Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Ciências – Campus Bauru

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO – INTERUNIDADES

VANESSA TEIXEIRA DO AMARAL

EFEITO DA TELERREABILITAÇÃO BASEADA EM EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A SAÚDE CARDIOVASCULAR E DESFECHOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS PELA COVID-19

Effect of Exercise-Based Telerehabilitation on Cardiovascular Health and Clinical and Functional Outcomes in Patients Hospitalized for COVID-19

Bauru - SP

2026

Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Ciências – Campus Bauru

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO – INTERUNIDADES

VANESSA TEIXEIRA DO AMARAL

EFEITO DA TELERREABILITAÇÃO BASEADA EM EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A SAÚDE CARDIOVASCULAR E DESFECHOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS PELA COVID-19

Effect of Exercise-Based Telerehabilitation on Cardiovascular Health and Clinical and Functional Outcomes in Patients Hospitalized for COVID-19

Tese apresentada a Faculdade de Ciências, do Campus de Bauru – SP, da Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências do Movimento.

Orientador: Prof. Dr. Emmanuel Gomes Ciolac

Amaral, Vanessa Teixeira do
Efeito da telerreabilitação baseada em exercício físico sobre a saúde cardiovascular e desfechos clínicos e funcionais em pacientes hospitalizados pela COVID-19. / Vanessa Teixeira do Amaral. – Bauru, 2026.
126f. : il.

Tese (Doutorado)– Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências, Bauru
Orientador: Emmanuel Gomes Ciolac

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Exercício Físico. 4. Telerreabilitação. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE VANESSA TEIXEIRA DO AMARAL, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 18 de maio de 2026, às 8h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de VANESSA TEIXEIRA DO AMARAL, intitulada "EFEITO DA TELERREABILITAÇÃO BASEADA EM EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A SAÚDE CARDIOVASCULAR E DESFECHOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS PELA COVID-19", sob orientação do Prof. Dr. Emmanuel Gomes Ciolac. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. JAMILE SANCHES CODOGNO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Educação Física / UNESP / Câmpus de Presidente Prudente - FCT, Prof. Dr. VICTOR RIBEIRO NEVES (Participação Virtual) do(a) Departamento Fisioterapia / Universidade de Pernambuco , Profa. Dra. LETÍCIA APARECIDA CALDERÃO SPOSITO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Educação Física / UNESP / Câmpus de Rio Claro - IB, Prof. Dr. RODOLFO DE PAULA VIEIRA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Fisioterapia / Universidade Evangélica de Goiás, Dra. DAISY MOTTA SANTOS (Participação Virtual) do(a) Unidade Ibireté / Universidade Estadual de Minas Gerais, Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

gov.br Documento assinado digitalmente
JAMILE SANCHES CODOGNO
Data: 21/05/2026 15:25:23-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. JAMILE SANCHES CODOGNO

IMPACTO POTENCIAL DESSA PESQUISA

Esta tese de doutorado apresenta evidências originais sobre os efeitos da telerreabilitação baseada em exercício físico em sobreviventes de COVID-19 após hospitalização. Foram avaliadas a saúde cardiorrespiratória, a capacidade funcional, bem como parâmetros vasculares e autonômicos em diferentes momentos do seguimento pós-alta. Os resultados indicam que programas domiciliares telemonitorados de 12 semanas são capazes de melhorar função pulmonar, saturação de oxigênio em repouso, força muscular respiratória, rigidez arterial e alguns componentes da capacidade funcional, mas não promovem, no mesmo intervalo, mudanças consistentes em marcadores precoces de função endotelial e autonômica. Esses achados refinam o entendimento sobre os alvos mais responsivos da telerreabilitação pós-COVID-19, distinguindo claramente quais sistemas se beneficiam de intervenções remotas de médio prazo e quais provavelmente demandam protocolos mais longos, intensivos ou combinados. Com isso, a tese fornece base empírica para o delineamento de futuros ensaios clínicos e para a construção de protocolos mais robustos, centrados em desfechos realistas e clinicamente relevantes. Isso pode impactar a elaboração de protocolos assistenciais e de políticas públicas de saúde, uma vez que os resultados validam a telerreabilitação como uma alternativa viável para ampliar o acesso à reabilitação pós-COVID-19, especialmente diante de alta demanda, restrições presenciais e barreiras geográficas, orientando critérios de elegibilidade, linhas de cuidado e modelos híbridos com potencial de maior eficiência e racionalização de recursos. Por fim, esses elementos dialogam diretamente com o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 3 (Saúde e Bem-estar), ao apresentar estratégias de reabilitação seguras e potencialmente custo-efetivas para sobreviventes de COVID-19, com impacto na redução de sequelas e na melhoria da qualidade de vida. Adicionalmente, ao propor um modelo de cuidado remoto que amplia o acesso à reabilitação em contextos de barreiras geográficas e de oferta limitada de serviços presenciais, esta tese contribui, de forma secundária, para o ODS 10 (Redução das Desigualdades), ao favorecer maior equidade no acesso ao cuidado, e para o ODS 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), ao incorporar tecnologias de telemonitoramento e uma organização inovadora dos serviços, o que fortalece a agenda de inovação em saúde e de desenvolvimento de soluções sustentáveis para sistemas de saúde sobrecarregados.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This doctoral thesis presents original evidence on the effects of exercise-based telerehabilitation in COVID-19 survivors after hospitalization. Cardiorespiratory health, functional capacity, as well as vascular and autonomic parameters were assessed at different moments during post-discharge follow-up. The results indicate that 12-week home-based, telemonitored programs can improve pulmonary function, resting oxygen saturation, respiratory muscle strength, arterial stiffness, and some components of functional capacity. However, it did not promote consistent changes in early markers of endothelial and autonomic function during the same time frame. These findings refine our understanding of the most responsive targets of post-COVID-19 telerehabilitation, clearly distinguishing which systems benefit from medium-term remote interventions and which probably require longer, more intensive, or combined protocols. Thus, the thesis provides an empirical basis for the design of future clinical trials and for the development of more robust protocols, focused on realistic and clinically relevant outcomes. This may help the elaboration of treatment protocols and public health policies, since the results validate telerehabilitation as a feasible alternative to expand access to post-COVID-19 rehabilitation, mainly in contexts of high demand, limited in-person services, and geographical barriers, guiding eligibility criteria, care pathways, and hybrid models with the potential for greater efficiency and rational use of resources. Finally, these elements are directly aligned with Sustainable Development Goal (SDG) 3 (Good Health and Well-Being), by presenting safe and potentially cost-effective rehabilitation strategies for COVID-19 survivors, with an impact on reducing sequelae and improving quality of life. Additionally, by proposing a remote care model that expands access to rehabilitation in contexts marked by geographical barriers and limited availability of in-person services, this thesis contributes, secondarily, to SDG 10 (Reduced Inequalities), by promoting greater equity in access to care, and to SDG 9 (Industry, Innovation and Infrastructure), by incorporating telemonitoring technologies and an innovative organization of services, thereby strengthening the health innovation agenda and the development of sustainable solutions for overburdened health systems.

O presente estudo foi financiado por:

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (Código de financiamento 001)

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Processo 2017/25648-4)

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (Processos 303399/2018-0 e 310572/2021-5)

Dedico esta tese à minha amada e tão desejada filha, Anelise, que, aos seus dois anos, me ensinou, sem saber, sobre amor incondicional e resiliência. Obrigada por me amar mesmo quando estive ausente em tantos momentos, enquanto me dedicava à construção deste trabalho.

Dedico também esta tese aos nossos queridos pacientes. Sem vocês, nada seria possível. Agradeço por aceitarem participar deste estudo, pela coragem, pela confiança e pela disponibilidade, mesmo em meio à maior pandemia das últimas décadas. Cada dado aqui apresentado carrega a história e a esperança de vocês.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento desta tese foi marcado por escolhas, renúncias e, sobretudo, pela persistência. Optar pela carreira acadêmica implica trilhar um caminho árduo, sistemático e desafiador, que exige constância e determinação. Ao longo desse percurso, momentos em família foram sacrificados e o tempo seguiu seu curso. Ainda assim, sigo convicta de que contribuí, ainda que modestamente, para a ciência brasileira. Mais do que isso, tive o privilégio de aprender intensamente e, na mesma medida, ensinar.

À minha amada família: Anelise e Paulo, minha mãe Maria, meu irmão Evandro, o meu agradecimento mais especial. Vocês foram primordiais ao longo de todo este processo, oferecendo apoio constante, generosidade e presença nos momentos mais desafiadores. Esse trabalho é dedicado a vocês, que sempre foi e sempre serão, o que de mais importante eu tenho e o que mais eu amo nessa vida! Minha prioridade sempre!

Meus alunos, sempre tão queridos, foram parte das minhas motivações diárias para continuar. Tenho grande apreço pela docência e espero preservar esse sentimento ao longo de toda minha trajetória.

À banca examinadora, agradeço pela disponibilidade, pelo comprometimento e pelas valiosas contribuições. Sou grata pelos apontamentos, que certamente contribuíram para o aprimoramento deste estudo.

Aos amigos do LEDOC, da pesquisa e da vida que estiveram ao meu lado nos momentos de incerteza e dificuldade, meu sincero agradecimento pelo apoio técnico, pelos conselhos e pelas palavras de conforto. Vocês foram fundamentais nesta caminhada! Bianca, Ariane Viana e Ariane Ramirez, Artur, Guilherme, Gustavo, Lucas, Thais, Prof. Bruno, e todos aqueles que fizeram parte desse laboratório, muito obrigada! Aos colegas da UFSCar, especialmente Alessandro, Stephanie e Profa. Renata, meus sinceros agradecimentos! Vocês foram fundamentais nesse processo e estabeleceram uma parceria que trouxe muitos aprendizados e bons frutos.

Agradeço imensamente à UNESP Bauru, que sempre foi minha “segunda casa”, à UFSCar e ao Hospital Estadual de Bauru (FAMESP) pelo apoio para que este trabalho fosse realizado, especialmente no período mais delicado do século. E finalmente, a TODOS os pacientes deste estudo.

Ao Prof. Titular Emmanuel Gomes Ciolac, expresso minha sincera gratidão pelo suporte acadêmico, pela parceria e pelo ambiente de aprendizado e acolhimento
proporcionado ao longo desta trajetória. Sua humanidade foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho e para a minha formação profissional. Obrigada por tanta paciência.

Meus sinceros agradecimentos aos maravilhosos servidores do Centro Educacional Infantil da UNESP-Bauru, que cuidou, com todo o amor e profissionalismo do mundo, do meu bem mais precioso para que eu tivesse tempo disponível para desenvolver esse trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), agradeço pelo apoio financeiro essencial à realização deste trabalho. Em especial, à CAPES pelo suporte concedido a mim durante esta pesquisa, pois somente assim foi possível ter dedicação exclusiva.

Às demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, ou que fizeram parte da minha trajetória e que, porventura, não foram aqui mencionadas, registro meu sincero agradecimento.

Por fim, deixo uma célebre frase, de São Francisco de Assis, que traz uma reflexão de toda essa jornada:

“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e em breve estarás fazendo o impossível.”

"Se não puder voar, corra.
Se não puder correr, ande.
Se não puder andar, rasteje, mas
continue em frente de qualquer jeito"

Martin Luther King Jr

RESUMO

A COVID-19 associa-se a importantes danos à saúde cardiorrespiratória, vascular, autonômica e funcional, especialmente em indivíduos que necessitaram de hospitalização. Nesse contexto, a telerreabilitação física desempenha uma estratégia potencialmente viável para promover a recuperação em ambiente domiciliar, mantendo o distanciamento social. Esta tese teve como objetivo avaliar, em diferentes momentos do seguimento pós-alta, os efeitos de diferentes programas de exercício físico domiciliar telemonitorado sobre a saúde cardiorrespiratória, a capacidade física e funcional, bem como sobre parâmetros vasculares e de função autonômica em sobreviventes de COVID-19. No primeiro estudo, intitulado "*Four weeks of telerehabilitation does not add benefits to cardiorespiratory and functional capacity recovery after hospital discharge due to COVID-19: a randomized controlled trial*", 56 indivíduos foram randomizados para quatro semanas de telerreabilitação baseada em exercícios ou acompanhamento controle. Ambos os grupos apresentaram melhorias semelhantes em frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio, função endotelial e força de preensão manual, sugerindo que, no período inicial pós-alta, a recuperação espontânea pode superar os efeitos de um programa de curta duração. No segundo estudo, "*Cardiovascular, respiratory, and functional effects of home-based exercise training after COVID-19 hospitalization*", 32 participantes foram alocados para 12 semanas de treinamento físico domiciliar telemonitorado ou controle. Embora ambos os grupos tenham apresentado ganhos em função pulmonar e força de preensão manual, apenas o grupo exercício reduziu a rigidez arterial carotídeo-femoral e aumentou a saturação de oxigênio em repouso e a força muscular respiratória, indicando benefício específico da intervenção sobre a saúde vascular e respiratória. No terceiro estudo, "*Does 12-weeks of Exercise-Based Telerehabilitation improve Cardiac Autonomic and Endothelial Function After COVID-19 Hospitalization? A Randomized Controlled Trial*", investigamos os efeitos das mesmas 12 semanas de telerreabilitação sobre a função endotelial e a variabilidade da frequência cardíaca. Contrariamente à nossa hipótese inicial, não houve melhora desses parâmetros no grupo intervenção, enquanto o grupo controle apresentou recuperação espontânea em alguns índices. De modo geral, os achados dos três estudos sugerem que a telerreabilitação de 12 semanas melhora alguns componentes cardiorrespiratórios e funcionais, mas não necessariamente promove mudanças em marcadores precoces de função endotelial e autonômica após hospitalização por COVID-19. Esses resultados podem ajudar a delinear protocolos mais robustos, esclarecendo o que realmente funciona, e o que ainda precisa ser aprimorado, na telerreabilitação de sobreviventes da doença.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; exercício físico; telerreabilitação.

ABSTRACT

COVID-19 is associated with significant cardiorespiratory, vascular, autonomic, and functional impairments, especially in individuals who required hospitalization. In this context, physical telerehabilitation emerges as a potentially feasible strategy to promote recovery at home while maintaining social distancing. This thesis aimed to evaluate, at different moments during post-discharge follow-up, the effects of different home-based, telemonitored exercise programs on cardiorespiratory health, physical and functional capacity, as well as on vascular parameters and autonomic function in COVID-19 survivors. In the first study, entitled “Four weeks of telerehabilitation does not add benefits to cardiorespiratory and functional capacity recovery after hospital discharge due to COVID-19: a randomized controlled trial”, 56 individuals were randomized to four weeks of exercise-based telerehabilitation or control follow-up. Both groups showed similar improvements in respiratory rate, peripheral oxygen saturation, endothelial function, and handgrip strength, suggesting that, in the early post-discharge period, spontaneous recovery may outweigh the effects of a short-term program. In the second study, “Cardiovascular, respiratory, and functional effects of home-based exercise training after COVID-19 hospitalization”, 32 participants were allocated to 12 weeks of home-based, telemonitored exercise training or control. Although both groups improved pulmonary function and handgrip strength, only the exercise group reduced carotid-femoral arterial stiffness and increased resting oxygen saturation and respiratory muscle strength, indicating a specific benefit of the intervention on vascular and respiratory health. In the third study, “*Does 12-weeks of Exercise-Based Telerehabilitation improve Cardiac Autonomic and Endothelial Function After COVID-19 Hospitalization? A Randomized Controlled Trial*”, we investigated the effects of the same 12-week telerehabilitation program on endothelial function and heart rate variability. Contrary to our initial hypothesis, these parameters did not improve in the intervention group, whereas the control group showed spontaneous recovery in some indices. Overall, the findings from the three studies suggest that 12-week telerehabilitation improves certain cardiorespiratory and functional components but does not necessarily induce changes in early markers of endothelial and autonomic function after COVID-19 hospitalization. These results may help to delineate more robust protocols by clarifying what actually works, and what still needs refinement, in telerehabilitation for COVID-19 survivors.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; exercise; telerehabilitation.

RESUMO SIMPLIFICADO PARA A POPULAÇÃO GERAL

A COVID-19 pode deixar diversas sequelas no coração, nos pulmões, nos vasos sanguíneos, no sistema nervoso autônomo (que controla funções automáticas do corpo) e na capacidade física, principalmente em pessoas que precisaram ser internadas. Uma forma de tentar acelerar essa recuperação é a telerreabilitação baseada em exercícios: que são programas de exercício feitos em casa, com acompanhamento à distância por profissionais de saúde. Nesta tese de doutorado, foram avaliados sobreviventes de COVID-19 após a alta hospitalar, em diferentes momentos, para entender o que a telerreabilitação realmente é capaz de melhorar.

No primeiro estudo, um programa curto, de quatro semanas, não trouxe benefícios adicionais em relação à recuperação “natural” do organismo nesse período inicial. Já em um programa mais longo, de 12 semanas, observou-se que os participantes que fizeram exercícios em casa, com telemonitoramento, tiveram melhora da função pulmonar, da oxigenação do sangue, da força dos músculos respiratórios e redução da rigidez das artérias, em comparação ao grupo que não treinou. Por outro lado, essas 12 semanas de exercícios não foram suficientes para melhorar alguns marcadores mais “finos” da saúde dos vasos e do controle do coração pelo sistema nervoso autônomo, que continuaram semelhantes ou até melhoraram espontaneamente no grupo controle.

Esses resultados indicam que a telerreabilitação pode ser uma estratégia importante e viável para melhorar a respiração, a saúde das artérias e veias, bem como, a capacidade funcional de pessoas que tiveram COVID-19 grave, especialmente em cenários com grande demanda, dificuldade de acesso a serviços presenciais e barreiras geográficas. Ao mesmo tempo, mostram que alguns aspectos da recuperação exigem programas mais longos ou combinados, ajudando a orientar futuras pesquisas, serviços de saúde e políticas públicas.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Capítulo 2

Figura 1 - Fluxograma do delineamento do estudo..... 52

Figura 2 - Frequência respiratória de repouso, saturação periférica de oxigênio, dilatação fluxo-mediada e força de preensão manual avaliadas pré e após 4 semanas de seguimento..... 63

Capítulo 3

Figura 3 - Fluxograma do delineamento do estudo..... 78

Figura 4 - Comportamento da velocidade da onda de pulso carótido-femoral..... 86

Figura 5 - Função pulmonar e força muscular respiratória no início do estudo e durante o acompanhamento..... 89

LISTA DE TABELAS

Capítulo 2

Tabela 1 - Características basais dos participantes do estudo..... 58

Tabela 2 - Variáveis antropométricas, hemodinâmicas, vasculares, autonômicas e ventilatórias no baseline e/ou durante o seguimento..... 59

Tabela 3 - Desempenho físico-funcional no baseline e/ou durante o seguimento..... 64

Capítulo 3

Tabela 4 - Características dos participantes no início do estudo..... 85

Tabela 5 - Variáveis respiratórias, hemodinâmicas e vasculares em repouso no início do estudo e durante o acompanhamento..... 87

Tabela 6 - Capacidade funcional no início e durante o seguimento..... 90

Capítulo 4

Tabela 7 - Características basais dos participantes do estudo..... 107

Tabela 8 - Parâmetros de dilatação mediada por fluxo e variabilidade da frequência cardíaca..... 108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIx	Índice de aumentação (*Augmentation Index*)
BF/AF	Relação entre baixa e alta frequência na VFC
COVID-19	Doença do coronavírus 2019 (*Coronavirus disease 2019*)
CVF	Capacidade Vital Forçada
DMF	Dilatação mediada por fluxo
DP	Desvio-padrão
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
LEDOC	Laboratório de Pesquisa em Exercício Físico e Doenças Crônicas
eNOS	Enzima óxido nítrico sintase endotelial (*Endothelial Nitric Oxide Synthase*)
FC	Frequência cardíaca
HEB	Hospital Estadual de Bauru
HCoV	Coronavírus humano (*Human Coronavirus*) IL-1β; IL-6 Interleucina 1 beta e interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
MERS	Síndrome respiratória do Oriente Médio (*Middle East respiratory syndrome coronavírus*)
MERS-CoV	Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (*Middle East respiratory syndrome coronavírus*)
NO	Óxido nítrico
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS/WHO	Organização Mundial da Saúde */ World Health Organization*
PEmáx	Pressão expiratória máxima
PFE	Pico de fluxo expiratório
PImáx	Pressão inspiratória máxima
PPGCM	Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento (UNESP)
R_0	Número reprodutivo básico
RMSSD	Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos RR (índice de VFC)

RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)*
SARS-CoV-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)*
SD1, SD2	Índices derivados do plot de Poincaré na análise da VFC
SDNN	Desvio-padrão dos intervalos NN (índice de VFC)
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SpO_2	Saturação periférica de oxigênio
TC6	Teste de caminhada de seis minutos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TMPRSS2	Protease Serina Transmembranar 2 (*Transmembrane Protease Serine 2)*
TSL	Teste de sentar e levantar cinco vezes
TUG	Teste de levantar e andar cronometrado (*Timed Up and Go*)
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEF_1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VFC/HRV	Variabilidade da frequência cardíaca / *Heart Rate Variability*
VOP/PWV	Velocidade de onda de pulso / *Pulse Wave Velocity*
VO_2máx	Consumo máximo de oxigênio

LISTA DE SÍMBOLOS

% -	Percentual
ºC -	Graus Celsius
≥ -	Maior ou igual
≤ -	Menor ou igual
< -	Menor que
± -	Desvio-padrão
m² -	Metro quadrado
kg/m² -	Quilograma por metro quadrado
ms² -	Milissegundos ao quadrado
* -	Valor de *p* estatisticamente significativo (p < 0,05)
† -	Adaga/Cruz (*dagger*)

SUMÁRIO

Capítulo 1 – Apresentação e contextualização da tese 18
1 APRESENTAÇÃO 19
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO 19
1.2 Panorama histórico e impacto global da COVID-19 19
1.3 Aspectos virológicos e epidemiológicos do SARS-CoV-2 21
1.4 Fisiopatologia da COVID-19 24
1.5 Manifestações clínicas da COVID-19 e estratificação de gravidade 25
1.6 Saúde cardiovascular e COVID-19 26
1.7 Condicionamento físico e COVID-19 29
1.8 Fisiologia do exercício físico e COVID-19 30
1.9 Estratégias de intervenção e reabilitação e COVID-19 31
1.10 Objetivos e hipótese da tese 33
1.11 Estrutura da tese e programa de pesquisa 35
REFERÊNCIAS 39
Capítulo 2 – Estudo 1 47
Quatro semanas de telerreabilitação não trazem benefícios adicionais para a recuperação da capacidade cardiorrespiratória e funcional após a alta hospitalar devido à COVID-19: um ensaio clínico randomizado controlado
2 INTRODUÇÃO 49
2.1 MÉTODOS 50
2.2 Delineamento do estudo e população 50
2.3 Avaliações clínicas 52
2.4 Rigidez arterial e pressão central 53
2.5 Função endotelial 53
2.6 Modulação autonômica cardíaca 54
2.7 Função pulmonar e força muscular respiratória 54
2.8 Capacidade funcional 55
2.9 Protocolo de telerreabilitação 56
2.10 Análise estatística 57
2.11 RESULTADOS 57
2.12 DISCUSSÃO 65
2.13 CONCLUSÃO 69
REFERÊNCIAS 70
Capítulo 3 – Estudo 2 ..... **74**
Efeitos cardiovasculares, respiratórios e funcionais do treinamento físico domiciliar após hospitalização por COVID-19
3 INTRODUÇÃO 76
3.1 MÉTODOS 77
3.2 Delineamento do estudo e população 77

3.3 Avaliação clínica 79
3.4 Rigidez arterial e pressão central 79
3.5 Função pulmonar e força muscular respiratória 80
3.6 Capacidade funcional 81
3.7 Protocolo de treinamento físico 81
3.8 Análise estatística 83
3.9 RESULTADOS 83
3.10 DISCUSSÃO 91
3.11 CONCLUSÃO 94
REFERÊNCIAS 95
Capítulo 4 – Estudo 3 99
Doze semanas de telerreabilitação baseada em exercício físico poderia melhorar a função autonômica cardíaca e disfunção endotelial em indivíduos hospitalizados pela COVID-19?
4 GRAPHICAL ABSTRACT E PONTOS-CHAVE 100
4.1 INTRODUÇÃO 102
4.2 MÉTODOS 103
4.3 População e delineamento do estudo 103
4.4 Mensurações 104
4.5 Análise estatística 104
4.6 RESULTADOS 105
4.7 DISCUSSÃO 110
REFERÊNCIAS 111
Capítulo 5 – Discussão geral, considerações finais e perspectivas futuras 115
5 DISCUSSÃO 116
5.1 Síntese dos objetivos e da lacuna de pesquisa 116
5.2 Principais achados do Estudo 1 116
5.3 Principais achados do Estudo 2 117
5.4 Principais achados do Estudo 3 118
5.5 Importância clínica 119
5.6 Implicações para políticas públicas e conclusão 120
REFERÊNCIAS 122

Capítulo 1:

Apresentação e contextualização da tese

1 APRESENTAÇÃO

A presente tese de doutorado foi desenvolvida no período de 2022 a 2026, no Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento – Interunidades (PPGCM), da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Campus Bauru. De forma geral, está estruturada em três artigos, sendo todos eles alinhados à linha de pesquisa do PPGCM “Função cardiorrespiratória e reabilitação funcional”, a qual tem como objetivos: investigar mecanismos, comportamentos e adaptações cardiovasculares, respiratórias, autonômicas, hemodinâmicas e funcionais; bem como desenvolver e aplicar modelos de intervenções educacionais, preventivas e/ou terapêuticas e programas de exercício físico direcionados ao aprimoramento e à reabilitação da função cardiovascular, hemodinâmica, respiratória e funcional, em associação a processos patológicos, doenças crônicas não transmissíveis e condições afins.

Este trabalho também está alinhado com as atividades de pesquisa do Laboratório de Pesquisa em Exercícios Físicos e Doenças Crônicas (LEDOC), lotado no Departamento de Educação Física da UNESP, Campus Bauru. Este laboratório é coordenado pelo Prof. Dr. Emmanuel Gomes Ciolac, que também foi o orientador desta tese de doutorado. O LEDOC foi o local onde foram realizadas a maior parte das avaliações, bem como, no Hospital Estadual de Bauru (HEB/FAMESP). Nos tópicos a seguir, será apresentada a fundamentação teórica que sustenta o desenvolvimento desta tese e embasa a pergunta de pesquisa que orientaram os estudos.

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

1.2 Panorama histórico e impacto global da COVID-19

Em dezembro de 2019, autoridades de saúde da cidade de Wuhan, na província de Hubei, China, identificaram um agrupamento de casos de pneumonia de causa desconhecida em pessoas que frequentavam um mercado local de frutos do mar e animais vivos, fato que foi posteriormente comunicado à Organização Mundial da Saúde (OMS) (Cucinotta; Vanelli, 2020; WHO, 2024). Em 7 de janeiro de 2020, um novo coronavírus foi identificado como agente causador desse surto e recebeu, inicialmente, a denominação 2019-nCoV. Nas semanas seguintes, a

doença passou a ser chamada de doença do coronavírus 2019 (*coronavirus disease 2019* - COVID-19) pela OMS, e o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) nomeou o vírus como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (*severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2* - SARS-CoV-2), em razão de sua relação genética com o SARS-CoV identificado em 2002 (Gorbalenya et al., 2020). A partir de Wuhan, novos casos foram rapidamente detectados em outras províncias chinesas (WHO, 2020a) em países da Ásia, Europa e Américas, levados por meio de pessoas infectadas, configurando em poucas semanas um cenário de disseminação internacional do novo vírus.

Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou a COVID-19 uma emergência de saúde pública de importância internacional, e em 11 de março de 2020, diante da transmissão sustentada em múltiplas regiões e do crescimento exponencial de casos e óbitos, a doença foi oficialmente caracterizada como pandemia (WHO, 2020a). Nos meses seguintes, o SARS-CoV-2 se disseminou de forma intensa em todos os continentes, com ondas epidêmicas sucessivas que afetaram, em diferentes momentos, países das Américas, Europa, Ásia, África e Oceania. Até o final de 2023, a OMS estimava mais de 770 milhões de casos confirmados de COVID-19 e cerca de 7 milhões de óbitos notificados em todo o mundo, embora análises de excesso de mortalidade sugiram que o impacto real possa ter sido substancialmente maior (Wang et al., 2020; WHO, 2023).

Países como Estados Unidos, Brasil, Índia, Rússia e México figuraram entre aqueles com maior número absoluto de mortes por COVID-19, de acordo com estimativas globais a OMS (WHO, 2020a, 2023), refletindo tanto a magnitude das ondas epidêmicas quanto diferenças em fatores demográficos, na organização dos sistemas de saúde e nas respostas governamentais à crise sanitária (Cucinotta; Vanelli, 2020).

A disponibilidade de vacinas contra a COVID-19, a partir do fim de 2020, representou um marco fundamental na mudança do curso da pandemia. Campanhas de vacinação em larga escala foram iniciadas em países de alta renda ainda em dezembro de 2020 e progressivamente ampliadas para outras regiões ao longo de 2021, com utilização de diferentes plataformas vacinais, incluindo vacinas de RNA mensageiro, vetores virais não replicantes e vírus inativado (Goldin et al., 2020; Levine-Tiefenbrun et al., 2021).

Hass e colaboradores (2021) realizaram um estudo observacional que

demonstrou que a vacinação reduziu de forma expressiva o risco de hospitalização e morte por COVID-19 em pacientes israelitas, especialmente em idosos e indivíduos com comorbidades, contribuindo para a queda da letalidade observada nas ondas epidêmicas subsequentes (Haas et al., 2021). Ainda assim, a distribuição desigual de vacinas entre países e regiões manteve altos níveis de adoecimento e morte em locais com baixa cobertura vacinal, especialmente em países de baixa e média renda (Leung, 2020).

Epidemiologicamente, a pandemia de COVID-19 foi marcada por sucessivas ondas de transmissão associadas ao surgimento de variantes de preocupação do SARS-CoV-2, como *Alfa, Gama, Delta* e, posteriormente, *Ômicron*. Essas variantes, em geral, apresentaram maior transmissibilidade e, em alguns casos, escape imune parcial, favorecendo a ocorrência de novos picos de infecção em diferentes regiões (Liu; Rocklöv, 2021; WHO, 2022). A combinação entre alta capacidade de disseminação viral, circulação em populações densamente povoadas e resposta imune heterogênea, que pode ser influenciada por infecções prévias e pela vacinação, resultou em um padrão dinâmico e complexo de incidência, com diferenças marcantes entre países e ao longo do tempo (Liu; Rocklöv, 2021). Esse cenário epidemiológico, em constante transformação, não apenas moldou o número de casos e óbitos, mas também definiu o perfil dos indivíduos acometidos, a pressão sobre os sistemas de saúde e a magnitude das repercussões sistêmicas da doença, incluindo o impacto sobre a saúde cardiovascular que será detalhado nos tópicos seguintes.

1.3 Aspectos virológicos e epidemiológicos do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 integra o grupo dos coronavírus humanos (*human coronavirus* - HCoV) patogênicos, pertencentes à subfamília *Coronavirinae* e à ordem *Nidovirales*, a qual compreende quatro gêneros principais: *alfa, beta, gama* e *deltacoronavírus* (Goldin et al., 2020; Van Eijk et al., 2021). Os *alfas* e *betacoronavírus* infectam predominantemente mamíferos e, nas últimas duas décadas, três *betacoronavírus* de origem zoonótica apareceram como importantes agentes de doença grave em humanos: o SARS-CoV, causador da síndrome respiratória aguda grave; o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (*Middle East respiratory syndrome coronavírus* - MERS-CoV, responsável pela MERS; e o SARS-CoV-2,

responsável pela COVID-19 (Goldin et al., 2020; Van Eijk et al., 2021). Diferentemente dos HCoV sazonalmente circulantes, em geral vinculados a quadros respiratórios leves semelhantes ao resfriado comum, esses coronavírus recém-identificados podem causar de infecções assintomáticas à pneumonia grave, frequentemente associada à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Van Eijk et al., 2021).

Do ponto de vista morfológico, os coronavírus são envelopados e apresentam, à microscopia eletrônica, projeções superficiais em forma de espículas, que conferem aspecto de coroa à partícula viral. Daí a denominação “coronavírus”, derivada do latim *corona*, que significa coroa ou auréola. São vírus relativamente pequenos (aproximadamente 65–125 nm) e possuem genoma de RNA de fita simples, de sentido positivo, com tamanho entre 26 e 32 kb, um dos maiores entre os vírus de RNA (Van Eijk et al., 2021). Embora coronavírus humanos tenham sido descritos desde a década de 1960, surtos de SARS-CoV em 2002, na província de Guangdong, China (Lipsitch et al., 2003), e de MERS-CoV em 2012 em países do Oriente Médio (Breban; Riou; Fontanet, 2013), chamaram atenção para o potencial zoonótico dessa família e para sua capacidade de causar doença respiratória grave em humanos, com lesão pulmonar aguda e elevada letalidade em determinados grupos (Goldin et al., 2020; Van Eijk et al., 2021).

Em comparação ao SARS-CoV, o SARS-CoV-2 demonstrou maior capacidade de disseminação na comunidade, atribuída, entre outros fatores, à presença de mutações e possíveis eventos de recombinação genética na proteína Spike, particularmente na região do domínio de ligação ao receptor (*receptor-binding domain* – RBD). Essas alterações aumentam a afinidade da *Spike* pelo receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nas células humanas, facilitando a entrada do vírus e, consequentemente, sua transmissibilidade (Lai et al., 2020; Li et al., 2020).

Do ponto de vista epidemiológico, a COVID-19 disseminou-se rapidamente a partir da Ásia para outros continentes, alcançando em poucos meses dezenas de países e centenas de milhares de casos, com letalidade média global inicialmente estimada em torno de 2–3%, inferior à observada em surtos de SARS-CoV (cerca de 9%) e MERS-CoV (aproximadamente 34%), porém associada a um volume absoluto de casos e óbitos muito superior (Wang et al., 2020; WHO, 2020a).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente por gotículas respiratórias e aerossóis gerados durante fala, tosse ou espirro e, em menor grau,

por contato com superfícies contaminadas, afetando de forma particular populações urbanas densamente povoadas e trabalhadores da área da saúde (Lai et al., 2020). A gravidade clínica da COVID-19 varia amplamente e é modulada por fatores como idade avançada, presença de comorbidades cardiovasculares, metabólicas e respiratórias e, possivelmente, pela carga viral inicial, entre outros (Li et al., 2020). Esse padrão de disseminação rápida e ampla reflete o elevado potencial de transmissibilidade do SARS-CoV-2.

Nesse contexto, a taxa de transmissibilidade do SARS-CoV-2, expressa pelo número reprodutivo básico (R_0), é superior à de diversos vírus respiratórios que historicamente causaram epidemias, o que contribui para explicar a magnitude da pandemia de COVID-19. Em termos simplificados, o R_0 pode ser estimado como o produto entre a taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infectados, a probabilidade de transmissão por contato e a duração média do período infeccioso, de modo que aumentos em qualquer um desses componentes se refletem em maior capacidade de disseminação do patógeno (Heesterbeek; Dietz, 1996). As estimativas iniciais situaram o R_0 da cepa original em torno de 2–3, valor maior que o da influenza sazonal e do vírus influenza A (H1N1) pandêmico de 2009, cujos R_0 são, em geral, inferiores a 2 (Coburn; Wagner; Blower, 2009; Fraser et al., 2009; Lai et al., 2020).

Em comparação com outros coronavírus associados à síndrome respiratória aguda grave, o SARS-CoV (2002–2003) apresentou R_0 em faixa parcialmente semelhante, de aproximadamente 2–4, porém com padrão de transmissão mais restrito, predominantemente em ambiente hospitalar e com menor participação de casos assintomáticos, o que facilitou sua contenção (Lipsitch et al., 2003). Já o MERS-CoV manteve, na maioria dos contextos comunitários, R_0 inferior a 1, sem capacidade de sustentar cadeias prolongadas de transmissão na população geral (Breban; Riou; Fontanet, 2013; Kucharski; Althaus, 2015). Com o surgimento das novas variantes - *Alfa, Delta* e, posteriormente, *Ômicron* - a transmissibilidade da COVID-19 aumentou substancialmente. Por exemplo, estimativas para a variante *Delta* sugerem R_0 em torno de 5–8, aproximando-se de vírus altamente contagiosos como o da varicela, cujo R_0 é de 8–10, embora ainda abaixo do sarampo, que atinge valores entre 12 e 18 (Fine, 1993; Liu; Rocklöv, 2021). Assim, o SARS-CoV-2 combina um R_0 elevado com importante proporção de infecções

assintomáticas ou oligossintomáticas, o que, na prática, torna sua disseminação mais difícil de controlar do que a de outros coronavírus de surgimento recente previamente descritos.

Além da transmissão predominantemente por inalação de partículas respiratórias contendo o vírus, o SARS-CoV-2 também pode ser transmitido indiretamente por fômites, isto é, pelo contato com objetos e superfícies contaminadas, seguido de autoinoculação em mucosas, embora essa seja considerada uma via secundária. Por isso, evidências experimentais e epidemiológicas reforçam a importância de medidas como ventilação adequada de ambientes, uso de máscaras e higiene das mãos para mitigar a propagação viral (Shereen et al., 2020; WHO, 2020a).

1.4 Fisiopatologia da COVID-19

A infecção pelo SARS-CoV-2 é iniciada quando sua proteína *Spike* se liga ao ECA2, expresso em células epiteliais do trato respiratório, células endoteliais, enterócitos intestinais, cardiomiócitos, células renais e neurônios, entre outros tecidos. A entrada viral é facilitada por proteases como a *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2), que cliva a proteína *Spike*, permitindo a fusão da membrana viral com a membrana celular e a liberação do genoma de RNA viral no citoplasma (Beyerstedt; Casaro; Rangel, 2021; Hoffmann et al., 2020; Van Eijk et al., 2021). Em consequência desse amplo espectro de células-alvo, a COVID-19 se caracteriza como uma infecção multissistêmica complexa (Siordia, 2020). Inicialmente descrita sobretudo como uma síndrome respiratória aguda, tornou-se rapidamente evidente que sua fisiopatologia envolve uma interação intrincada entre resposta imune, dano vascular, coagulopatia e comprometimento de múltiplos órgãos, com manifestações que podem persistir mesmo após a resolução da fase aguda (Cucinotta; Vanelli, 2020; Heubel et al., 2022). A disseminação do SARS-CoV-2 no organismo humano tem início, em geral, após a infecção primária no trato respiratório superior, podendo evoluir para comprometimento do trato respiratório inferior e, em alguns casos, para propagação sistêmica por meio da circulação sanguínea, caracterizando o fenômeno de viremia (Beyerstedt; Casaro; Rangel, 2021). A ampla distribuição do receptor ECA2 em diferentes tecidos, incluindo pulmões, coração, rins, trato gastrointestinal e sistema nervoso central, favorece o

tropismo viral para múltiplos órgãos e ajuda a explicar a natureza multissistêmica e a heterogeneidade de apresentações clínicas da COVID-19 (Van Eijk et al., 2021). Pacientes com elevada carga viral, sobretudo na fase inicial da infecção, tendem a apresentar pior prognóstico, com maior risco de disfunção de múltiplos órgãos, sugerindo que a magnitude da replicação viral contribui para a extensão do dano tecidual e a gravidade do quadro clínico (Beyerstedt; Casaro; Rangel, 2021).

Quando a contenção viral precoce é insuficiente, observa-se uma ativação exacerbada do sistema imune inato, com recrutamento massivo de monócitos, macrófagos e neutrófilos para o pulmão e outros, tecidos-alvo. Esses leucócitos, em conjunto com células T ativadas, liberam citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1β (IL-1β), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, entre outras, configurando um quadro de resposta inflamatória sistêmica desregulada frequentemente referido como “tempestade de citocinas” (Conti, 2020; Van Eijk et al., 2021). Essa resposta hiper inflamatória promove dano tecidual direto, aumento da permeabilidade vascular, edema alveolar e disfunção endotelial generalizada, podendo evoluir para SDRA, choque e falência de múltiplos órgãos em casos graves (Conti, 2020; Van Eijk et al., 2021).

Esse conjunto de mecanismos, como o tropismo viral amplo, a viremia, a resposta imune exacerbada e lesão endotelial, estabelecem a base para o entendimento da fisiopatologia cardiovascular da COVID-19, uma vez que o miocárdio e a vasculatura estão entre os principais alvos da inflamação sistêmica e da disfunção endotelial induzidas pelo SARS-CoV-2 (Heubel et al., 2022; Van Eijk et al., 2021).

1.5 Manifestações clínicas da COVID-19 e estratificação de gravidade

A apresentação clínica da COVID-19 é heterogênea, variando desde quadros assintomáticos até formas críticas com falência de múltiplos órgãos. Na maioria dos indivíduos, especialmente jovens e sem comorbidades, a infecção pelo SARS-CoV-2 cursa com sintomas leves a moderados, incluindo febre, tosse seca, fadiga, mialgia, cefaleia, odinofagia, congestão nasal, diarreia e, de forma relativamente específica, anosmia e ageusia (Guan et al., 2020; Huang et al., 2020a, 2020b). Em uma parcela dos casos, no entanto, observa-se progressão

para acometimento pulmonar mais intenso, com dispneia, taquipneia, queda da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e sinais de insuficiência respiratória aguda.

