional.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa bem estruturada, escrita de forma cautelosa e cuidadosa, buscando preservar a segurança dos participantes da pesquisa, TCLE claro e conciso.

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

Termos corretamente apresentados.

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

Não há. Projeto encontra-se adequado para aprovação.

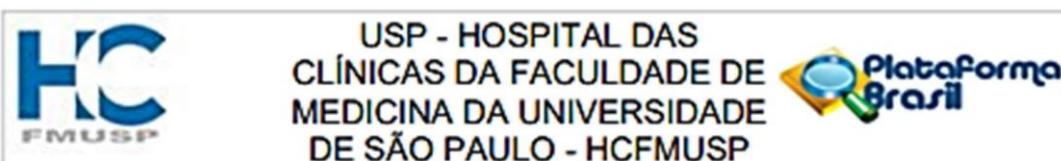
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1572778.pdf	25/06/2020 19:06:43		Aceto
Folha de Rosto	folha_de_rosto_completa_covid.pdf	25/06/2020 19:06:07	José Eduardo Pompeu	Aceto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_covid.pdf	23/06/2020 22:27:50	José Eduardo Pompeu	Aceto
Outros	Termo_Registro_eletronico_covid.pdf	23/06/2020 22:22:21	José Eduardo Pompeu	Aceto
Outros	declaracao_sem_custo.pdf	23/06/2020 22:21:50	José Eduardo Pompeu	Aceto
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_covid_fm.pdf	23/06/2020 22:21:06	José Eduardo Pompeu	Aceto

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SÃO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelacq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.135.985

Investigador	Projeto_covid_fim.pdf	23/06/2020 22:21:06	José Eduardo Pompeu	Aceito
Outros	questinarios_e_entrevistas.pdf	23/06/2020 14:00:19	José Eduardo Pompeu	Aceito
Outros	anuencia_covid.pdf	23/06/2020 13:59:18	José Eduardo Pompeu	Aceito
Orçamento	Orcamento_covid.pdf	23/06/2020 12:39:33	José Eduardo Pompeu	Aceito
Outros	Curriculum_Caroline.docx	23/06/2020 12:28:35	José Eduardo Pompeu	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	22/06/2020 15:23:42	José Eduardo Pompeu	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 06 de Julho de 2020

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador(a))

APÊNDICE A – Estruturação do modelo de árvore de decisão para predição do sintoma de fadiga aos 12 meses.

```
##### Modelo longitudinal 12 meses

testeLong <- "fadigado_43pts_12m ~ idade + sexo + raca3 + imc +
tempo_internacao + uti + vmi +
cci_total +
total_IB_1m + repet_TSL1m_1m +
cvf_pred_1m + vef1_pred_1m +
vef1_cvf_pred_1m + fef_pred_1m +
class_hads_depress_1m + class_hads_ansied_1m + class_dist_resp_1m"
modellong <- as.formula(testeLong)

#retirei do modelo: cvf_1m / vef1_1m / vef1_cvf_1m / fef_1m

Confusion Matrix and Statistics

              Reference
Prediction   Sem_Fadiga  Fadigado
Sem_Fadiga      137      43
Fadigado         20     100

              Accuracy : 0.79
              95% CI   : (0.7395, 0.8347)
No Information Rate : 0.5233
P-Value [Acc > NIR] : < 2.2e-16

              Kappa : 0.576

McNemar's Test P-Value : 0.005576

              Sensitivity : 0.6993
              Specificity : 0.8726
              Pos Pred Value : 0.8333
              Neg Pred Value : 0.7611
              Prevalence : 0.4767
              Detection Rate : 0.3333
              Detection Prevalence : 0.4000
              Balanced Accuracy : 0.7860

              'Positive' Class : Fadigado
```

## REFERÊNCIAS

1. Organization WH. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet]. 2023. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19. [Internet]. 05-maio. 2023. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente#:~:text=à COVID-19,OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública,Internacional referente à COVID-19&text=Brasília%2C 5 de maio de,>)
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Aug 11;324(6):603–5.
4. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):747–58.
5. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens* [Internet]. 2022 Feb 1;11(2). Available from: </pmc/articles/PMC8875269/>
6. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2021 Jan 16;397(10270):220. Available from: </pmc/articles/PMC7833295/>
7. Magel T, Meagher E, Boulter T, Albert A, Tsai M, Muñoz C, et al. Fatigue presentation, severity, and related outcomes in a prospective cohort following post-COVID-19 hospitalization in British Columbia, Canada. *Front Med* [Internet]. 2023 Jun 29;10. Available from: </pmc/articles/PMC10344448/>
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
9. Verstrepen K, Baisier L, De Cauwer H. Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2020 Oct 1;120(5):1051–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562214/>
10. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science* [Internet]. 2022 Mar 11;375(6585):1122–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35271343/>
11. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity,

- inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363–74.
12. Richardson SJ, Carroll CB, Close J, Gordon AL, O'Brien J, Quinn TJ, et al. Research with older people in a world with COVID-19: identification of current and future priorities, challenges and opportunities. *Age Ageing* [Internet]. 2020 Nov 1;49(6):901–6. Available from: [/pmc/articles/PMC7454250/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105809/)
  13. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. Vol. 80, *Journal of Infection*. 2020. p. e14–8.
  14. Lad H, Saumur TM, Herridge MS, Dos Santos CC, Mathur S, Batt J, et al. Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Not just Another Muscle Atrophying Condition. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Nov 1;21(21):1–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105809/>
  15. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 Apr 1;22(4):e102–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34951953/>
  16. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020 Dec 1;81(6):e4–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853602/>
  17. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Feb 1;93(2):1013–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729939/>
  18. D'cruz RF, Waller MD, Perrin F, Periselneris J, Norton S, Smith LJ, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ open Res* [Internet]. 2021;7(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33575312/>
  19. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Jan 1;27(1):89–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979574/>
  20. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect* [Internet]. 2021 Mar 1;82(3):378–83. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33450302/>
21. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2021 Jan 30; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532785/>
  22. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* [Internet]. 2020 Nov 1;15(11). Available from: </pmc/articles/PMC7652254/>
  23. Group GAC-19 P-ACS, A C, R B, F L. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 324(6):603–5.
  24. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32.
  25. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients after Hospitalization for COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(15):1525–34.
  26. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 Jan 1;31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33490928/>
  27. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 Aug 1;38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34308300/>
  28. Salari N, Khodayari Y, Hosseinian-Far A, Zarei H, Rasoulpoor S, Akbari H, et al. Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Biopsychosoc Med* [Internet]. 2022 Dec 1;16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36274177/>
  29. Sperling S, Leth S, Fløe A, Hyldgaard C, Gissel T, Topcu A, et al. Twelve-month follow-up after hospitalization for SARS-COV-2: Physiology improves, symptoms remain. *Infect Dis Now* [Internet]. 2023 Sep 1;53(6):104686. Available from: </pmc/articles/PMC9957660/>

30. Dias MB, Medeiros AP V., de Melo SS, Fonseca CS, Jacob-Filho W, Avelino-Silva TJ, et al. The long and winding road of COVID-19 in survivors of hospitalisation: Symptoms trajectory and predictors of long COVID. *J Intern Med* [Internet]. 2023 Feb 1;293(2):264. Available from: [/pmc/articles/PMC9878261/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35409591/)
31. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011;50(6):1009–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285230/>
32. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Prevalence and determinants of fatigue after covid-19 in non-hospitalized subjects: A population-based study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1–11.
33. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1275–87.
34. Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2007 Jan;86(1 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17370370/>
35. Tornero-Aguilera JF, Jimenez-Morcillo J, Rubio-Zarapuz A, Clemente-Suárez VJ. Central and Peripheral Fatigue in Physical Exercise Explained: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Apr 1;19(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35409591/>
36. Marcora SM, Staiano W, Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans. *J Appl Physiol* [Internet]. 2009 Mar;106(3):857–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19131473/>
37. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* [Internet]. 2021 Dec 1;49(6):1163–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34319569/>
38. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* [Internet]. 2020 May 1;52(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449782/>
39. Rudroff T, Kamholz J, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD. Post-covid-19 fatigue: Potential contributing factors. *Brain Sci*. 2020;10(12):1–7.

40. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Jun 1;55(6). Available from: [/pmc/articles/PMC7236826/](#)
41. Woods JA, Hutchinson NT, Powers SK, Roberts WO, Gomez-Cabrera MC, Radak Z, et al. The COVID-19 pandemic and physical activity. *Sport Med Heal Sci* [Internet]. 2020 Jun 1;2(2):55–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34189484/>
42. Pleguezuelos E, Del Carmen A, Llorensi G, Carcole J, Casarramona P, Moreno E, et al. Severe loss of mechanical efficiency in COVID-19 patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(4):1056–63.
43. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1;77(6):683–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>
44. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2020 Jul 1;194. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422545/>
45. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol*. 2020;129(4):864–7.
46. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci* [Internet]. 2020 Nov 1;41(11):3039–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935156/>
47. Files DC, Ilaiwy A, Parry TL, Gibbs KW, Liu C, Bain JR, et al. Lung injury-induced skeletal muscle wasting in aged mice is linked to alterations in long chain fatty acid metabolism. *Metabolomics* [Internet]. 2016 Aug 1;12(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28217037/>
48. Andrade-Junior MC de, Salles ICD de, de Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19. *Front Physiol* [Internet]. 2021 Mar 11;12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776796/>
49. Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Oct 1 ;56(4). Available from:

- /pmc/articles/PMC7411272/
50. Tuzun S, Keles A, Okutan D, Yildiran T, Palamar D. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 2021 Aug 1;57(4):653–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393277/>
  51. Morgul E, Bener A, Atak M, Akyel S, Aktaş S, Bhugra D, et al. COVID-19 pandemic and psychological fatigue in Turkey. *Int J Soc Psychiatry* [Internet]. 2021 Mar 1;67(2):128–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650681/>
  52. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM* [Internet]. 2021 Feb 1;114(2):95–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486531/>
  53. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Oct 1;89:594–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738287/>
  54. Pedersini P, Corbellini C, Villafañe JH. Italian Physical Therapists' Response to the Novel COVID-19 Emergency. *Phys Ther* [Internet]. 2020 Jul 1;100(7):1049–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280973/>
  55. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987;40(5):373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
  56. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAf MDQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAf NRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Nov;63 Suppl 11(SUPPL. 11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588750/>
  57. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):528–38.
  58. Temel JS, Pirl WF, Recklitis CJ, Cashavelly B, Lynch TJ. Feasibility and Validity of a One-Item Fatigue Screen in a Thoracic Oncology Clinic. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2006

- Jun 1;1(5):454–9. Available from:  
<http://www.jto.org/article/S1556086415316117/fulltext>
59. Pereira CAC. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(3):1–82.
60. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002;166(4):518–624. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12186831/>
61. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica* [Internet]. 1995 Oct;29(5):359–63. Available from:  
<https://www.scielo.br/j/rsp/a/dY4tVF5tWXkrfkyjz5Sp4rM/>
62. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1983;67(6):361–70. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6880820/>
63. Minosso JSM, Amendola F, Alvarenga MRM, De Campos Oliveira MA. Validação, no Brasil, do Índice de Barthel em idosos atendidos em ambulatorios. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2010;23(2):218–23. Available from:  
<https://www.scielo.br/j/ape/a/7n8WhRb6Wvcs3QdrWx3ywJn/>
64. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1989;42(8):703–9. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2760661/>
65. Briand J, Behal H, Chenivesse C, Wémeau-Stervinou L, Wallaert B. The 1-minute sit-to-stand test to detect exercise-induced oxygen desaturation in patients with interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2018 Aug 1;12. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30091679/>
66. Ozalevli S, Ozden A, Itil O, Akkoçlu A. Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* [Internet]. 2007 Feb;101(2):286–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16806873/>
67. Burneto AF. Comparação entre a escala modificada de Borg e a escala de Borg modificada análogo visual aplicadas em pacientes com dispnéia. *Rev Bras Ciênc Mov*. 1989;3(1):34–40.
68. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O’Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* [Internet]. 2019 Jul 1;95. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078660/>

69. Magel T, Meagher E, Boulter T, Albert A, Tsai M, Muñoz C, et al. Fatigue presentation, severity, and related outcomes in a prospective cohort following post-COVID-19 hospitalization in British Columbia, Canada. *Front Med* [Internet]. 2023 Jun 29;10. Available from: [/pmc/articles/PMC10344448/](#)
70. Nehme M, Braillard O, Chappuis F, Courvoisier DS, Kaiser L, Soccacal PM, et al. One-year persistent symptoms and functional impairment in SARS-CoV-2 positive and negative individuals. *J Intern Med* [Internet]. 2022 Jul 1;292(1):103. Available from: [/pmc/articles/PMC9115262/](#)
71. Rudroff T. The challenges of post-COVID-19 fatigue research. *Front Psychol*. 2023 Mar 27;14:1284.
72. Fietsam AC, Bryant AD, Rudroff T. Fatigue and perceived fatigability, not objective fatigability, are prevalent in people with post-COVID-19. *Exp brain Res* [Internet]. 2023 Jan 1;241(1):211–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36462035/>
73. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 101, *Brain, Behavior, and Immunity*. 2022. p. 93–135.
74. Delorme C, Paccoud O, Kas A, Hesters A, Bombois S, Shambrook P, et al. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur J Neurol* [Internet]. 2020 Dec 1;27(12):2651–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881133/>
75. Braga LW, Oliveira SB, Moreira AS, Pereira ME, Carneiro VS, Serio AS, et al. Neuropsychological manifestations of long COVID in hospitalized and non-hospitalized Brazilian Patients. *NeuroRehabilitation* [Internet]. 2022;50(4):391–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35599507/>
76. Vos T, Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals with Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022 Oct 25;328(16):1604–15.
77. Carvalho CRR, Chate RC, Sawamura MVY, Garcia ML, Lamas CA, Cardenas DAC, et al. Original research: Chronic lung lesions in COVID-19 survivors: predictive clinical model. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Jun 13;12(6):e0059110. Available from: [/pmc/articles/PMC9195157/](#)
78. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors

- with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2021 Jun 1;288. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33647535/>
79. Faria N, Oliveira T, Pinto P, Almeida V, Carvalho R, Fernandes MJ, et al. Role of the one-minute sit-to-stand test in the diagnosis of post COVID-19 condition: a prospective cohort study. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2023 May 26;49(3):e20230027. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/dHckCvsqzfxjFbwmmcL3h8q/?lang=en>
80. Evcik D. Musculoskeletal involvement: COVID-19 and post COVID 19. *Turkish J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2023;69(1):1. Available from: </pmc/articles/PMC10186015/>
81. Simonelli C, Paneroni M, Vitacca M, Ambrosino N. Measures of physical performance in COVID-19 patients: a mapping review. *Pulmonology* [Internet]. 2021 Nov 1;27(6):518. Available from: </pmc/articles/PMC8221906/>