Com base em critérios clínicos e laboratoriais, as formas de COVID-19 são frequentemente classificadas em leve, moderada, grave e crítica (Després, 2021; Huang et al., 2020a; WHO, 2020b). Os quadros leves caracterizam-se por sintomas inespecíficos de vias aéreas superiores, sem evidência de pneumonia ou hipóxia. A forma moderada inclui evidência clínica ou radiológica de pneumonia, com febre e tosse associadas a taquipneia leve, porém com SpO_2 geralmente ≥ 94% em ar ambiente. Os casos graves apresentam taquipneia acentuada, uso de musculatura acessória, SpO_2 < 94% e sinais de esforço respiratório, enquanto a forma crítica engloba pacientes com SDRA, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos, frequentemente exigindo suporte ventilatório invasivo e cuidados intensivos (Conti, 2020; Cucinotta; Vanelli, 2020; WHO, 2020a).

Essa estratificação de gravidade tem implicações diretas na necessidade de cuidados especiais, internação hospitalar e tratamento em Unidade/Centro de Terapia Intensiva (UTI) (Turan; Topaloglu; Ozyemisci Taskiran, 2021). Pacientes com fatores de risco como idade avançada, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doença cardiovascular prévia apresentam maior probabilidade de evoluir de formas leves/moderadas para quadros graves ou críticos, bem como maior risco de óbito (Guan et al., 2020; Li et al., 2020). A presença de comorbidades cardiovasculares, em particular, está associada a maior incidência de lesão miocárdica aguda, arritmias e eventos tromboembólicos durante a hospitalização, o que reforça a necessidade de monitorização hemodinâmica e cardiológica mais estreita nesses pacientes (Besnier et al., 2020; Kaliyaperumal et al., 2021).

Além da fase aguda, um contingente significativo de indivíduos evolui com sintomas persistentes ou novos sintomas após a infecção inicial, quadro frequentemente denominada síndrome pós-COVID ou COVID longa (Al-Aly; Xie; Bowe, 2021). Fadiga intensa, dispneia aos esforços, dor torácica, palpitações, intolerância ortostática, alterações cognitivas e distúrbios do sono são queixas comuns, com impacto substancial na capacidade funcional e na qualidade de vida, mesmo em indivíduos que não apresentaram formas críticas durante a fase aguda (Ahmed et al., 2022). Esse cenário destaca a importância de estratégias estruturadas de acompanhamento e reabilitação, nas quais o exercício físico

supervisionado ocupa papel central.

1.6 Saúde cardiovascular e COVID-19

O endotélio vascular é formado por uma camada de células que reveste a superfície luminal de todo o sistema circulatório e com isso, configura-se como um órgão dinâmico, central na regulação da homeostase vascular e na interface entre inflamação, coagulação e função cardiovascular (Aljadah et al., 2024; Heubel et al., 2022; Marsh; Coombes, 2005).

Em condições fisiológicas, o endotélio mantém um equilíbrio preciso entre mediadores vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO) e a prostaciclina, e vasoconstritores, como a endotelina-1, ajustando o tônus vascular e a perfusão tecidual. Ao mesmo tempo, regula a hemostasia ao articular fatores pró-coagulantes, como o fator tecidual, a trombina e moléculas de adesão plaquetária, com mecanismos anticoagulantes e fibrinolíticos, entre eles a proteína C ativada, a trombomodulina e o próprio NO (Green et al., 2011; Varga et al., 2020). Dessa forma, contribui para manter o sangue fluido na circulação, sem perder a capacidade de formar coágulos de maneira rápida e localizada em resposta a lesões vasculares (Heiss et al., 2023).

Diante de estímulos como infecção, estresse oxidativo, hipóxia ou outros tipos de agressão, o endotélio aumenta a expressão de moléculas de adesão, que são proteínas de membrana que regulam quando, onde e como os leucócitos deixam a circulação e migram para os tecidos, permitindo seu recrutamento seletivo ao local afetado (Libby; Lüscher, 2020; Teuwen et al., 2020). Essas moléculas possibilitam que os leucócitos se fixem à parede do vaso, desacelerem e atravessem o endotélio de maneira localizada. Ao mesmo tempo, o endotélio modula a permeabilidade vascular, facilitando a passagem controlada de células e proteínas plasmáticas para o interstício, sem comprometer significativamente a integridade da barreira vascular (Libby; Lüscher, 2020; Teuwen et al., 2020).

Na COVID-19, esse equilíbrio regulatório do endotélio é profundamente alterado. A expressão de ECA2 em células endoteliais torna o endotélio um alvo direto para o SARS-CoV-2, e estudos histopatológicos descrevem endotelite difusa em diferentes leitos vasculares, com evidências de infecção endotelial, apoptose e edema intersticial (Varga et al., 2020). Em paralelo, a resposta inflamatória

sistêmica típica dos quadros moderados e graves, marcada pela elevação da IL-6, TNF-α e outras citocinas pró-inflamatórias, reduz a biodisponibilidade de NO, aumenta o estresse oxidativo e intensifica a expressão de moléculas de adesão e de fatores pró-coagulantes na superfície endotelial (Libby; Lüscher, 2020; Teuwen et al., 2020). Como consequência, o endotélio perde parte de suas propriedades vasodilatadoras, antiagregantes e anticoagulantes, passando a apresentar um fenótipo predominantemente vasoconstritor, pró-inflamatório e pró-trombótico (Aljadah et al., 2024; Varga et al., 2020).

Esse conjunto de alterações dá suporte ao conceito de imunotrombose como mecanismo central na fisiopatologia vascular da COVID-19. A ativação conjunta de células endoteliais, plaquetas, neutrófilos e do sistema complemento (um conjunto de proteínas do sangue que, ao ser ativado, amplifica a inflamação e favorece a formação de trombos), favorece a formação de *neutrophil extracellular traps* (NETs), a deposição de fibrina e a geração de microtrombos na circulação pulmonar e sistêmica (Libby; Lüscher, 2020; Teuwen et al., 2020). Trata-se de um processo específico da coagulação intravascular disseminada clássica, caracterizado por um marcado predomínio de trombose em relação ao sangramento (Teuwen et al., 2020). Estudos de autópsia em pacientes que morreram por COVID-19 descrevem, de forma consistente, endotelite generalizada associada a microtrombose em leitos pulmonares, cardíacos, renais e cerebrais (Varga et al., 2020). Na prática clínica, esse padrão se manifesta como alta incidência de tromboembolismo venoso, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico e infarto agudo do miocárdio, muitas vezes apesar do uso de tromboprofilaxia farmacológica, especialmente em pacientes em estado crítico (Libby; Lüscher, 2020).

A disfunção endotelial induzida pela COVID-19 contribui de maneira decisiva para a ocorrência de lesão miocárdica, arritmias e descompensação da insuficiência cardíaca (Lambadiari et al., 2021). A combinação de vasoconstrição generalizada, aumento da pós-carga, redução do oxigênio disponível devido à formação de microtrombos e à baixa oxigenação causada pelo comprometimento pulmonar favorece a ocorrência de isquemia no músculo cardíaco. Isso pode-se manifestar tanto como infarto agudo do miocárdio, quanto como lesão subclínica, que é identificada apenas pelo aumento de biomarcadores cardíacos, como a troponina (Besnier et al., 2020; O'Doherty et al., 2021).

Em indivíduos com doença cardiovascular pré-existente, essa sobrecarga

hemodinâmica e microvascular se associa a maior risco de descompensação e piores desfechos clínicos. Além disso, há crescente evidência de que alterações da função endotelial possam persistir após a fase aguda da infecção (Aljadah et al., 2024; Heubel et al., 2022; Varga et al., 2020), contribuindo para o aumento de risco de eventos cardiovasculares em médio prazo descrito em estudos de coorte de sobreviventes de COVID-19 (Al-Aly; Xie; Bowe, 2021; Xie et al., 2022). Nesse contexto, o endotélio deixa de ser apenas um alvo da agressão viral e inflamatória para ocupar posição central na integração entre a lesão aguda e as repercussões cardiovasculares tardias, reforçando a importância de estratégias voltadas à proteção endotelial e à prevenção de eventos trombóticos na abordagem desses pacientes.

1.7 Condicionamento físico e COVID-19

Estudos recentes elucidam que a prática regular de exercício físico induz adaptações imunometabólicas (ex.: aumento de linfócitos T reguladores, redução de IL-6) e vasculares, por exemplo: aumenta a expressão de eNOS, além de melhorar a biogênese mitocondrial endotelial (Boutouyrie; Bruno, 2019; Teuwen et al., 2020), que conferem resiliência contra a tempestade de citocinas e a disfunção endotelial desencadeadas pelo SARS-CoV-2 (Aljadah et al., 2024; Nieman; Wentz, 2019; Varga et al., 2020). Tais adaptações explicam, em parte, a associação entre maior capacidade cardiorrespiratória prévia e menor risco de hospitalização (Sallis et al., 2021), além de recuperação acelerada da função endotelial pós-COVID (Viana et al., 2022).

Evidências encontradas ao longo da pandemia indicam que o nível de atividade física habitual e o condicionamento cardiorrespiratório prévio influenciam a susceptibilidade a formas graves de COVID-19 e o desfecho clínico após a infecção. Viana e colaboradores (2022) realizaram um estudo de coorte prospectivo que mostrou que o maior nível de atividade física prévia se associou a melhor função ventilatória e desempenho de caminhada pós-COVID (Viana et al., 2022). Já Sallis et al. (2021) compararam as taxas de hospitalização, admissões na UTI e mortalidade de pacientes com COVID-19 que atendiam ou não ao mínimo de atividade física diária recomendada pelas diretrizes de saúde. A amostra foi composta por mais de 48 mil adultos com COVID-19. Os achados desse estudo

sugeriram que a inatividade física se associou a maior risco de hospitalização, admissão em UTI e morte. Essa associação persiste mesmo após o ajuste para idade, sexo, índice de massa corporal e presença de comorbidades, sugerindo que a inatividade física constitui um fator de risco independente para piores desfechos (Sallis et al., 2021).

Sob a perspectiva fisiológica, indivíduos com melhor capacidade cardiorrespiratória dispõem de maior reserva funcional para enfrentar as demandas impostas pela infecção sistêmica e pela hipoxemia associada ao acometimento pulmonar (Sallis et al., 2021). Valores elevados de consumo máximo de oxigênio estão relacionados a maior densidade capilar muscular, melhor função endotelial, maior eficiência ventilatória e melhor resposta autonômica ao estresse, fatores que podem atenuar o impacto hemodinâmico e respiratório da doença (Mai; Del Pinto; Ferri, 2020). Além disso, o condicionamento físico regular associa-se a um perfil inflamatório mais favorável, com menores níveis basais de marcadores pró-inflamatórios e melhor capacidade de resolução da inflamação aguda, o que potencialmente reduz o risco de tempestade de citocinas e de dano endotelial generalizado em resposta ao SARS-CoV-2 (Nieman; Wentz, 2019).

No período que ocorre logo após a fase aguda da COVID-19, o condicionamento prévio também parece modular a velocidade de recuperação funcional (Jimeno-Almazán et al., 2021; Viana et al., 2022). Indivíduos previamente ativos tendem a apresentar recuperação mais rápida de sintomas como fadiga e dispneia, bem como menor perda de força muscular e menor comprometimento da capacidade de exercício após a alta hospitalar, em comparação com pacientes sedentários (Jimeno-Almazán et al., 2021). Esses achados reforçam o conceito de que a aptidão física constitui um importante determinante para bons prognósticos na COVID-19, tanto na fase aguda quanto na reabilitação, e justificam a inclusão sistemática de avaliação funcional e programas de exercício físico nos protocolos de cuidado pós-COVID-19, especialmente em pessoas com risco ou doença cardiovascular estabelecida.

1.8 Fisiologia do exercício físico e COVID-19

O exercício físico exerce múltiplos efeitos benéficos sobre os sistemas imunológico (Scartoni et al., 2020), cardiopulmonar (Viana et al., 2022), metabólico

e neuroendócrino (De Oliveira-Júnior et al., 2021), que são particularmente relevantes no contexto da COVID-19. Em termos imunológicos, a prática regular de exercício aeróbio moderado melhora o sistema imune, aumenta temporariamente a circulação de células de defesa, como os linfócitos T e reduz a inflamação crônica de baixo grau (Ciolac; Rodrigues da Silva; Vieira, 2020; Nieman; Wentz, 2019). Ao modular a resposta imune, o exercício tende a favorecer uma resposta antiviral mais eficiente e menos propensa à desregulação inflamatória que caracteriza os quadros graves de COVID-19 (Everaerts et al., 2021; Nieman; Wentz, 2019).

No âmbito cardiovascular, o exercício aeróbio e o treinamento combinado promovem melhora da função endotelial (Marsh; Coombes, 2005), aumento da biodisponibilidade de NO e redução da pressão arterial (Ciolac, 2012; Cornelissen; Buys; Smart, 2013; Teixeira do Amaral et al., 2022b), otimização do perfil lipídico e da sensibilidade à insulina (Alvarez et al., 2018), além de efeitos favoráveis sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e o equilíbrio autonômico (Cornelissen et al., 2011; Cornelissen; Buys; Smart, 2013; Cornelissen; Fagard, 2005; Task Force, 1996). Tais adaptações contribuem para reduzir o risco de eventos trombóticos e de descompensação de doenças cardiovasculares pré-existentes, fatores estreitamente relacionados a pior desfecho clínico da COVID-19. Em indivíduos com histórico prévio de exercício físico regular, esses efeitos podem resultar em menor vulnerabilidade a lesão miocárdica, arritmias e insuficiência cardíaca durante e após a infecção (Aljadah et al., 2024; Clemente-Suárez et al., 2022).

Na fase de reabilitação pós-COVID-19, o exercício físico é uma forma de intervenção central para restaurar a capacidade funcional, amenizar o descondicionamento cardiorrespiratório e musculoesquelético e reduzir sintomas persistentes como fadiga e dispneia (Ahmed et al., 2022; Longobardi et al., 2023). Programas estruturados de treinamento, envolvendo exercícios aeróbios de intensidade leve a moderada, progressivamente ajustados, associados a exercícios resistidos para grandes grupos musculares, demonstraram melhorar o consumo de oxigênio de pico (Everaerts et al., 2021; Tamburlani et al., 2023), a força muscular periférica (Mendes et al., 2024; Teixeira do Amaral et al., 2022b), a qualidade de vida e perfil de humor em sobreviventes de COVID-19 (Longobardi et al., 2023; Pereira et al., 2020; Teixeira do Amaral et al., 2022a; Zanini et al., 2022), incluindo aqueles que necessitaram de hospitalização e ventilação mecânica (Jimeno-

Almazán et al., 2021). Adicionalmente, o exercício físico supervisionado pode contribuir para a normalização gradual de marcadores de inflamação e de função autonômica, com potencial redução de risco cardiovascular a médio e longo prazo nessa população (WHO, 2020c).

1.9 Estratégias de intervenção e reabilitação e COVID-19

As medidas de distanciamento físico e isolamento social implementadas durante a pandemia de COVID-19 impuseram desafios significativos à oferta de programas tradicionais de reabilitação cardiopulmonar, frequentemente baseados em atendimentos presenciais (Tse et al., 2021). Nesse contexto, diferentes estratégias de intervenção a distância foram desenvolvidas e testadas, com o objetivo de oferecer suporte seguro e efetivo à recuperação funcional de indivíduos acometidos pela doença (WHO, 2020c).

A “telerreabilitação”, termo que engloba intervenções de reabilitação mediadas por meio de tecnologias da informação e comunicação, surgiu como uma alternativa promissora, especialmente no contexto da COVID-19, permitindo a realização de sessões síncronas (por videoconferência) ou assíncronas (por aplicativos, plataformas digitais e vídeos educativos) de exercício físico e educação em saúde (Cooper et al., 2001; Teixeira do Amaral et al., 2022b; Tsai et al., 2017). Em programas tele-supervisionados, profissionais de saúde podem orientar e monitorar remotamente a execução dos exercícios, ajustando o programa conforme o princípio FITT (Frequência, Intensidade, Tempo (volume) e Tipo), (Thompson; Gordon; Pescatello, 2010) e tendo como ferramenta de controle a frequência cardíaca, percepção subjetiva de esforço (PSE) (Borg, 1982) e, quando disponível, a SpO_2.

Entre as ferramentas utilizadas, destacam-se cartilhas educativas com prescrições de exercícios domiciliares (Ciolac; Teixeira do Amaral, 2020), vídeos demonstrativos (Teixeira do Amaral et al.,2026), aplicativos de monitorização e grupos de suporte via chamadas de vídeo ou mensagens instantâneas (Banskota; Healy; Goldberg, 2020). Algumas das vantagens dessas estratégias incluem maior alcance geográfico, redução de custos de deslocamento, possibilidade de manutenção da reabilitação mesmo em períodos de alta circulação viral e flexibilidade de horários para os participantes (Cooper et al., 2001; Gounaridi et al.,

2023; O'Doherty et al., 2021; WHO, 2020c; Zampolini et al., 2008). Por outro lado, Solis-Navarro e colaboradores (2022) também destacam algumas barreiras e limitadores da prática de atividade física via telerreabilitação, como a necessidade de acesso a dispositivos e conexão à internet, dificuldades na avaliação presencial da resposta hemodinâmica e respiratória, menor controle direto da execução dos exercícios e maior variabilidade na adesão (Solis-Navarro et al., 2022).

Estudos preliminares, como o de Mukaino et al., (2020) e Tsai e colaboradores (2017), sugerem que programas de telerreabilitação estruturados podem promover ganhos significativos em capacidade funcional e resistência aeróbia, bem como, dos sintomas e qualidade de vida em pacientes pós-COVID-19 (Mukaino et al., 2020; Tsai et al., 2017), com perfil de segurança aceitável quando há critérios claros de inclusão, estratificação de risco cardiovascular e orientações precisas sobre sinais de alerta (Spruit et al., 2020). No entanto, a literatura ainda é heterogênea quanto aos protocolos empregados, em termos de tipo de exercício, intensidade, duração e período de acompanhamento, o que evidencia a necessidade de estudos controlados adicionais para definir estratégias otimizadas, sobretudo em indivíduos com comprometimento cardiovascular.

1.10 Objetivos e hipótese da tese

À luz das evidências apresentadas nos tópicos anteriores, torna-se evidente que a COVID-19 compromete de maneira consistente a saúde cardiorrespiratória, a capacidade física e o desempenho funcional, sobretudo entre indivíduos que necessitaram de hospitalização. Além disso, os dados disponíveis indicam que o exercício físico, seja enquanto componente de um estilo de vida fisicamente ativo ou seja por meio de programas estruturados de reabilitação, é uma estratégia central para atenuar tais repercussões deletérias e favorecer a recuperação desses pacientes.

Apesar dos avanços recentes, ainda persistem lacunas importantes na literatura quanto à definição dos protocolos de exercício mais adequados para indivíduos em diferentes fases do pós-COVID-19 e com distintos perfis de risco cardiovascular. Aspectos fundamentais como tipo, intensidade, frequência, duração e forma de entrega das intervenções, incluindo o uso de aplicativos, vídeos, cartilhas educacionais e outras ferramentas de prescrição remota, ainda carecem de

padronização e robustez de evidências. Nesse contexto, os protocolos propostos nesta tese de doutorado foram delineados para avaliar diferentes intervenções de exercício físico especificamente voltadas à população pós-COVID-19, com ênfase na recuperação da função cardiovascular, da capacidade cardiorrespiratória, física e funcional, bem como na melhora da disfunção endotelial e da função autonômica.

Em termos gerais, os programas de telerreabilitação combinaram treinamento aeróbio e exercícios resistidos para grandes grupos musculares, estruturados de acordo com o princípio FITT, com manipulação sistemática da frequência (número de sessões semanais), intensidade (leve a moderada, com progressão controlada), tempo (duração de cada sessão) e tipo de exercício (aeróbio contínuo), exercícios resistidos e alongamentos. As intervenções foram conduzidas a distância, por meio de diferentes plataformas digitais, e tiveram a intensidade monitorada pela PSE.

Com base na contextualização apresentada, a lacuna de conhecimento que norteou os artigos dessa pesquisa foi saber se, em pacientes previamente hospitalizados pela COVID-19, a participação em programas de atividade física e exercício físico estruturado e supervisionado à distância é capaz de melhorar parâmetros cardiorrespiratórios, vasculares, autonômicos e funcionais em comparação aos cuidados usuais sem intervenção específica de exercício, bem como se a duração do programa influencia a magnitude desses efeitos.

Neste sentido, o objetivo geral da tese foi avaliar os efeitos da telerreabilitação baseada em exercício físico, de curta (30 a 45 dias) e longa duração (12 semanas), sobre a saúde cardiorrespiratória, a capacidade física e funcional, parâmetros vasculares (rigidez arterial e função endotelial) e controle autonômica cardíaco de indivíduos que foram hospitalizados pela COVID-19.

E a partir dos objetivos e da lacuna de pesquisa, foram formuladas as hipóteses nula (H_0) e alternativa (H_1):

1. H_0:

a) Em indivíduos previamente hospitalizados por COVID 19, a telerreabilitação baseada em exercício físico, independentemente da sua duração, não produz diferenças significativas, em comparação aos cuidados usuais sem intervenção estruturada de exercício, em:

✓ Variáveis cardiorrespiratórias (função pulmonar, SpO_2, pressões respiratórias máximas e frequência respiratória);

✓ Desempenho funcional (força de preensão manual, teste de sentar

levantar cinco vezes (TSL), teste de levantar e andar cronometrado (*Timed Up and Go* – TUG) e teste de caminhada de seis minutos (TC6));

✓ Parâmetros vasculares (rigidez arterial e função endotelial, mensurados pela velocidade da onda de pulso carótido-femoral (VOP), e dilatação mediada pelo fluxo – (DMF));

✓ Parâmetros de função autonômica cardíaca (índices de VFC).

2. H_1:

b) Em indivíduos previamente hospitalizados por COVID 19, a telerreabilitação baseada em exercício físico, independentemente da sua duração, melhora significativamente, em comparação aos cuidados usuais sem intervenção estruturada de exercício, as:

✓ Variáveis cardiorrespiratórias (função pulmonar, SpO_2, pressões respiratórias máximas e frequência respiratória);

✓ Desempenho funcional (força de preensão manual, TSL, TUG e TC6);

✓ Parâmetros vasculares (rigidez arterial e função endotelial, mensurados pela VOP, e DMF);

✓ Parâmetros de função autonômica cardíaca (índices de VFC).

1.11 Estrutura da tese e programa de pesquisa:

A presente tese integra um projeto de pesquisa amplo, cujo objetivo principal é investigar as alterações agudas e tardias em pacientes hospitalizados pela COVID-19, bem como verificar o efeito de diferentes programas de telerreabilitação baseada em exercício físico sobre a capacidade cardiorrespiratória, a capacidade funcional e a função autonômica cardíaca dessa população.

Esse projeto foi originalmente delineado em três fases sequenciais: (1) fase hospitalar, com avaliações nas primeiras 24–72 horas após a admissão; (2) fase pós-alta, com reavaliações entre 30-45 dias após a alta; e (3) fase de telerreabilitação, com intervenção domiciliar tele-supervisionada por 12 semanas.

Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP/Bauru (aprovado conforme parecer nº 4.039.688 e CAAE nº 32134720.4.1001.5398), em conformidade com a Resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e cadastrado no Registro Brasileiros de Ensaios Clínicos: RBR-9y32yy). O Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi lido e assinado voluntariamente por todos os participantes da pesquisa.

Dentro desse programa de pesquisa, a presente tese concentra-se predominantemente nas fases 2 e 3, com ênfase na fase de telerreabilitação e em desfechos cardiorrespiratórios, vasculares, autonômicos e funcionais avaliados em diferentes momentos do seguimento pós-alta. Em coerência com o objetivo geral proposto, foi desenvolvido um conjunto de três estudos originais, organizados em forma de artigos científicos, que exploram de maneira complementar: (i) o curso inicial de recuperação espontânea e os possíveis efeitos de uma telerreabilitação de curta duração; (ii) o impacto de um programa de telerreabilitação de 12 semanas sobre variáveis estruturais e funcionais do sistema cardiovascular e respiratório; e (iii) impacto do mesmo programa de telerreabilitação de 12 semanas sobre a função endotelial e o controle autonômico cardíaco.

O primeiro estudo, apresentado sob a forma do artigo ***"Four weeks of telerehabilitation does not add benefits to cardiorespiratory and functional capacity recovery after hospital discharge due to COVID-19: A Randomized Controlled Trial"***, publicado no *Journal of Bodywork & Movement Therapies* (Teixeira do Amaral et al., 2026), corresponde a um ensaio clínico randomizado de curta duração, o qual investigou se quatro semanas de telerreabilitação baseada em exercício físico, iniciadas após a alta hospitalar e reavaliados entre 30 e 45 dias após a alta hospitalar, seriam suficientes para promover benefícios adicionais, em comparação ao acompanhamento usual, na recuperação cardiorrespiratória e funcional de indivíduos que foram hospitalizados pela COVID-19. Nessa etapa, além de variáveis hemodinâmicas, respiratórias e funcionais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, SpO2, função pulmonar, força muscular respiratória, força de preensão manual e testes funcionais, como o TSL, o TUG e o TC6), foram avaliados marcadores de função vascular (DMF) e função autonômica cardíaca (pela VFC). Esse estudo está diretamente ancorado na transição entre as fases 2 (pós-alta) e 3 (telerreabilitação) do projeto original, buscando responder se, nesse período inicial, a telerreabilitação de curto período seria capaz de superar a recuperação espontânea. O segundo estudo, apresentado no artigo **"*Cardiovascular, respiratory, and functional effects of home-based exercise training after COVID-19 hospitalization*"**, e publicado no periódico *Medicine &*

Science in Sports & Exercise (Teixeira do Amaral et al., 2022), ampliou a duração do protocolo de telerreabilitação para 12 semanas de treinamento domiciliar supervisionado à distância, bem como aumentou o tempo, volume, intensidade e frequência do treinamento de resistência e do aeróbio, conforme previsto na terceira fase do projeto original. Esse ensaio clínico randomizado teve como foco principal avaliar se uma intervenção mais prolongada poderia promover melhorias mais robustas sobre variáveis cardiovasculares, respiratórias e funcionais. Para isso, foram analisados parâmetros antropométricos, hemodinâmicos (pressão arterial braquial e central), vasculares (rigidez arterial avaliada pela VOP), ventilatórios (função pulmonar e força muscular respiratória) e funcionais (força de preensão manual, TSL, TUG e TC6), antes e após o período de acompanhamento. Os resultados desse estudo permitiram examinar o potencial do treinamento físico domiciliar telemonitorado como estratégia coadjuvante de reabilitação cardiorrespiratória pós-COVID-19.

O terceiro estudo, descrito no artigo ***"Does 12-week of Exercise-Based Telerehabilitation improve Cardiac Autonomic and Endothelial Function After COVID-19 Hospitalization? A Randomized Controlled Trial"***, aprofundou a análise dos mecanismos cardiovasculares e autonômicos associados à telerreabilitação pós-COVID-19. Especificamente, foram investigados os efeitos das mesmas 12 semanas de telerreabilitação baseada em exercício físico sobre a função endotelial e sobre a função autonômica cardíaca em comparação ao grupo controle. Esse estudo permitiu avaliar se a intervenção aplicada por meio de exercícios físicos remotos seria capaz de modular favoravelmente a função endotelial e a função autonômica cardíaca, ou se prevaleceria a recuperação espontânea desses parâmetros ao longo do seguimento.

Em conjunto, os três estudos apresentados nesta tese oferecem uma visão integrada dos efeitos da telerreabilitação baseada em exercício físico em sobreviventes de COVID-19, contemplando tanto a evolução espontânea da recuperação nas primeiras semanas pós-alta quanto o impacto de intervenções de curta e média duração sobre a função cardiorrespiratória, a modulação autonômica e a capacidade funcional. Essa estrutura em artigos científicos, articulada ao projeto multicêntrico mais amplo, contribui para o refinamento de protocolos de exercício físico remoto em pacientes pós-COVID-19 e para o delineamento de futuras estratégias de reabilitação cardiopulmonar mediada por tecnologia.

REFERÊNCIAS:

Ahmed, I. et al. Effect of pulmonary rehabilitation approaches on dyspnea, exercise capacity, fatigue, lung functions, and quality of life in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 103, n. 10, p. 2051–2062, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.06.007

Al-Aly, Z.; Xie, Y.; Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. **Nature**, v. 594, p. 259–264, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9

Aljadah, M. et al. Clinical implications of COVID-19-related endotelial dysfunction **JACC: Advances**, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101070

Alvarez, C. et al. High-intensity interval training as a tool for counteracting dyslipidemia in women. **International Journal of Sports Medicine**, v. 39, n. 5, p. 397–406, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1055/s-0044-100387

Banskota, S.; Healy, M.; Goldberg, E. M. 15 smartphone apps for older adults to use while in isolation during the COVID-19 pandemic. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 21, n. 3, p. 514–525, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.5811/westjem.2020.4.47372

Besnier, F. et al. Cardiac rehabilitation during quarantine in COVID-19 pandemic: challenges for center-based programs. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.06.004

Beyerstedt, S.; Casaro, E. B.; Rangel, É. B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 5, p. 905–919, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6

Borg, G. A. V. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 14, n. 5, p. 377–381, 1982. Disponível em: https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012

Boutouyrie, P.; Bruno, R.-M. The clinical significance and application of vascular stiffness measurements. **American Journal of Hypertension**, v. 32, n. 1, p. 4–11, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ajh/hpy145

Breban, R.; Riou, J.; Fontanet, A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. **The Lancet**, v. 382, n. 9893, p. 694–699, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61492-0

Ciolac, E. G. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise? **American Journal of Cardiovascular Disease**, v. 2, n. 2, p. 102–110, 2012. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3371620/

Ciolac, E. G.; Teixeira do Amaral, V. Protocolo de telerreabilitação pós COVID-19: programa de exercícios e orientações aos participantes. 1. ed. Bauru, SP:

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2020. v. 1. Disponível em: http://hdl.handle.net/11449/243719

Ciolac, E. G.; Rodrigues da Silva, J. M.; Vieira, R. P. Physical exercise as an immunomodulator of chronic diseases in aging. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 17, n. 6, p. 662–672, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1123/jpah.2020-0080

Clemente-Suárez, V. J. et al. Physical activity and COVID-19: the basis for an efficient intervention in times of COVID-19 pandemic. **Physiology & Behavior**, v. 244, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113667

Coburn, B. J.; Wagner, B. G.; Blower, S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). **BMC Medicine**, v. 7, p. 30, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-30

Conti, P. et al. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: a promising inhibitory strategy. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 34, n. 6, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.23812/20-1-E

Cooper, R. A. et al. Telerehabilitation: expanding access to rehabilitation expertise. **Proceedings of the IEEE**, v. 89, n. 8, p. 1174–1193, 2001. Disponível em: https://doi.org/10.1109/5.940288

Cornelissen, V. A. et al. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Hypertension**, v. 58, n. 5, p. 950–958, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177071

Cornelissen, V. A.; Buys, R.; Smart, N. A. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 4, p. 639–648, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835ca964

Cornelissen, V. A.; Fagard, R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667–675, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51

Corretti, M. C. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 257–265, 2002. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6

Cucinotta, D.; Vanelli, M. WHO declares COVID-19 a pandemic. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, v. 91, n. 1, p. 157–160, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397

Davis, H. E. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 3, p. 133–146, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2

De Oliveira-Júnior, G. N. et al. Home-based exercise training during COVID-19 pandemic in post-bariatric patients: a randomized controlled trial. **Obesity Surgery**, v. 31, n. 11, p. 5071–5078, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11695-021-05642-0

Després, J.-P. Severe COVID-19 outcomes — the role of physical activity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 8, p. 451–452, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41574-021-00521-1

Everaerts, S. et al. COVID-19 recovery: benefits of multidisciplinary respiratory rehabilitation. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, n. 1, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-000837

Faghy, M. et al. The response to the COVID-19 pandemic: with hindsight what lessons can we learn? **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 74, p. 1–3, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.12.001

Fine, P. E. M. Herd immunity: history, theory, practice. **Epidemiologic Reviews**, v. 15, n. 2, p. 265–302, 1993. Disponível em: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036121

Fraser, C. et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. **Science**, v. 324, n. 5934, p. 1557–1561, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.1176062

Gil, S. et al. Muscle strength and muscle mass as predictors of hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a prospective observational study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 12, n. 6, p. 1871–1878, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jcsm.12789

Goldin, C. J. et al. Identifying pathophysiological bases of disease in COVID-19. **Translational Medicine Communications**, v. 5, n. 1, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s41231-020-00067-9

Gorbalenya, A. E. et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z

Gounaridi, M. I. et al. The role of rehabilitation in arterial function properties of convalescent COVID-19 patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 6, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm12062233

Graham, B. L. et al. Standardization of spirometry 2019 update: an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 8, p. e70–e88, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST

Green, D. J. et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? **Hypertension**, v. 57, n. 3, p. 363–369, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167015

Guan, W.-J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032

Haas, E. J. et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. **The Lancet**, v. 397, n. 10287, p. 1819–1829, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8

Harris, R. A. et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation: a tutorial. **Hypertension**, v. 55, n. 5, p. 1075–1085, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137737

Heesterbeek, J. A. P.; Dietz, K. The concept of R0 in epidemic theory. **Statistica Neerlandica**, v. 50, n. 1, p. 89–110, 1996. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1467-9574.1996.tb01482.x

Heiss, C. et al. Flow-mediated dilation reference values for evaluation of endothelial function and cardiovascular health. **Cardiovascular Research**, v. 119, n. 1, p. 283–293, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cvr/cvac117

Heubel, A. D. et al. Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: a cross-sectional study. **Obesity**, v. 30, n. 2, p. 358–367, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/oby.23311

Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280.e8, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

Huang, L. et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16–23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: a prospective contact-tracing study. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. e1–e13, 2020a. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.006

Huang, Y. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. **Respiratory Research**, v. 21, n. 1, 2020b. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6

Jimeno-Almazán, A. et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 10, p. 5329, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijerph18105329

Kaliyaperumal, D. et al. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital-based preliminary observational study. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 32, n. 3, p. 247–253, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0378

Kucharski, A. J.; Althaus, C. L. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. **Eurosurveillance**, v. 20, n. 25, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.25.21167

Lai, C.-C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 3, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924

Lambadiari, V. et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. **European Journal of Heart Failure**, v. 23, n. 11, p. 1916–1926, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ejhf.2322

Laurent, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **European Heart Journal**, v. 27, n. 21, p. 2588–2605, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254

Leung, C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: a review of clinical data in China. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 188, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111255

Levine-Tiefenbrun, M. et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. **Nature Medicine**, v. 27, n. 5, p. 790–792, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41591-021-01316-7

Li, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316

Libby, P.; Lüscher, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **European Heart Journal**, v. 41, n. 32, p. 3038–3044, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623

Lipsitch, M. et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. **Science**, v. 300, n. 5627, p. 1966–1970, 2003. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.1086616

Liu, Y.; Rocklöv, J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. **Journal of Travel Medicine**, v. 28, n. 7, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1093/jtm/taab124

Longobardi, I. et al. Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. **British Journal of Sports Medicine**, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106681

Mai, F.; Del Pinto, R.; Ferri, C. COVID-19 and cardiovascular diseases. **Journal of Cardiology**, v. 76, n. 5, p. 453–458, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.07.013

Marsh, S. A.; Coombes, J. S. Exercise and the endothelial cell. **International Journal of Cardiology**, v. 99, n. 2, p. 165–169, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.07.009

Mendes, R. G. et al. The COVID-19 survivors: impact on skeletal muscle strength. In: **Management, Body Systems, and Case Studies in COVID-19**. Amsterdam: Elsevier, 2024. p. 539–554. Disponível em: https://doi.org/10.1016/B978-0-443-19038-6.00036-9

Mukaino, M. et al. An affordable, user-friendly telerehabilitation system assembled using existing technologies for individuals isolated with COVID-19: development and feasibility study. **JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies**, v. 7, n. 2, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.2196/20235

Neder, J. A. et al. Reference values for lung function tests: II. maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p. 719–727, 1999. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007

Nieman, D. C.; Wentz, L. M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. **Journal of Sport and Health Science**, v. 8, n. 3, p. 201–217, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009

O'Doherty, A. F. et al. How has technology been used to deliver cardiac rehabilitation during the COVID-19 pandemic? An international cross-sectional survey of healthcare professionals conducted by the BACPR. **BMJ Open**, v. 11, n. 4, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046051

Pereira, C. A. C. Espirometria. In: Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. 3, p. 1–82, 2002. Disponível em: https://www.jornaldepneumologia.com.br/details-supp/45

Pereira, M. D. et al. The COVID-19 pandemic, social isolation, consequences on mental health and coping strategies: an integrative review. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4548

Sallis, R. et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48,440 adult patients. **British Journal of Sports Medicine**, v. 55, n. 19, p. 1099–1105, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104080

Scartoni, F. R. et al. Physical exercise and immune system in the elderly: implications and importance in COVID-19 pandemic period. **Frontiers in Psychology**, v. 11, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.593903

Shereen, M. A. et al. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal of Advanced Research**, v. 24, p. 91–98, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005

Siordia, J. A. Epidemiology and clinical features of COVID-19: a review of current literature. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357

Solis-Navarro, L. et al. Effectiveness of home-based exercise delivered by digital health in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Age and Ageing**, v. 51, n. 11, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ageing/afac243

Spruit, M. A. et al. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society– and American Thoracic Society–coordinated international task force. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 6, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020

Tamburlani, M. et al. Effectiveness of respiratory rehabilitation in COVID-19's post-acute phase: a systematic review. **Healthcare**, v. 11, n. 8, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/healthcare11081157

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1996. Disponível em: https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043

Teixeira do Amaral, V. et al. Home confinement during COVID-19 pandemic reduced physical activity but not health-related quality of life in previously active older women. **Educational Gerontology**, v. 48, n. 6, p. 250–259, 2022a. Disponível em: https://doi.org/10.1080/03601277.2022.2042750

Teixeira do Amaral, V. et al. Cardiovascular, respiratory, and functional effects of home-based exercise training after COVID-19 hospitalization. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 54, n. 11, p. 1795–1803, 2022b. Disponível em: https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002967

Teixeira do Amaral, V. et al. Four weeks of telerehabilitation does not add benefits to cardiorespiratory and functional capacity recovery after hospital discharge due to COVID-19: a randomized controlled trial**. Journal of Bodywork and Movement Therapies**.v. 48, p. 237-245. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2026.06.016

Teuwen, L.-A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 7, p. 389–391, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0

Thijssen, D. H. J. et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **European Heart Journal**, v.40, n. 30, p. 2534–2547, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350

Thompson, W. R.; Gordon, N. F.; Pescatello, L. S. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018.

Tsai, L. L. Y. et al. Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: the randomized controlled TeleR Study. **Respirology**, v. 22, n. 4, p. 699–707, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1111/resp.12916

Tse, E. N. et al. Training novices to evaluate physical activity promotion material quality: results of a pilot study – EP-06 physical activity/health promotion interventions. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 53, n. 8S, p. 249, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1249/01.mss.0000761956.08848.ed

Turan, Z.; Topaloglu, M.; Taskiran, O. O. Is tele-rehabilitation superior to home exercise program in COVID-19 survivors following discharge from intensive care unit? A study protocol of a randomized controlled trial. **Physiotherapy Research International**, v. 26, n. 4, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/pri.1920

Van Eijk, L. E. et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. **The Journal of Pathology**, v. 254, n. 4, p. 307–331, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/path.5642

Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Viana, A. A. et al. Can previous levels of physical activity affect risk factors for cardiorespiratory diseases and functional capacity after COVID-19 hospitalization? A prospective cohort study. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 1–12, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2022/6287752

Wang, L. et al. A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) based on current evidence. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 6, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948

WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation**. World Health Organization Technical Report Series, n. 894, p. i–xii, 1–253, 2000.

WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Geneva: World Health Organization, 2020a. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected**. Geneva: World Health Organization, 2020b. Disponível em: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/119634b5-ecfb-4b3c-8b1a-cd4b433a932a/content

WHO. **Clinical management of COVID-19 patients: living guideline**. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2026. Disponível em: https://covid19.who.int/

WHO; Pan American Health Organization. **Tele-rehabilitation considerations during the COVID-19 outbreak**. Washington, DC: PAHO, 2020c. Disponível em: https://www.paho.org/en/publications/rehabilitation-considerations-during-covid-19-outbreak

Xie, Y. et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. **Nature Medicine**, v. 28, n. 3, p. 583–590, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3

Zampolini, M. et al. Tele-rehabilitation: present and future. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanità**, v. 44, n. 2, p. 125–134, 2008. PMID: 18660562. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18660562/

Zanini, G. de S. et al. Acute remote home-based exercise improves mood profile in older individuals during the COVID-19 pandemic. **Research in Sports Science**, v. 12, n. 1, p. 20–23, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.5152/rss.2022.22004

CAPÍTULO 2

Estudo 1:

Quatro semanas de telerreabilitação não trazem benefícios adicionais para a recuperação da capacidade cardiorrespiratória e funcional após a alta hospitalar devido à COVID-19: um ensaio clínico randomizado controlado

Four weeks of telerehabilitation does not add benefits to cardiorespiratory and functional capacity recovery after hospital discharge due to COVID-19: a randomized controlled trial

Autores: Vanessa Teixeira do Amaral[1], Ariane Aparecida Viana[1], Alessandro Domingues Heubel[2], Stephanie Nogueira Linares[2], Gustavo Yudi Orikassa de Oliveira[1], Audrey Borghi Silva[2], Bruno Martinelli[3], Renata Gonçalves Mendes[2], Emmanuel Gomes Ciolac[1]

Afiliações: [1] Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Departamento de Educação Física, Laboratório de Pesquisa em Exercício Físico e Doenças Crônicas (LEDOC), Bauru, Brasil. [2] Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Departamento de Fisioterapia, São Carlos, Brasil. [3] Centro Universitário do Sagrado Coração (UNISAGRADO), Departamento de Fisioterapia, Bauru, Brasil.

Publicado no *Journal of Bodywork and Movement Therapies,* 2026

Fator de Impacto: 1,4

DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2026.06.016

RESUMO

Introdução: A pandemia da COVID-19 evidenciou a necessidade de estratégias de reabilitação eficazes para lidar com os desafios da recuperação pós-hospitalização. Este estudo investigou os efeitos de um programa de telerreabilitação de curto prazo sobre a capacidade cardiorrespiratória e funcional em indivíduos hospitalizados devido à COVID-19. **Métodos:** Cinquenta e seis indivíduos (idade 52 ± 13 anos, 32 mulheres) hospitalizados pela COVID-19 em 2020, antes do início da vacinação, foram randomizados para um programa de telerreabilitação realizado três vezes por semana (n = 25) ou acompanhamento controle (n = 31), por quatro semanas. Pressão arterial, frequência cardíaca, função endotelial (DMF), frequência respiratória, SpO_2 e força de preensão manual foram mensuradas antes e após o seguimento. Rigidez arterial (VOP carotídeo-femoral), função autonômica cardíaca (VFC), função pulmonar (espirometria), força muscular respiratória (manovacuometria) e desempenho nos TSL, TUG e TC6 também foram mensurados após o seguimento. **Resultados:** A telerreabilitação e o grupo controle melhoraram ($p < 0,002$), respectivamente, a frequência respiratória (-6 ± 1 irpm; -5 ± 1 irpm), a SpO_2 (+2,8 ± 0,4%; +3,5 ± 1,6%) e a dilatação mediada pelo fluxo (FMD) relativa e absoluta (+0,92 ± 0,36%; +0,05 ± 0,01 mm; +1,38 ± 0,39%; +0,04 ± 0,01 mm). Melhorias significativas foram observadas apenas no grupo controle para a relação força de preensão manual/peso corporal (+0,05 kgf/kg) e força de preensão manual/IMC (+0,13 kgf/[kg/m²]). Não foram observadas diferenças em nenhuma das outras variáveis. **Conclusões:** Quatro semanas de telerreabilitação não proporcionaram benefícios adicionais para a recuperação cardiorrespiratória e funcional após a hospitalização por COVID-19. Na fase pós-alta, a recuperação espontânea pode superar a telerreabilitação de curto prazo, indicando que programas mais longos ou mais intensivos podem ser necessários para obter benefícios. As limitações do estudo, incluindo a intervenção curta, a amostra pequena e a evasão, devem ser consideradas.

Palavras-chave: Saúde Cardiovascular; Exercício; Desempenho Funcional; Testes de Função Respiratória; SARS-CoV-2.

2 INTRODUÇÃO

A COVID-19 resultou em mais de 778.9 milhões de casos e 7,1 milhões de óbitos em todo o mundo até novembro de 2025 (WHO, 2025). Além do dano respiratório bem documentado (Davis et al., 2023), a COVID-19 também leva a alterações musculoesqueléticas (Gil et al., 2021), cardiovasculares (Aljadah et al., 2024; Heubel et al., 2022) e neurológicas (Davis et al., 2023). As sequelas de longo prazo da COVID-19 continuam a desafiar o sistema de saúde global, especialmente em termos de reabilitação.

A reabilitação após a alta hospitalar é fundamental para prevenir complicações respiratórias e cardiovasculares e melhorar a função física em sobreviventes de COVID-19 (Teixeira do Amaral et al., 2022a). Estudos sobre telerreabilitação são importantes porque ajudam a resolver problemas sociais, como a necessidade de deslocamento para sessões de fisioterapia ou atividade física, além de economizar tempo e recursos financeiros, preparando melhor a sociedade para enfrentar futuras pandemias com terapias eficazes (Faghy et al., 2023). Embora estudos anteriores tenham avaliado os desfechos físicos, funcionais, pulmonares e de saúde mental, os efeitos da telerreabilitação na recuperação cardiovascular ainda são pouco investigados.

Diversos estudos destacaram os benefícios da telerreabilitação no manejo das sequelas da COVID-19, mas os protocolos ideais de terapia, momento de início e duração ainda não estão claros. Rahmati et al. (2023) revisaram 27 estudos e identificaram grande variabilidade nos protocolos de telerreabilitação, incluindo tipo, tempo, intensidade e frequência das sessões. Embora desfechos físicos, funcionais, pulmonares e de saúde mental tenham sido avaliados, os efeitos sobre a saúde cardiovascular foram menos estudados. A diversidade de protocolos e delineamentos limita a compreensão da dose-resposta ideal da telerreabilitação em pacientes com COVID-19 (Rahmati et al., 2023).

Considerando essa lacuna, protocolos de curto prazo podem oferecer uma abordagem viável e escalável para a recuperação precoce. Estudos anteriores sugerem que melhorias funcionais e cardiorrespiratórias podem ocorrer dentro de 3 a 6 semanas de programas estruturados de reabilitação (Hermann et al., 2020). Nesse contexto, uma intervenção de telerreabilitação de 4 semanas pode ser uma estratégia clinicamente viável para investigar se benefícios precoces podem ser

detectados após a alta hospitalar.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da telerreabilitação de curto prazo (4 semanas) na função cardiorrespiratória e autonômica, bem como na recuperação da capacidade funcional após hospitalização por COVID-19. Com base em achados anteriores, hipotetizamos que o grupo de telerreabilitação apresentaria maiores melhorias nos desfechos cardiorrespiratórios e funcionais em comparação com o acompanhamento padrão.

2.1 MÉTODOS

2.2 Delineamento do estudo e população

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, unicêntrico e simples-cego (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos: RBR-9y32yy), delineado para analisar o efeito de quatro semanas de telerreabilitação baseada em exercício físico sobre a capacidade cardiorrespiratória e funcional em pacientes hospitalizados devido à COVID-19. Um total de 90 pacientes foi randomizado, em proporção 1:1, por meio de envelopes opacos, pardos e lacrados, para os grupos intervenção (telerreabilitação baseada em exercício) ou controle, seguindo as recomendações da diretriz CONSORT para ensaios clínicos randomizados (Schulz; Altman; Moher, 2010).

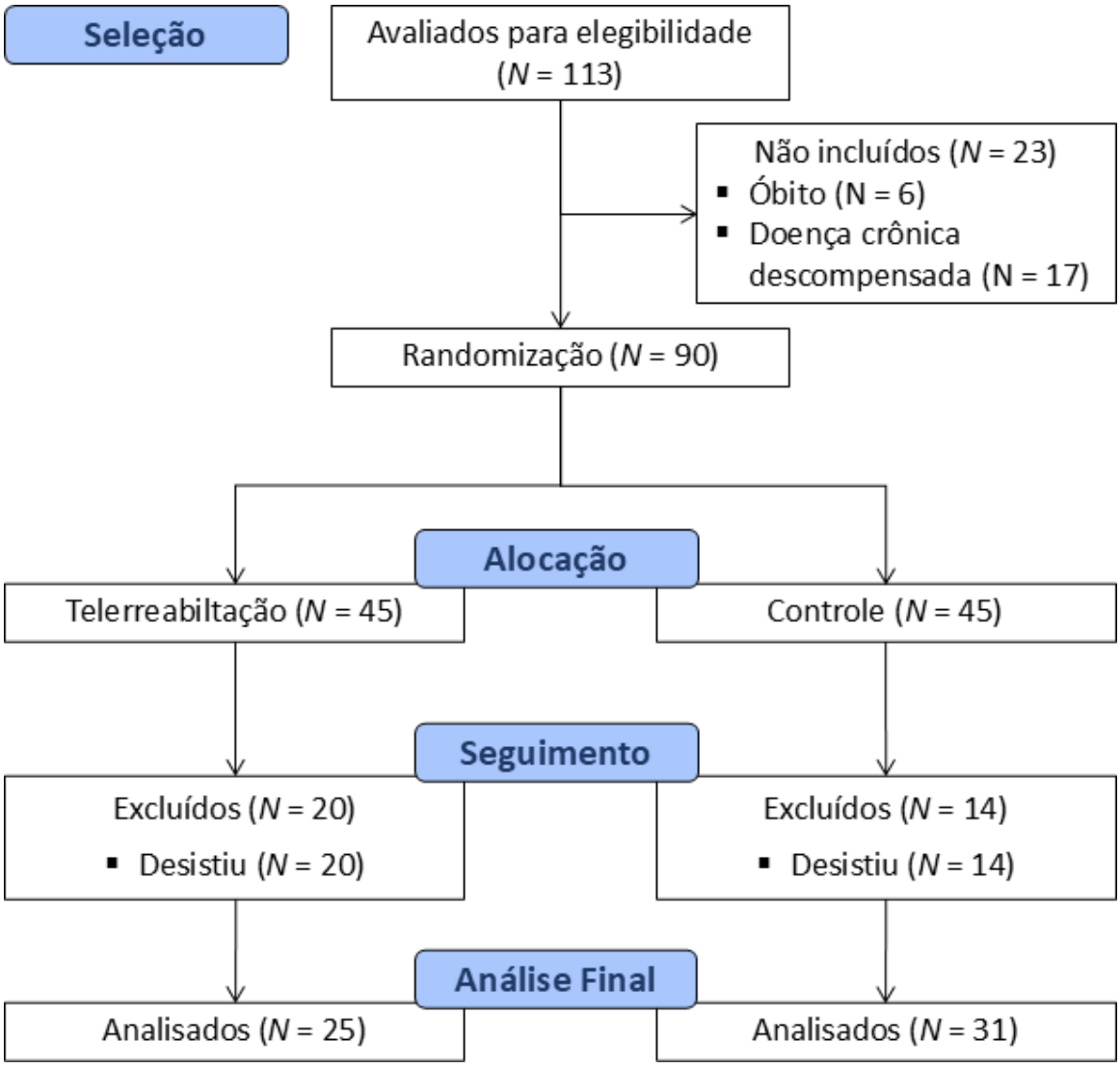
Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) admitidos no Hospital Estadual de Bauru (São Paulo, Brasil) entre julho de 2020 e fevereiro de 2021, dentro de 72 horas da admissão (antes do início da vacinação contra a COVID-19). Os critérios de inclusão foram: diagnóstico laboratorial de COVID-19 confirmado por teste de reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR); estabilidade hemodinâmica sem uso de drogas vasoativas; pontuação 15 na Escala de Coma de Glasgow; respiração espontânea e ausência de gestação ou lactação. Pacientes com contraindicações para atividade física ou incapacidade de seguir instruções foram excluídos.

As avaliações iniciais, realizadas até 72 horas após a admissão hospitalar, incluíram: (1) avaliação clínica, (2) função endotelial e (3) força de preensão manual. No seguimento, os mesmos parâmetros foram reavaliados, e os indivíduos realizaram avaliações adicionais de: (4) rigidez arterial, (5) função autonômica cardíaca, (6) capacidade funcional, (7) função pulmonar e (8) força muscular respiratória.

Não foi realizado um cálculo a priori do tamanho da amostra porque, na época do planejamento do estudo (início de 2020), não havia evidências suficientes para estimar os tamanhos de efeito esperados para a telerreabilitação pós-COVID-19. Portanto, este estudo seguiu uma abordagem pragmática de recrutamento baseada na viabilidade, comumente adotada durante os estágios iniciais da pandemia de COVID-19 devido à ausência de dados prévios para uma estimativa confiável do tamanho do efeito.

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista (Faculdade de Ciências) (CAAE: 32134720.4.1001.5398), e todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Figura 1 – Fluxograma do delineamento do estudo.



2.3 Avaliações clínicas

As avaliações iniciais incluíram dados demográficos, etnia, história da doença (início e comorbidades), peso/estatura autorreferidos e uso de oxigenoterapia. Para as avaliações de seguimento, os pacientes foram convidados, por telefone, a comparecer ao Laboratório Pesquisa em Exercícios Físicos e Doenças Crônicas (LEDOC) da UNESP, Campus Bauru/SP. As avaliações foram realizadas em ambiente controlado (20–22 ºC), por avaliador cego à alocação dos participantes. Os pacientes foram orientados a evitar tabagismo, uso de broncodilatadores (nas 6 horas

anteriores), exercício intenso e consumo de álcool ou estimulantes no dia anterior aos testes.

A avaliação clínica incluiu anamnese para sintomas e uso de medicamentos, além de medidas de peso e estatura (balança Ramuza™; Ramuza Balanças Ltda., SP, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula peso/estatura² (kg/m²) (WHO, 2000). A circunferência da cintura foi mensurada com fita métrica flexível e inextensível (fita antropométrica TR4010 Sanny, Sanny Inc., SP, Brasil), com precisão de 0,1 cm.

Os sinais vitais incluíram frequência respiratória, pressão arterial (Omron HEM 7200™, Omron Healthcare Inc., Dalian, China), frequência cardíaca (FC) (sensor de FC Polar™ H10; Polar Electro Inc., Kempele, Finlândia) e SpO_2 (oxímetro de dedo G-Tech™ Led; Accumed Produtos Médico Hospitalares Ltda., Duque de Caxias-RJ, Brasil), avaliados na posição sentada, após 10 minutos de repouso.

2.4 Rigidez arterial e pressão central

A rigidez arterial, mensurada através da VOP carótido-femoral VOP, e a pressão central foram avaliadas no seguimento, após a avaliação clínica, utilizando o equipamento automático não invasivo Complior (Complior Analyze™ PWV e Central Pressure Analysis™; Alam Medical, Saint-Quentin-Fallavier, França). Todos os procedimentos de aquisição e análise dos dados seguiram as diretrizes e artigos previamente descritos (Laurent et al., 2006; Teixeira do Amaral et al., 2022a).

2.5 Função endotelial

A função endotelial dependente do endotélio foi avaliada após a avaliação clínica no baseline (após 10 minutos de repouso) e após a avaliação de rigidez arterial/pressão central no seguimento, utilizando o método não invasivo e padronizado de DMF (Thijssen et al., 2011; Thijssen et al., 2019). Um aparelho de ultrassom (SonoSite M-Turbo™; Fujifilm Inc., Bothell, Washington, EUA) foi utilizado para avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo e o diâmetro da artéria braquial, seguindo as diretrizes (Thijssen et al., 2019, 2011). Todos os procedimentos de aquisição e análise seguiram as recomendações previamente descritas (Corretti et al., 2002).

As análises do fluxo Doppler e do diâmetro arterial em imagens de vídeo em

modo B foram realizadas com software de detecção de borda e rastreamento de parede (Brachial Analyzer for Research, Medical Imaging Applications, Coralville, Iowa, EUA). A função endotelial foi determinada pela fórmula: DMF (%) = (diâmetro de pico – diâmetro basal) / diâmetro basal × 100 (Harris et al., 2010).

2.6 Função autonômica cardíaca

A VFC foi avaliada no seguimento, após as medidas de função endotelial, utilizando monitor de peito Polar H10® (Polar Electro Oy, Kempele, Oulu, Finlândia). Os dados foram transmitidos via Bluetooth para um aplicativo móvel (© Elite HRV) e, em seguida, transferidos para computador por e-mail. A VFC foi coletada conforme diretrizes internacionais (Task Force, 1996).

A análise da VFC foi realizada com o software Kubios HRV versão 3.5 para Windows (MATLAB, University of Kuopio, Finlândia). Foram calculados índices lineares e não lineares, e os índices no domínio da frequência foram analisados por transformada de Fourier nas bandas de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF) (Task Force, 1996). A razão BF/AF foi calculada. Os índices no domínio do tempo incluíram FC média, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos RR (RMSSD) e RRtri (índice geométrico dos intervalos NN) (Task Force, 1996).

2.7 Função pulmonar e força muscular respiratória

A função pulmonar (espirometria) foi avaliada no seguimento, após as medidas de modulação autonômica cardíaca, utilizando espirômetro portátil calibrado e validado (SpiroPro®, Jaeger, Höchberg, Alemanha). A capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e o pico de fluxo expiratório (PFE) foram obtidos solicitando-se ao paciente inspiração até a capacidade pulmonar total, seguida de expiração rápida e intensa por pelo menos 6 segundos. Foram realizadas, no mínimo, três manobras, sendo considerados os maiores valores de CVF e VEF_1. Todas as manobras foram verificadas quanto aos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade (Graham et al., 2019).

Os valores absolutos de CVF e VEF_1 foram ajustados para os valores previstos segundo as Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar (Pereira, 2002). A

ventilação voluntária máxima foi calculada indiretamente pela fórmula: 37,5 × VEF_1 + 15,8 (Pereira, 2002).

A força muscular respiratória foi avaliada após a espirometria, utilizando manovacuômetro analógico (Commercial Médica™*, São Paulo-SP, Brasil). A pressão inspiratória máxima (PImáx) foi medida em escala de ± 120 cmH_2O, do volume residual até a capacidade pulmonar total. A pressão expiratória máxima (PEmáx) foi medida a partir da capacidade pulmonar total, com o paciente sendo instruído a inspirar profundamente e expirar com esforço máximo. Foram realizadas pelo menos três manobras consecutivas, com intervalo de um minuto entre elas. O valor considerado foi o maior entre as três medidas (exceto se fosse o último), e os valores previstos também foram calculados (Neder et al., 1999).

2.8 Capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada por meio da força muscular periférica, equilíbrio/agilidade e desempenho na caminhada. A força muscular de membros superiores foi medida pelo teste de preensão manual, avaliado antes da função endotelial (no início) e após a avaliação da força muscular respiratória (no seguimento), com dinamômetro hidráulico (Jamar™ hydraulic hand dynamometer; Sammons Preston, Bolingbrook, IL), conforme descrito previamente (Teixeira do Amaral et al., 2022a).

A força/potência muscular de membros inferiores foi avaliada no seguimento, após o teste de preensão manual, por meio do TSL, conforme descrito previamente (Teixeira do Amaral et al., 2022a). O equilíbrio/agilidade foi avaliado, no seguimento, após o TSL, pelo teste TUG, também conforme descrito (Teixeira do Amaral et al., 2022a).

O desempenho na caminhada foi mensurado no seguimento, após o TUG, por meio do TC6, conforme descrito previamente (Teixeira do Amaral et al., 2022a). O TC6 foi realizado em superfície plana de 30m de comprimento, seguindo as recomendações da Sociedade Respiratória Europeia/Sociedade Torácica Americana (Singh et al., 2014). A pressão arterial (Omron HEM 7200™, Omron Healthcare Inc., Dalian, China) foi medida antes, imediatamente após e 2 minutos após o término do teste. A FC (sensor Polar™ H10) e a SpO_2 (G-Tech™ Led, Accumed Produtos Médico Hospitalares Ltda., Duque de Caxias-RJ, Brasil) foi mensurada antes, a cada 2

minutos de exercício (2, 4 e 6 minutos) e no 1º minuto de recuperação. Os valores absolutos (distância total percorrida) e relativos (percentual da distância prevista) (Iwama et al., 2009) foram usados para avaliar o desempenho na caminhada. A ocorrência de dessaturação parcial de oxigênio durante o exercício foi definida como redução ≤ 4 % na SpO_2 em qualquer momento da caminhada em comparação aos níveis pré exercício.

2.9 Protocolo de telerreabilitação

O protocolo de telerreabilitação teve como objetivo auxiliar na recuperação da aptidão física após hospitalização por COVID-19. Após a alta, os pacientes foram randomizados para telerreabilitação ou acompanhamento padrão (controle). O grupo telerreabilitação participou de um programa de 4 semanas, tele-supervisionado, domiciliar, conduzido por uma fisioterapeuta treinada (AAV) via WhatsApp™. O programa incluiu triagem inicial de saúde, orientações sobre atividade pós-alta, monitoramento de sintomas e prescrição de exercícios. Os pacientes receberam fichas de exercício, orientações de carga, um vídeo com exercícios respiratórios e contatos semanais por WhatsApp™ para incentivo à adesão.

O programa de exercícios foi composto por treinamento resistido (duas vezes por semana, em dias não consecutivos), exercícios aeróbios (três vezes por semana) e exercícios respiratórios diários. Os exercícios resistidos envolveram grandes grupos musculares, incluindo sentar e levantar e rosca bíceps, com duas séries de dez repetições em nível moderado de esforço (níveis 11 a 13 da escala de PSE), com intervalos de descanso de 1–2 minutos entre as séries. Essa abordagem visou assegurar reabilitação progressiva e segura em domicílio (Borg, 1982). A escala de PSE foi utilizada devido à sua simplicidade e eficácia na autoavaliação da intensidade de esforço (Borg, 1982), especialmente durante a recuperação de doença.

Os participantes foram orientados a caminhar pelo menos três vezes por semana, com flexibilidade para aumentar a frequência e fracionar as sessões (por exemplo, 30 minutos contínuos ou blocos de 10–15 minutos). A intensidade deveria ser mantida entre 11 e 13 da PSE. Atividades práticas e de lazer foram incentivadas. Os exercícios respiratórios visavam melhorar a ventilação e a capacidade funcional, com os participantes recebendo um vídeo de cinco exercícios para realizar

diariamente, podendo adicionar sessões antes ou depois de outros exercícios. A adesão foi monitorada por meio de contatos semanais via WhatsApp™, confirmação do preenchimento dos check-list de exercícios e autorrelatos dos participantes. Métodos objetivos de monitoramento da adesão não foram viáveis durante as restrições da pandemia, o que é reconhecido como uma limitação metodológica.

Os participantes do grupo de controle receberam apenas orientações de rotina sobre atividade física geral após a alta hospitalar, sem prescrições individualizadas, orientações estruturadas, materiais ou supervisão. Qualquer atividade física realizada pelos participantes do grupo de controle ocorreu voluntariamente e não foi monitorada objetivamente, visto que adotamos uma abordagem de intenção de tratar.

2.10 Análise estatística

Os dados paramétricos foram apresentados como média ± desvio padrão ou média (intervalo de confiança [IC] de 95%), e os dados categóricos foram apresentados como contagens (percentagens). A normalidade e a homoscedasticidade foram testadas pelos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. As diferenças entre grupos em variáveis mensuradas uma única vez foram analisadas por teste *t* de Student para amostras independentes (paramétrico) e qui-quadrado (não paramétrico). Para medidas repetidas, utilizou-se ANOVA de duas vias (grupo vs. tempo) para identificar diferenças intra e entre grupos, com teste *pós-hoc* de Bonferroni para confirmação dos resultados. As análises estatísticas foram realizadas usando o IBM *Statistical Package for the Social Sciences* 19.0™ (Chicago, IL, EUA), com nível de significância de $p < 0,05$.

2.11 RESULTADOS

Cento e treze pacientes concordaram em participar do estudo. Seis desenvolveram complicações durante a internação e faleceram, e 17 foram excluídos devido a comorbidades descompensadas. Noventa pacientes foram, então, randomizados para os grupos telerreabilitação (n = 45) ou controle (n = 45). Trinta e quatro participantes recusaram participar das avaliações de seguimento (telerreabilitação; n = 20 / controle; n = 14), por motivos como medo de sair de casa

(telerreabilitação; n = 5 / controle; n = 3), questões relacionadas ao trabalho (telerreabilitação; n = 5 / controle; n = 4) ou ausência de resposta aos contatos telefônicos e/ou impossibilidade de localização (telerreabilitação; n = 10 / controle; n = 7) (Figura 1). Como resultado, 56 pacientes (telerreabilitação; n = 25 / controle; n = 31) que completaram as avaliações de baseline e seguimento foram incluídos na análise final.

Tabela 1 – Características basais dos participantes do estudo.

	Telerreabilitação	**Controle**	
Variável	**(n = 25)**	**(n = 31)**	**p**
Idade (anos)	48,5 ± 11,8	52,1 ± 12,7	0,916
Sexo [feminino (%)]	14 (56)	18 (58)	0,877
Raça (branca/preta/parda/indígena)	16/6/2/1	23/5/3/0	0,588
IMC (kg/m²)	33,1 ± 5,4	31,8 ± 6,6	0,168
Tabagismo (nunca/atual/ex-tabagista)	15/3/6	25/2/4	0,321
Comorbidades [n (%)]	17 (68)	20 (65)	0,784
Hipertensão [n (%)]	12 (48)	13 (42)	0,650
Diabetes [n (%)]	6 (24)	2 (6)	0,062
Doença cardiovascular [n (%)]	1 (4)	2 (6)	0,685
Obesidade [n (%)]	18 (72)	17 (55)	0,187
Dislipidemia [n (%)]	1 (4)	3 (10)	0,412
Doença respiratória [n (%)]	1 (4)	4 (13)	0,245
Hipotireoidismo [n (%)]	2 (8)	3 (9)	0,827
Outras [n (%)]	7 (28)	5 (16)	0,282
Cirurgias prévias (não/sim)	20 (80)	21 (68)	0,303
Dias de internação hospitalar (dias)	7 ± 5	6 ± 4	0,222
Evento adverso [n (%)]	3 (12)	2 (6)	0,469
Admissão em UTI [n (%)]	3 (12)	2 (6)	0,469
VM invasiva [n (%)]	1 (4)	0 (0)	0,261
Evento cardiovascular [n (%)]	0 (0)	1 (3)	0,365
Evento não cardiovascular [n (%)]	0 (0)	1 (3)	0,365
Nível prévio de atividade física			
Ocupacional (pontuação)	2,6 (2,2, 3,0)	3.0 (2.7, 3.3)	0,126
Esporte (pontuação)	2.4 (2.1, 2.7)	2.3 (2.1, 2.5)	0,348
Lazer (pontuação)	2.2 (1.9, 2.5)	2,5 (2,2, 2,8)	0,063
Total (pontuação)	7,1 (6,7, 7,5)	7,7 (7,1, 8,3)	0,075
Dias após a alta hospitalar (dias)	38,4 (35,0, 41,8)	35,8 (33,1, 38,6)	0,959

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, média (intervalo de confiança de 95%) ou contagens (percentagens); IMC: índice de massa corporal; UTI: unidade de terapia intensiva; VMI: ventilação mecânica invasiva.

Participantes dos grupos telerreabilitação e controle apresentaram ao menos uma comorbidade, sendo as mais frequentes obesidade (72% *vs*. 55%; p = 0,187), hipertensão (48% *vs*. 42%; p = 0,650) e diabetes (24% *vs.* 6%; p = 0,062) (Tabela 1). As características basais não diferiram entre os grupos (Tabela 1). Observou-se alta prevalência de indivíduos com ao menos um sintoma persistente relacionado à COVID-19 no seguimento, sem diferenças entre grupos (telerreabilitação = 92%; controle = 81%; p = 0,227). Os três sintomas mais comuns foram: fadiga (16%), dispneia (11%) e cefaleia (9%). A telerreabilitação baseada em exercício foi bem tolerada, sem eventos adversos durante o seguimento.

A ANOVA de duas vias indicou diferenças intra-grupo significativas na frequência respiratória de repouso ($F_{(1,49)}$ = 39,189; p = 0,000; η^2 = 0,444; poder = 1,0) e na SpO_2 de repouso ($F_{(1, 54)}$ = 89,905; p = 0,000; η^2 = 0,625; poder = 1,0), sugerindo que ambos os grupos apresentaram melhora nesses parâmetros ventilatórios ao longo do tempo. No entanto, nenhuma diferença significativa foi indicada em quaisquer outras variáveis ventilatórias (Tabela 2). A análise *post hoc* identificou que ambos os grupos apresentaram melhorias semelhantes na frequência respiratória em repouso (telerreabilitação −6±1 rpm, IC 95% [−8,6, −3,2], p < 0,001; controle −5±1 rpm, IC 95% [−7,5, −2,8], p < 0,001) e aumento na SpO2 em repouso (telerreabilitação +2,8 ± 0,4%, IC 95% [1,7, 2,9], p < 0,001; controle +3,5 ± 1,6%, IC 95% [2,5, 4,4], p < 0,001) durante o acompanhamento (Fig. 2), sugerindo uma recuperação espontânea após a hospitalização por COVID-19.

Tabela 2 – Variáveis antropométricas, hemodinâmicas, vasculares, autonômicas e ventilatórias no baseline e/ou durante o seguimento.

Variável	**Telerreabilitação (n = 25)**		**Controle (n = 31)**	
	Pré	**Pós**	**Pré**	**Pós**
Antropometria				
Peso (kg)	91,8 (84,6, 99,0)	92,6 (84,9, 100,3)	84,9 (77,3, 92,5)	84,6 (76,6, 92,4)
IMC (kg/ m^2)	33,0 (30,8, 35,2)	33,5 (31,1, 35,8)	31,4 (28,9, 33,9)	31,6 (29,0, 34,3)
Circunferência da cintura (cm)	-	108,6 (85,0, 116,4)	-	105,2 (93,7, 109,7)

Variável	Telerreabilitação (n = 25)		Controle (n = 31)	
	Pré	**Pós**	**Pré**	**Pós**
Hemodinâmica/vascular				
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	80 (73, 86)	82 (74, 90)	79 (75, 83)	80 (75, 85)
PAS em repouso (mmHg)	124 (118, 130)	128 (119, 136)	124 (117, 130)	127 (121, 133)
PAD em repouso (mmHg)	78 (74, 82)	81 (77, 86)	74 (69, 79)	78 (73, 83)
DMF (mm)	0,23 (0,19, 0,28)	0,27 (0,22-0,32) †	0,23 (0,19-0,26)	0,28 (0,24-0,32) **
VOP (m/s)	-	8,4 (7,7, 9,1)	-	8,6 (7,9, 9,4)
PAS central (mmHg)	-	117 (111, 124)	-	119 (111, 128)
PAD central (mmHg)	-	82 (78, 86)	-	78 (74, 84)
Variabilidade da frequência cardíaca				
Frequência cardíaca média (bpm)	-	72 (67, 78)	-	71 (68, 75)
RMSSD (ms)	-	28,1 (15,4, 40,8)	-	26,7 (20,0, 33,3)
Índice RR tri (ms)	-	6,5 (5,1, 7,9)	-	6,9 (5,6, 8,2)
BF (nu)	-	54,9 (46,5, 63,4)	-	55,9 (48,2, 63,7)
AF (nu)	-	45,0 (36,6, 53,4)	-	44,0 (36,2, 51,8)
BF/AF	-	1,77 (1,10, 2,45)	-	1,92 (1,26, 2,57)
Ventilatório				
CVF (l)	-	3,7 (3,2, 4,1)	-	3,6 (3,2, 4,1)
CVF (% do previsto)	-	97,2 (89,7, 105,8)	-	101,7 (93,5, 109,8)

Variável	Telerreabilitação (n = 25)		Controle (n = 31)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
VEF_1 (l)	-	3,1 (2,7, 3,4)	-	3,0 (2,6, 3,4)
VEF1 (% previsto)	-	100,2 (91,9, 108,5)	-	103,8 (94,5, 112,9)
VEF $_1$ /CVF (%)	-	84,4 (81,0, 87,8)	-	82,1 (79,4, 84,8)
PEF (l/s)	-	6,96 (5,9, 8,2)	-	6,43 (5,5, 7,4)
PImáx ($_{cmH_2O}$)	-	70,3 (57,6, 83,1)	-	67,5 (56,9, 78,1)
PImáx (% previsto)	-	64,7 (55,1, 73,9)	-	67,5 (57,5, 77,5)
PEmáx (cmH_2O)	-	63,6 (49,9, 77,4)	-	64,8 (54,1, 75,5)
Pemáx (% previsto)	-	60,0 (48,0, 71,9)	-	63,2 (54,6, 71,9)

Os dados são apresentados como média (intervalo de confiança de 95%); CVF: capacidade vital forçada; VEF1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; PEF: pico de fluxo expiratório; PImáx: pressão inspiratória máxima; PEmáx: pressão expiratória máxima; FC: frequência cardíaca; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; DMF: dilatação mediada pelo fluxo; VOP: velocidade da onda de pulso; IMC: índice de massa corporal; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos RR; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; nu: unidades normalizadas; BF/AF: razão entre BF e AF. O asterisco indica diferença significativa em relação ao valor basal no grupo controle ($*$: p = 0,023; $**$: p = 0,001); a cruz indica tendência de aumento em relação ao valor basal no grupo de telerreabilitação († : p = 0,055).

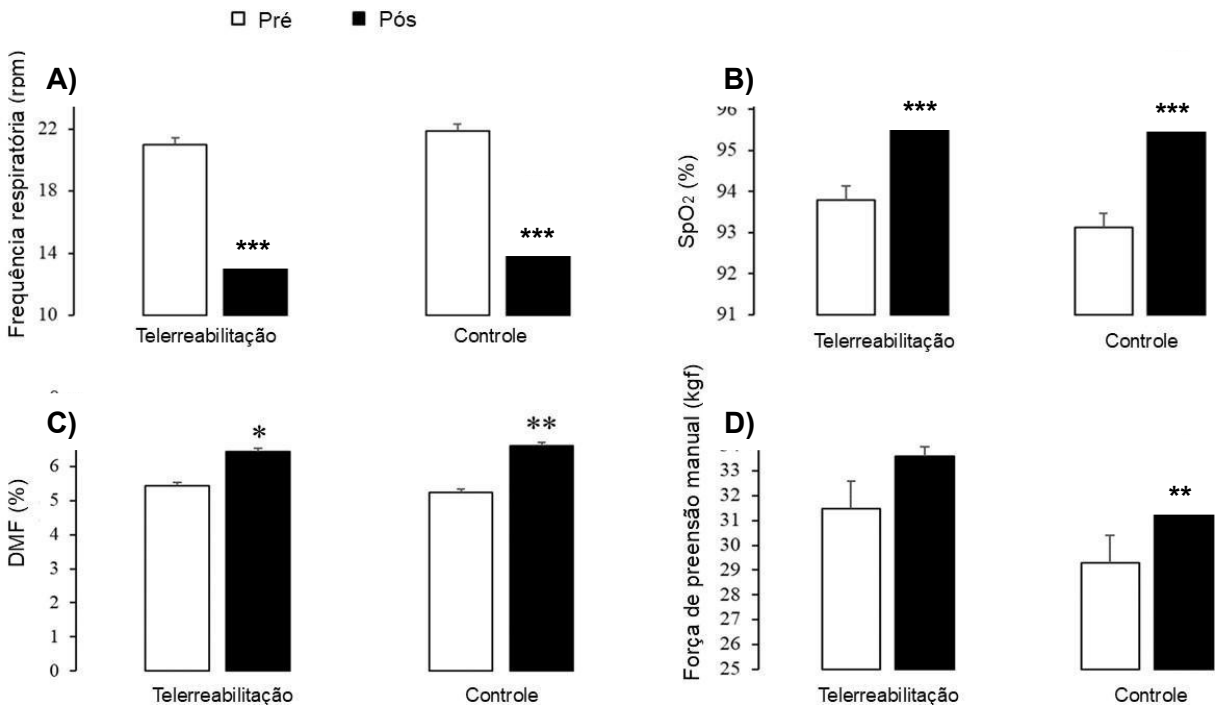
A ANOVA de duas vias também indicou diferenças intra-grupo significativas na DMF absoluta ($F_{(1, 49)}$ = 14,351; η² = 0,227; poder = 0,960) e na DMF relativa ($F_{(1, 49)}$ = 17,696; η² = 0,265; poder = 0,985), sem diferenças significativas em outras variáveis hemodinâmicas (Tabela 2). A análise *post hoc* identificou que o grupo de telerreabilitação apresentou uma tendência de aumento (+0,04 ± 0,01 mm, IC 95% [0,00, 0,07], p = 0,055) na DMF absoluta, e que o grupo controle apresentou aumento na DMF (+0,05 ± 0,01 mm, IC 95% [0,02, 0,08], p = 0,001). A análise *post hoc* também identificou aumentos relativos semelhantes na DMF em ambos os grupos durante o acompanhamento (telerreabilitação: +0,92 ± 0,36%, IC 95% [0,14, 1,68], p = 0,023; controle: +1,38 ± 0,39%, IC 95% [0,62, 2,13], p = 0,001) (Figura 2), o que também sugere uma recuperação espontânea após a hospitalização por COVID-19. Não foram encontradas diferenças significativas na variabilidade da frequência cardíaca e nas variáveis antropométricas no acompanhamento (Tabela 2).

Para as variáveis de capacidade física e funcional, a ANOVA de duas vias indicou diferenças intra-grupo significativas na força de preensão manual ($F_{(1, 54)}$ = 8,245; η² = 0,132; poder = 0,805), na razão preensão/peso corporal ($F_{(1, 54)}$ = 7,919; η² = 0,128; poder = 0,789) e na razão preensão/IMC ($F_{(1, 54)}$ = 7,172; η² = 0,117; poder = 0,749).A análise *post hoc* identificou aumentos significativos na força de preensão manual (+3,54 ± 1,10 kgf, IC 95% [1,29, 5,79], p = 0,007), na relação força de preensão/peso corporal (+0,05 ± 0,02 kgf/kg, IC 95% [0,016, 0,084], p = 0,001) e na relação força de preensão/IMC (+0,14 kgf/[kg/m²] , IC 95% [0,05, 0,23], p = 0,005) apenas no grupo controle (Figura 2 e Tabela 3). No entanto, os testes TSL, TUG e TC6 não apresentaram diferenças entre os grupos (Tabela 3). Não houve diferenças significativas na distância percorrida, frequência cardíaca, pressão arterial, SpO_2 e dessaturação entre os grupos de telerreabilitação e controle (Tabela 3).

Houve um efeito significativo do tempo, indicado pela ANOVA de duas vias com medidas repetidas, para a DMF absoluta ($F_{(1, 49)}$ = 14,351; η² = 0,227; poder = 0,960) e para a DMF relativa ($F_{(1, 49)}$ = 17,696; η² = 0,265; poder = 0,985), enquanto nenhum efeito significativo foi observado para as demais variáveis hemodinâmicas (Tabela 2). A análise *post-hoc* identificou que o grupo de telerreabilitação apresentou uma tendência de aumento (+0,04 ± 0,01 mm, IC 95% [0,00, 0,07], p = 0,055) na DMF absoluta, e que o grupo controle apresentou aumento na DMF (+0,05 ± 0,01 mm, IC 95% [0,02, 0,08], p = 0,001). A análise *post-hoc* também identificou

aumentos relativos semelhantes na DMF em ambos os grupos durante o acompanhamento (telerreabilitação: +0,92 ± 0,36%, IC 95% [0,14, 1,68], p = 0,023; controle: +1,38 ± 0,39%, IC 95% [0,62, 2,13], p = 0,001) (Figura 2), o que também sugere uma recuperação espontânea após a hospitalização por COVID-19.

Figura 2 – Frequência respiratória de repouso, saturação periférica de oxigênio, dilatação fluxo-mediada e força de preensão manual avaliadas pré e após 4 semanas de seguimento.



A) frequência respiratória de repouso; B) SpO_2 saturação periférica de oxigênio; C) DMF: dilatação fluxo-mediada; D) capacidade funcional; avaliadas no início do estudo e durante 4 semanas de acompanhamento. Os asteriscos indicam diferença significativa em relação ao início do estudo no mesmo grupo (∗: p < 0,05; ∗∗: p < 0,01; ∗∗∗: p < 0,001).

Não foram encontradas diferenças significativas na variabilidade da frequência cardíaca e nas variáveis antropométricas no acompanhamento (Tabela 2). Os testes TSL, TUG e TC6 não diferiram entre os grupos (Tabela 3). O TC6 foi completado e bem tolerado por todos os participantes (FC de exercício = 110 ± 21 bpm) e a maioria caminhou mais de 400 metros (459 ± 117,5 m). Não foram observadas diferenças significativas na distância, FC, pressão arterial, SpO_2 e dessaturação entre os grupos telerreabilitação e controle (Tabela 3).

Tabela 3. Capacidade física e funcional antes e após o seguimento.

Variável	Telerreabilitação (n = 25)		Controle (n = 31)	
	Pré	**Pós**	**Pré**	**Pós**
Força de preensão (kgf)	31,5 (26,8, 36,2)	33,2 (27,7, 38,7)	29,3 (25,3, 33,3)	32,5 (28,5, 36,5)
Força de preensão manual/peso corporal (kgf/kg)	0,35 (0,28, 0,40)	0,36 (0,30, 0,44)	0,35 (0,31, 0,39)	0,40 (0,35-0,44) *
Força de preensão manual/IMC (kgf/[kg/m^2])	0,99 (0,76, 1,18)	1,02 (0,82, 1,27)	0,96 (0,82, 1,10)	1,09 (0,92-1,26) **
TSL (s)	-	13,2 (11,5, 14,9)	-	12,9 (11,5, 14,3)
TUG (s)	-	7,1 (6,4, 7,8)	-	7,3 (6,6, 8,0)
Teste de sentar e alcançar (cm)	-	20,7 (17,2, 24,2)	-	22,0 (18,3, 25,7)
TC6				
Distância (m)	-	442 (394, 490)	-	476 (432, 520)
Distância relativa (% do previsto)	-	79 (71, 87)	-	86 (79, 93)
Frequência cardíaca (bpm)				
Pré	-	84 (78, 90)	-	85 (80-90)
Exercício	-	112 (105, 119)	-	108 (99, 117)
Recuperação	-	94 (87, 101)	-	95 (89, 101)
Pressão arterial sistólica (mmHg)				
Pré	-	125 (119, 131)	-	125 (119, 131)
Pós	-	151 (140, 162)	-	146 (136, 156)
Recuperação	-	137 (129, 145)	-	130 (123, 137)
Pressão arterial diastólica (mmHg)				
Pré	-	82 (78, 86)	-	80 (74, 86)
Pós	-	92 (85, 99)	-	86 (81, 91)
Recuperação	-	92 (86, 98)	-	88 (83, 93)

Variável	Telerreabilitação (n = 25)		Controle (n = 31)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
SpO2 (%)				
Pré	-	97,0 (96,3, 97,7)	-	96,7 (96,3, 97,1)
Exercício	-	94,7 (93,3, 96,1)	-	94,6 (93,8, 95,4)
Recuperação	-	96,6 (95,5, 97,7)	-	96,5 (95,9, 97,1)
Dessaturação de SpO_2 [n (%)]	-	8 (32)	-	8 (26)

Os dados são apresentados como média (intervalo de confiança de 95%) ou frequências (porcentagem); IMC: índice de massa corporal; TSL: teste de sentar e levantar cinco vezes; SpO_2 : saturação de oxigênio no pulso; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; TUG: teste de levantar e andar cronometrado. O asterisco indica diferença significativa em relação ao valor basal no mesmo grupo (*: p = 0,001; **: p = 0,005).

Os testes TSL, TUG e TC6 não diferiram entre os grupos (Tabela 3). O TC6 foi completado e bem tolerado por todos os participantes (FC de exercício = 110 ± 21 bpm) e a maioria caminhou mais de 400 metros (459 ± 117,5 m). Não foram observadas diferenças significativas na distância, FC, pressão arterial, SpO_2 e dessaturação entre os grupos telerreabilitação e controle (Tabela 3).

2.12 DISCUSSÃO

O estudo mostrou que um programa de telerreabilitação de quatro semanas, baseado em exercícios fisioterapêuticos e de resistência não proporcionou benefícios adicionais para a recuperação da capacidade cardiorrespiratória e funcional em pacientes pós-COVID-19, quando comparado ao acompanhamento padrão. Este é o primeiro estudo a avaliar o impacto de curto prazo de tal programa sobre esses desfechos em indivíduos hospitalizados pela COVID-19.

Os achados não demonstraram diferenças significativas entre os grupos em rigidez arterial (VOP) e função autonômica (VFC) durante o seguimento. No entanto, ambos os grupos apresentaram melhoras semelhantes na função endotelial (DMF). Essa melhora pós-COVID-19 na DMF provavelmente decorre de redução do processo inflamatório, que parece ocorrer de forma independente dos efeitos de programas de

reabilitação baseados em exercício em seguimentos de curto prazo (Jannasz et al., 2023). Contudo, ambos os grupos apresentaram melhorias substanciais na DMF em relação ao valor basal, com um efeito principal significativo do tempo, mas sem diferenças entre os grupos, sugerindo que a recuperação espontânea após a hospitalização por COVID-19 contribuiu substancialmente para as melhorias. O aumento semelhante na DMF relativa observada nos grupos de telerreabilitação (~0,92%) e controle (~1,38%) é clinicamente relevante, pois cada aumento de 1% na DMF relativa está associado a um risco 13% menor de futuros eventos cardiovasculares (Inaba et al., 2010).

A ausência de melhora na VFC é consistente com estudo prévio (García-Suárez et al., 2022), sugerindo que programas de telerreabilitação de curta duração podem não ser suficientes para promover alterações autonômicas significativas em indivíduos em recuperação de COVID-19.

Uma meta-análise mostrou que a infecção por COVID-19 está associada a aumento da rigidez arterial e desencadeia disfunção endotelial, inflamação, estresse oxidativo e alterações na regulação do tônus da musculatura lisa de artérias musculares (Jannasz et al., 2023). Esse estado inflamatório sistêmico pode impactar a reatividade vascular e a liberação de óxido nítrico (Jannasz et al., 2023). Embora haja melhora gradual da função vascular após a COVID-19, a DMF parece não retornar a níveis normais mesmo 12 meses após a infecção (Ikonomidis et al., 2022; Tudoran et al., 2023). Esses achados ressaltam a complexidade e a duração prolongada da recuperação cardiovascular após a COVID-19 e podem explicar, ao menos em parte, a ausência de benefícios adicionais da telerreabilitação de curto prazo sobre os parâmetros cardiovasculares. É importante observar que estudos com seguimento prolongado (por exemplo, 12 semanas) mostraram que a telerreabilitação é eficaz para melhorar a VOP após a COVID-19, com reduções médias de -1,6 m/s (Gounaridi et al., 2023) e -2,0 m/s (Teixeira do Amaral et al., 2022a). Dessa forma, períodos mais longos de telerreabilitação parecem ser necessários para promover benefícios cardiovasculares mais robustos após hospitalização por COVID-19.

O programa de telerreabilitação de quatro semanas também não adicionou benefícios à recuperação da capacidade funcional e dos parâmetros de função respiratória após a alta hospitalar. Os grupos telerreabilitação e controle apresentaram ganhos semelhantes na frequência respiratória de repouso e na SpO_2, e apenas o

grupo controle demonstrou aumentos significativos na força de preensão manual absoluta e relativa (ajustada pelo peso ou IMC). Ambos os grupos apresentaram níveis semelhantes de função pulmonar, força muscular respiratória e outros parâmetros de capacidade funcional durante o seguimento. Vale destacar que a espirometria também indicou função pulmonar normal (VEF_1/CVF e CVF > 80% do previsto) em ambos os grupos no seguimento. Embora a espirometria não tenha sido realizada antes da telerreabilitação (pré-seguimento), esses achados sugerem que na maioria dos participantes sem doenças pulmonares prévias, a recuperação da função pulmonar foi satisfatória em ambos os grupos.

Outro aspecto importante diz respeito às melhorias na frequência respiratória (redução de aproximadamente 5 rpm) e na SpO_2 (aumento absoluto de aproximadamente 3%) durante o acompanhamento são clinicamente relevantes (Betschart et al., 2021 ; Santus et al., 2020), e a ausência de diferença entre os grupos também sugere que uma recuperação espontânea provavelmente contribuiu substancialmente para essas melhorias respiratórias.

A ausência de benefícios adicionais da telerreabilitação de curto prazo sobre parâmetros ventilatórios e de capacidade funcional é consistente com estudos prévios, que relataram que cinco semanas de reabilitação pulmonar não melhoraram a capacidade funcional (Ahmed et al., 2022a) e que programas de telerreabilitação de duas a quatro semanas apresentaram limitações na melhora de parâmetros ventilatórios (Hermann et al., 2020). Nesse contexto, é plausível que a curta duração da intervenção tenha limitado a detecção de diferenças significativas em comparação ao grupo controle. Adicionalmente, o baixo volume de treinamento resistido pode ter contribuído para que a intervenção não fosse suficientemente intensa para gerar melhorias adicionais.

Outro ponto de destaque, é que, embora a intensidade do exercício tenha sido prescrita utilizando a escala de percepção subjetiva de esforço (PSE), a natureza domiciliar e supervisionada remotamente da intervenção pode ter resultado em variabilidade interindividual substancial na execução e no controle da intensidade dos exercícios, potencialmente atenuando as adaptações ao treinamento.

Ademais, sabe-se que a disfunção pulmonar e a fraqueza muscular podem persistir por 6–8 semanas em indivíduos com outras síndromes respiratórias graves, especialmente quando ocorre imobilização na fase aguda (Clemente-Suárez et al., 2022). Também foi demonstrado que quanto maior a gravidade da COVID-19, maior

o tempo necessário para recuperação do processo inflamatório (De Oliveira-Almeida et al., 2023). É possível que diferenças na gravidade da doença entre os grupos tenham influenciado o tempo de recuperação (Viana et al., 2022), embora isso não tenha sido avaliado diretamente no presente estudo.

Períodos curtos de intervenção, motivação para adesão e gravidade da doença parecem ser fatores fundamentais para o sucesso ou insucesso da reabilitação pós-COVID-19. Conforme demonstrado, um período de apenas quatro semanas de telerreabilitação não foi suficiente para adicionar benefícios à melhora da capacidade cardiorrespiratória e funcional durante a recuperação, o que é apoiado pela literatura (Ahmed et al., 2022b; De Oliveira-Almeida et al., 2023; García-Suárez et al., 2022; Hermann et al., 2020; Ikonomidis et al., 2022). Por outro lado, intervenções mais longas (≥ 12 semanas) apresentaram benefícios na capacidade cardiorrespiratória (Teixeira do Amaral et al., 2022a) e na capacidade física/funcional (Longobardi et al., 2023), sugerindo que a principal limitação do presente programa foi o curto período de intervenção.

Planos de tratamento individualizados e progressivos combinados com suporte educacional e psicossocial, também parecem cruciais para otimizar a recuperação e a qualidade de vida (Sheehy, 2020; Tamburlani et al., 2023) podendo potencializar os benefícios físicos e mentais, melhorar a adesão e os resultados gerais da reabilitação (Teixeira do Amaral et al., 2022b).

Como limitações do estudo, podemos citar a alta taxa de desistência (42 dos 90 participantes foram perdidos no seguimento). Esta é uma limitação que pode ter reduzido o poder estatístico e introduzido viés de seleção. Como os participantes foram abordados durante a hospitalização, em vez de se inscreverem voluntariamente, eles podem ter apresentado falta de motivação intrínseca para permanecer engajados após a alta, contribuindo para a alta taxa de desistência. Embora não tenham sido realizadas análises de sensibilidade, as características basais foram semelhantes entre os grupos e entre os participantes que desistiram e os que concluíram o estudo, sugerindo que o viés de seleção relacionado à desistência é limitado. No entanto, é necessária cautela ao extrapolar os resultados atuais para a prática clínica sem mais evidências. Seguimos uma abordagem pragmática de recrutamento baseada na viabilidade, em que a ausência de um cálculo *a priori* do tamanho da amostra pode limitar a confiança nos resultados negativos. Não obstante, isso se justifica pela ausência de dados prévios para uma

estimativa confiável do tamanho do efeito durante os estágios iniciais da COVID-19.

Além disso, quase todas as análises estatísticas dos desfechos vasculares, respiratórios e funcionais mostraram altos tamanhos de efeito (η^2) e poder estatístico. O monitoramento da adesão à telerreabilitação baseou-se no autorrelato e na comunicação semanal, o que também deve ser considerado uma limitação. Métodos objetivos de monitoramento da adesão (por exemplo, dispositivos vestíveis ou plataformas de rastreamento remoto sessão a sessão) fortaleceriam a confiabilidade da fidelidade da intervenção. No entanto, eles não foram viáveis durante as restrições da pandemia. Por fim, o grupo controle recebeu orientações gerais sobre atividade física na alta hospitalar, mas os níveis de atividade física não foram monitorados durante o acompanhamento, o que deve ser considerado na interpretação de nossos resultados. É importante ressaltar que a ausência de prescrições individualizadas, orientações estruturadas, materiais ou supervisão indica que qualquer atividade física realizada pelos participantes do grupo controle ocorreu voluntariamente.

2.13 CONCLUSÃO

Em síntese, o programa de telerreabilitação de 4 semanas não adicionou benefícios à recuperação da capacidade cardiorrespiratória e funcional após hospitalização por COVID-19. Ambos os grupos apresentaram melhora em parâmetros ventilatórios de repouso e na função endotelial, e apenas o grupo controle aumentou significativamente a força de preensão manual. Esses resultados destacam a necessidade de programas prolongados, individualizados e integrados, que enfatizem funcionalidade e suporte psicossocial, para uma recuperação mais efetiva após COVID-19.

REFERÊNCIAS

Ahmed, I. et al. Effectiveness of aerobic exercise training program on cardio-respiratory fitness and quality of life in patients recovered from COVID-19. **European Journal of Physiotherapy**, v. 24, p. 358–363, 2022a. Disponível em: https://doi.org/10.1080/21679169.2021.1909649

Ahmed, I. et al. Effect of pulmonary rehabilitation approaches on dyspnea, exercise capacity, fatigue, lung functions, and quality of life in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 103, p. 2051–2062, 2022b. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.06.007

Aljadah, M. et al. Clinical implications of COVID-19-related endothelial dysfunction. **JACC: Advances**, v.3, (8)101070, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101070

Betschart, M. et al. One year follow-up of physical performance and quality of life in patients surviving COVID-19: a prospective cohort study. **Swiss medical weekly**, v. 151, n. 4344, p. w30072-w30072, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.4414/SMW.2021.w30072

Borg, G. A. V. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 14, p. 377–381, 1982. Disponível em: https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012

Clemente-Suárez, V. J. et al. Physical activity and COVID-19. The basis for an efficient intervention in times of COVID-19 pandemic. **Physiology & Behavior**, v. 244, p. 113667, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113667

Corretti, M. C. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, p. 257–265, 2002. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6.

Davis, H. E. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, p. 133–146, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2.

De Oliveira-Almeida, K. et al. A systematic review on physical function, activities of daily living and health-related quality of life in COVID-19 survivors. **Chronic Illness**, v. 19, p. 279–303, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1177/17423953221089309

Faghy, M. et al. The response to the COVID-19 pandemic: With hindsight what lessons can we learn? **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 76, p.44-48, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.12.001.

García-Suárez, P. C. et al. Short-Term High-Intensity Circuit Training Does Not Modify Resting Heart Rate Variability in Adults during the COVID-19 Confinement. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, p. 7367, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijerph19127367

Gil, S. et al. Muscle strength and muscle mass as predictors of hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a prospective observational study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 12, p. 1871–1878, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jcsm.12789.

Gounaridi, M. I. et al. The role of rehabilitation in arterial function properties of convalescent COVID-19 patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, p. 2233, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm12062233

Graham, B. L. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, p. e70–e88, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST

Harris, R. A. et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation: a tutorial. **Hypertension**, v. 55, p. 1075–1085, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137737

Hermann, M. et al. Feasibility and efficacy of cardiopulmonary rehabilitation after COVID-19. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 99, p. 865–869, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001549

Heubel, A. D. et al. Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: a cross-sectional study. **Obesity**, v. 30, p. 165–171, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/oby.23311

Ikonomidis, I. et al. Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection. **European Journal of Heart Failure**, v. 24, p. 727–729, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ejhf.2451

Inaba, Y., Chen, J.A., Bergmann, S.R. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. **The international journal of cardiovascular imaging**, v. 26, n. 6, p. 631-640, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10554-010-9616-1

Iwama, A. M. et al. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, p. 1080–1085, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032

Jannasz, I. et al. The impact of COVID-19 on carotid–femoral pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 17, p. 5747, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm12175747

Laurent, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **European Heart Journal**, v. 27, p. 2588–2605, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254.

Longobardi, I. et al. Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. **British Journal of Sports Medicine**, v. 57, p. 1295-1303, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106681

Neder, J. A. et al. Reference values for lung function tests: II. maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, p. 719–727, 1999. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007

Pereira, C. A. C. Espirometria. In: **Diretrizes para testes de função pulmonar**. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, supl. 3, p. 1–82, 2002. Disponível em: https://www.jornaldepneumologia.com.br/details-supp/45

Rahmati, M. et al. Effects of physical rehabilitation interventions in COVID-19 patients following discharge from hospital: a systematic review. **Journal of Integrative Medicine**, v. 21, p. 149-158, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.joim.2023.01.003

Santus, P. et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. **Multidisciplinary respiratory medicine**, v. 15, n. 1, p. 713, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4081/mrm.2020.713

Schulz, K. F.; Altman, D. G.; Moher, D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMC Medicine**, v. 8, p. 18, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-18

Sheehy, L. M. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. **JMIR Public Health and Surveillance**, v. 6, p. 1–8, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.2196/19462

Singh, S. J. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, v. 44, p. 1447–1478, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1183/09031936.00150414

Tamburlani, M. et al. Effectiveness of respiratory rehabilitation in COVID-19's post-acute phase: a systematic review. **Healthcare**, v. 11, p.1071, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/healthcare11081071

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v. 93, p. 1043–1065, 1996. Disponível em: https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043

Teixeira do Amaral, V. et al. Cardiovascular, respiratory, and functional effects of home-based exercise training after COVID-19 hospitalization. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 54, p. 1795–1803, 2022a. Disponível em: https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002977

Teixeira do Amaral, V. et al. Home confinement during COVID-19 pandemic reduced physical activity but not health-related quality of life in previously active older women. **Educational Gerontology**, v. 48, p. 250–259, 2022b. Disponível em: https://doi.org/10.1080/03601277.2022.2042750

Thijssen, D. H. J. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, v. 300, p. H2–H12, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2010

Thijssen, D. H. J. et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **European Heart Journal**, v. 40, p. 2534–2547, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350

Tudoran, C. et al. Correspondence between aortic and arterial stiffness, and diastolic dysfunction in apparently healthy female patients with post-acute COVID-19 syndrome. **Biomedicines**, v. 11, p. 492, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biomedicines11020492

Viana, A. A. et al. Can previous levels of physical activity affect risk factors for cardiorespiratory diseases and functional capacity after COVID-19 hospitalization? A prospective cohort study. **BioMed Research International**, v. 1, p. 7854303, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2022/7854303

WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation**. **World Health Organization Technical Report Series**, n. 894, p. i–xii, 1–253, 2000. PMID: 11234459. Disponível em: https://iris.who.int/bitstreams/72fe01f6-8c54-4a64-984e-7e20f4700b44/download

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2025. Disponível em: https://covid19.who.int/

CAPÍTULO 3:

Estudo 2:
Efeitos cardiovasculares, respiratórios e funcionais do treinamento físico domiciliar após hospitalização por COVID-19

Cardiovascular, respiratory, and functional effects of home-based exercise training after COVID-19 hospitalization

Autores: Vanessa Teixeira do Amaral[1], Ariane Aparecida Viana[1], Alessandro Domingues Heubel[2], Stephanie Nogueira Linares[2], Bruno Martinelli[3], Pedro Henrique Campriguer Witzler[1], Gustavo Yudi Orikassa de Oliveira[1], Gabriel de Souza Zanini[1], Audrey Borghi Silva[2], Renata Gonçalves Mendes[2], Emmanuel Gomes Ciolac[1]

Afiliações: [1] Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Departamento de Educação Física, Laboratório de Pesquisa em Exercício Físico e Doenças Crônicas (ECDR), Bauru, Brasil. [2] Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Departamento de Fisioterapia, São Carlos, Brasil. [3] Centro Universitário Sagrado Coração (UNISAGRADO), Departamento de Fisioterapia, Bauru, Brasil.

O presente manuscrito foi disponibilizado na plataforma de pré-prints medRxiv (https://doi.org/10.1101/2022.01.24.22269745) e posteriormente, publicado no *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Fator de Impacto: 3,9
doi: 10.1249/MSS.0000000000002977

RESUMO

Introdução: O presente ensaio clínico randomizado, testou a hipótese de que o treinamento físico domiciliar telemonitorado é uma estratégia eficaz para melhorar parâmetros cardiovasculares, respiratórios e de capacidade funcional em indivíduos que foram hospitalizados devido à doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19). **Métodos:** Trinta e dois indivíduos (52 ± 10 anos; 17 mulheres), randomizados para grupos exercício (N = 12) e controle (N = 20), tiveram seus parâmetros antropométricos (peso, índice de massa corporal), hemodinâmicos (pressão arterial braquial e central), vasculares (rigidez arterial), ventilatórios (função pulmonar e força muscular respiratória) e funcionais (força de preensão manual, teste de sentar e levantar cinco vezes [TSL], teste *Timed Up and Go* [TUG] e teste de caminhada de seis minutos [TC6]) avaliados antes (30 a 45 dias após a alta hospitalar) e após 12 semanas de acompanhamento. **Resultados**: Ambos os grupos aumentaram de forma semelhante ($p < 0,001$) a capacidade vital forçada (valores absolutos e relativos [%] do previsto), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (valores absolutos e relativos [%] do previsto) e a força de preensão manual ao longo do seguimento. Entretanto, apenas o grupo exercício reduziu a velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (-2,0 ± 0,6 m/s; $p = 0,048$) e aumentou ($p < 0,05$) a saturação de oxigênio em repouso (1,9 ± 0,6%), a pressão inspiratória máxima (24,7 ± 7,1 cmH_2O), a pressão expiratória máxima (20,3 ± 5,8 cmH_2O) e a porcentagem do previsto da pressão expiratória máxima (14 ± 22%) durante o seguimento. Não foram encontradas alterações significativas em nenhuma outra variável durante o acompanhamento. **Conclusão:** Os achados sugerem que o treinamento físico domiciliar telemonitorado pode ser um potencial coadjuvante terapêutico para reabilitar indivíduos que foram hospitalizados devido à COVID-19.

Palavras-chave: Rigidez arterial; Exercício remoto domiciliar; SARS-CoV-2; Telerreabilitação; Função pulmonar.

3 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pela infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), é uma emergência de saúde pública sem precedentes, com aumento exponencial de casos que sobrecarrega os sistemas de saúde em todo o mundo (Pan et al., 2020). Embora a maioria dos casos de COVID-19 seja leve ou até assintomática, cerca de 20% dos pacientes requerem hospitalização devido a manifestações graves (Wu; McGoogan, 2020). Os efeitos de longo prazo da COVID-19 sobre os sistemas respiratório, cardiovascular e funcional ainda não são completamente conhecidos. Entretanto, mesmo sob tratamento médico adequado, a pneumonia causada pela infecção por SARS-CoV-2 pode causar lesão ao parênquima pulmonar, com dano estrutural permanente (Cascella et al., 2021). Estudos também demonstraram uma relação direta entre COVID-19 e desfechos cardiovasculares desfavoráveis, como aumento da rigidez arterial e associação entre excesso de peso e disfunção endotelial (Heubel et al., 2022; Ergül et al., 2022; Ratchford et al., 2021; WHO, 2020). Investigações iniciais mostraram que o SARS-CoV-2 é capaz de infectar células endoteliais, responsáveis pela regulação do tônus vascular, prejudicando a função vascular desses indivíduos (Varga et al., 2020; Heubel et al., 2022).

Para evitar maiores danos em longo prazo, são desejáveis intervenções que visem reabilitar e/ou promover a saúde de pacientes com COVID-19 após a alta hospitalar. O treinamento físico é uma intervenção de primeira linha, amplamente reconhecida, para prevenção e tratamento de diferentes doenças (Ciolac; Rodrigues da Silva; Vieira, 2020; Luan et al., 2019). Estudos prévios com populações não acometidas por COVID-19 também mostraram inúmeras adaptações fisiológicas induzidas pelo treinamento físico, incluindo melhorias nas alterações vasculares e respiratórias associadas à COVID-19 (Ashor et al., 2014; Maturana et al., 2021; Han; Kim; Kim, 2021; Galdino et al., 2016). Programas de exercícios domiciliares telemonitorados têm sido recomendados para promoção de saúde e reabilitação em diferentes condições durante a pandemia de COVID-19 (Werneke et al., 2021) e podem ser uma estratégia adequada para reabilitar pacientes com COVID-19 (Luan et al., 2019; Jimeno-Almazán et al., 2021). No entanto, ainda faltam ensaios clínicos randomizados que investiguem os benefícios do treinamento físico domiciliar telemonitorado em indivíduos que foram hospitalizados devido à COVID-19.

Dessa forma, nosso objetivo foi testar a hipótese de que o treinamento físico domiciliar telemonitorado é uma estratégia eficaz para melhorar parâmetros cardiovasculares, respiratórios e de capacidade funcional em indivíduos que foram hospitalizados devido à COVID-19.

3.1 MÉTODOS

3.2 Delineamento do estudo e população

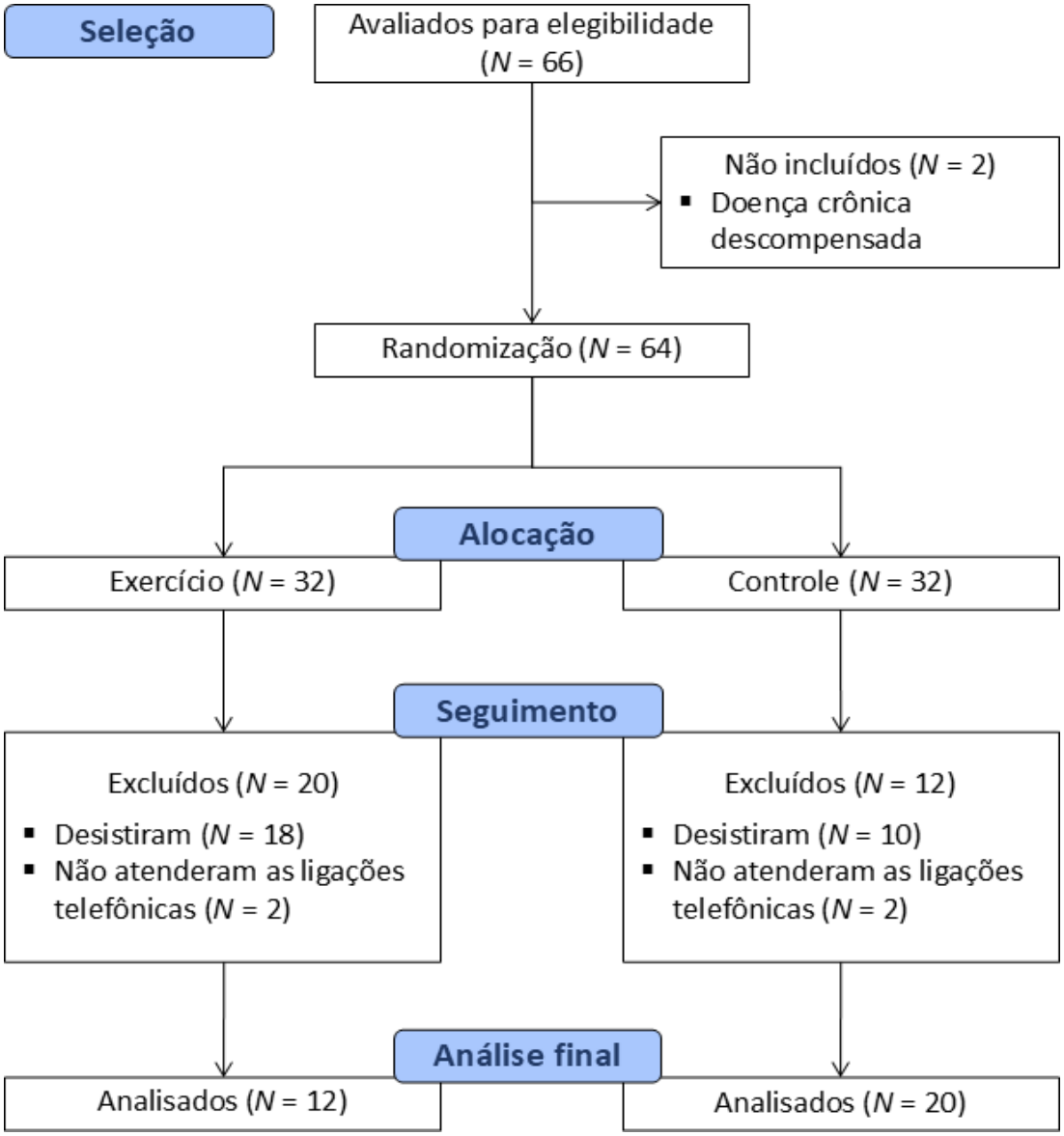
Trata-se de um ensaio clínico randomizado, unicêntrico e simples-cego (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos: RBR-9y32yy), que analisou o efeito de 12 semanas de treinamento físico domiciliar telemonitorado sobre parâmetros antropométricos, respiratórios, cardiovasculares e funcionais em indivíduos hospitalizados devido à COVID-19. Foram investigados pacientes de ambos os sexos que foram internados no Hospital Estadual de Bauru (São Paulo, Brasil). Os critérios de inclusão foram: idade ≥ 18 anos; diagnóstico de COVID-19 confirmado em laboratório por teste de reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR); ausência de contraindicações para atividade física (isto é, infarto agudo do miocárdio recente, angina instável, arritmias ou outra cardiopatia não controlada); e ausência de doenças metabólicas, pulmonares, hepáticas ou renais descompensadas. Não foram incluídas mulheres grávidas ou lactantes. Todos os voluntários que atenderam aos critérios de inclusão foram randomicamente alocados para realizar um programa de 12 semanas de treinamento físico domiciliar telemonitorado (grupo exercício) ou seguimento controle.

O estado clínico, os parâmetros antropométricos (massa corporal, estatura e índice de massa corporal [IMC]), hemodinâmicos (frequência cardíaca [FC], pressão arterial sistólica e diastólica [PA] de repouso), vasculares (velocidade de onda de pulso carótido-femoral [VOP]), ventilatórios (função pulmonar e força muscular respiratória) e capacidades física e funcional (força de preensão manual, teste de sentar e levantar [TSL], *timed up and go test* [TUG] e teste de caminhada de 6 minutos [TC6]) foram avaliados entre 30 e 45 dias após a alta hospitalar (pré/baseline) e após 12 semanas de seguimento em exercício ou controle. Indivíduos que não participaram de nenhuma avaliação de seguimento foram excluídos da análise final.

Sessenta e três indivíduos que haviam sido hospitalizados (em enfermaria) devido à COVID-19, entre julho de 2020 e fevereiro de 2021, aceitaram participar do

estudo. Dois indivíduos não foram incluídos devido a comorbidades descompensadas. Sessenta e um indivíduos foram então randomicamente alocados nos grupos exercício (N = 32) ou controle (N = 29). Vinte e sete indivíduos foram perdidos no seguimento por diferentes motivos. Assim, 32 indivíduos (exercício = 12; controle = 20) realizaram as avaliações pré e seguimento e foram incluídos na análise final (Figura 2).

Figura 3 – Fluxograma do delineamento do estudo.



O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista (Faculdade de Ciências) aprovou todos os procedimentos (CAAE:

32134720.4.1001.5398), e todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3 Avaliação clínica

Todos os indivíduos foram convidados, por ligação telefônica, a comparecer ao Laboratório Pesquisa em Exercícios Físicos e Doenças Crônicas (LEDOC) da UNESP, Campus Bauru/SP para realizar as avaliações clínicas pré (30 a 45 dias após a alta hospitalar) e de seguimento. Todas as medidas foram realizadas em sala com temperatura controlada (20–22 °C), pelo mesmo avaliador experiente, que desconhecia a alocação dos participantes nos grupos. A avaliação clínica incluiu anamnese (para obtenção de características demográficas e de saúde, sintomas persistentes e medicamentos em uso), mensuração da massa corporal e da estatura (balança antropométrica Ramuza™; Ramuza Indústria e Comércio de Balanças Ltda., Santana de Parnaíba-SP, Brasil) e avaliação dos sinais vitais. Fumantes atuais foram definidos como pacientes que fumavam no momento do estudo ou haviam cessado o tabagismo no último mês anterior ao início do estudo.

O IMC foi calculado pela fórmula: massa corporal/estatura² (kg/m²) (WHO, 2000). As medidas dos sinais vitais foram realizadas na posição sentada, após 10 minutos de repouso, e incluíram saturação periférica de oxigênio (SpO_2) (oxímetro de dedo G-Tech™ Led; Accumed Produtos Médico-Hospitalares Ltda., Duque de Caxias-RJ, Brasil), frequência respiratória, PA (Omron HEM 7200™; Omron Healthcare Inc., Dalian, China) e FC (sensor de frequência cardíaca Polar™ H10; Polar Electro Inc., Kempele, Finlândia). SpO_2 e frequência respiratória foram medidas uma única vez, enquanto PA e FC foram medidas em triplicata (a média foi considerada PA e FC de repouso), conforme previamente descrito (Ngomane et al., 2019).

3.4 Rigidez arterial e pressão central

A rigidez arterial e a pressão central foram avaliadas pré e durante o seguimento, após a avaliação clínica, utilizando equipamento automático não invasivo Complior (Complior Analyse™ PWV e Central Pressure Analysis™; Alam Medical, Saint-Quentin-Fallavier, França). Os participantes foram posicionados em decúbito dorsal, e as formas de onda de pressão das artérias carótida comum e femoral foram

registradas de forma não invasiva, utilizando um transdutor sensível à pressão. A distância entre os locais de registro (D) foi medida em linha reta com uma fita métrica flexível e inserida no software do equipamento antes da mensuração das ondas. A VOP (calculada pela fórmula VOP = D/t, na qual t representa o tempo de trânsito do pulso), o índice de aumento (AIx, razão da pressão de aumento, expressa como a diferença entre o segundo e o primeiro picos de pressão na onda de pulso) e a pressão central (avaliada diretamente a partir da onda de pressão carotídea, utilizando as pressões média e diastólica para calibrar o sinal carotídeo) foram calculados automaticamente (Laurent et al., 2006). As ondas de pressão foram registradas durante 10 a 15 ciclos cardíacos, e a média foi utilizada na análise final (Laurent et al., 2006). Todas as medidas foram realizadas por um observador experiente, cego à alocação dos participantes.

3.5 Função pulmonar e força muscular respiratória

O teste de função pulmonar (espirometria) foi realizado sem broncodilatador, utilizando um espirômetro portátil, calibrado e validado (SpiroPro®, Jaeger, Höchberg, Alemanha), com os participantes sentados em repouso. A capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e o pico de fluxo expiratório foram obtidos solicitando-se ao indivíduo uma inspiração até a capacidade pulmonar total, seguida de uma expiração rápida e intensa por pelo menos 6 segundos. Foram realizadas pelo menos três manobras, sendo considerados os maiores valores de CVF e VEF_1. Todas as manobras foram verificadas quanto aos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade (Graham et al., 2019). CVF e VEF_1 foram ajustados para valores previstos (CVF % previsto e VEF_1 % previsto), de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar (Pereira, 2002).

A força muscular respiratória foi mensurada por meio de um manovacuômetro analógico (Commercial Médica™, São Paulo-SP, Brasil), após a espirometria, com os participantes sentados em repouso. A pressão inspiratória máxima (PImáx) foi medida com escala de ± 120 cmH_2O, a partir do volume residual até a capacidade pulmonar total. A pressão expiratória máxima (PEmáx) foi avaliada a partir da capacidade pulmonar total, com o indivíduo sendo instruído a inspirar profundamente e expirar com esforço máximo. Foram realizadas pelo menos três manobras consecutivas, com intervalo de um minuto entre elas. O valor considerado foi o maior entre as três

medidas (exceto se fosse o último), e os valores previstos (PImáx % previsto e Pemáx % previsto) foram calculados (Neder et al., 1999).

3.6 Capacidade funcional

A força de preensão manual foi medida utilizando um dinamômetro hidráulico (Jamar™ hydraulic hand dynamometer; Sammons Preston, Bolingbrook, Illinois, EUA), com os indivíduos em posição sentada, cotovelo flexionado a 90° e punho em posição neutra. Três medidas foram realizadas para a mão dominante. A média foi calculada, e o maior valor foi utilizado na análise (Fess, 1981). A força e potência muscular dos membros inferiores foram aferidas pelo TSL após a avaliação da preensão manual, conforme descrito previamente (Rodrigues da Silva et al., 2017). O equilíbrio e a agilidade foram avaliados pelo teste TUG, após o TSL, conforme descrito anteriormente (Rodrigues da Silva et al., 2017).

O TC6 foi realizado em superfície plana de 30 m de comprimento, utilizando cones e fita métrica para demarcar o trajeto, seguindo as recomendações da Sociedade Respiratória Europeia/Sociedade Torácica Americana (Singh et al., 2014). A PA foi medida antes, imediatamente após e 2 minutos após o término do teste (fase de recuperação). FC e SpO_2 foram medidas antes, a cada 2 minutos de exercício (2, 4 e 6 minutos) e no 1º minuto de recuperação. A média da FC e da SpO_2 obtidas a cada 2 minutos de exercício foi considerada FC de exercício e SpO_2 de exercício, respectivamente. Valores absolutos (distância total percorrida) e relativos (porcentagem da distância prevista) (Iwama et al., 2009) foram utilizados para avaliar o desempenho na caminhada. A ocorrência de dessaturação parcial de oxigênio durante o exercício foi definida como redução ≥ 4% na SpO_2 em qualquer momento da caminhada, comparada aos níveis pré exercício.

3.7 Protocolo de treinamento físico

Os participantes do grupo exercício realizaram um protocolo de treinamento físico domiciliar telemonitorado, com duração de 12 semanas. Ao final das avaliações pré, os participantes do grupo exercício receberam instruções de um pesquisador treinado (especialista em exercício) sobre como executar com segurança o programa de exercícios em casa. O pesquisador demonstrou e orientou a execução correta de

cada exercício proposto. Durante essa sessão, os participantes foram familiarizados com cada exercício e com a escala de PSE de 6 a 20 pontos, utilizada para controle da intensidade (Borg, 1982). Quando necessário, adaptações dos exercícios foram realizadas para permitir a execução adequada e/ou atingir a intensidade desejada.

Material suplementar contendo fichas de exercícios, com ilustrações e instruções sobre como realizar cada exercício corretamente, como atingir a carga adequada (número de repetições/séries, duração, ritmo, intervalo de descanso) e como progredir a carga ao longo das semanas, foi enviado via aplicativo de celular (WhatsApp™; WhatsApp LLC, Meta Incorporation, Califórnia, EUA) imediatamente após a sessão instrucional. Um vídeo instrucional sobre a execução correta de cada exercício foi disponibilizado na plataforma YouTube, e os participantes foram orientados a assisti-lo quantas vezes julgassem necessário. Todos os participantes foram contatados individualmente, semanalmente, às sextas-feiras (por ligação telefônica ou mensagens de WhatsApp™, de acordo com a preferência do participante), para verificar a frequência de prática dos exercícios, que foi registrada em planilha. Incentivos verbais e orientações adicionais (quando necessário) também foram fornecidos durante esses contatos.

Todos os participantes foram instruídos a realizar exercícios resistidos (três vezes por semana, em dias alternados) e aeróbios (cinco vezes por semana). Também foram orientados a realizar 5 minutos de aquecimento (mobilidade articular e alongamentos) e 5 minutos de volta à calma (alongamentos e exercícios de relaxamento) antes e após cada sessão (tanto resistida quanto aeróbia). O treinamento resistido incluiu nove exercícios multi e monoarticulares (agachamento com o peso corporal, flexão de braços na parede, avanço com o peso corporal, remada unilateral, levantamento terra, elevação lateral ou desenvolvimento de ombros, flexão de cotovelos, elevação de panturrilhas e abdominal em cadeira), utilizando peso corporal e/ou faixas elásticas/garrafas plásticas (com água ou areia) como resistência. Os participantes foram orientados a realizar 1 série de 10–15 repetições na semana 1; 2 séries de 10–15 repetições nas semanas 2 e 3; 3 séries de 10–15 repetições nas semanas 4 a 6; e 3 séries de 15–20 repetições nas semanas 7 a 12. Eles foram instruídos a manter 1 minuto de descanso entre séries e exercícios e a manter a intensidade entre 14 e 17 pontos da PSE ao longo de todo o seguimento. Para o treinamento aeróbio, os participantes foram orientados a realizar caminhada e/ou ciclismo (dependendo da preferência e da disponibilidade de

equipamento) cinco vezes por semana, podendo optar por realizar parte das sessões após o treinamento resistido ou todas as sessões em dias distintos. As sessões aeróbias consistiram em 10–15 minutos na semana 1 (a depender da capacidade do participante), 20 minutos nas semanas 3 e 4, e 30 minutos nas semanas 5 a 12. A intensidade do exercício deveria ser mantida entre 11 e 13 pontos da PSE durante todo o período. Entre as semanas 3 e 12, os participantes puderam escolher entre realizar o exercício aeróbio em uma única sessão (20 ou 30 minutos contínuos) ou acumulá-lo em múltiplas sessões ao longo do dia (por exemplo, 2 sessões de 10 minutos nas semanas 3 e 4; 2 sessões de 15 minutos ou 3 sessões de 10 minutos nas semanas 5 a 12).

3.8 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), para Windows. Os testes de Shapiro-Wilk e de Levene foram utilizados para avaliar, respectivamente, a normalidade e a homoscedasticidade dos dados. Os dados foram expressos como média ± desvio padrão (dados paramétricos) ou N (%) (dados categóricos). O teste *t* de Student para amostras independentes e o teste do qui-quadrado foram utilizados para identificar diferenças entre grupos nas variáveis paramétricas e categóricas, respectivamente, no pré. A análise de variância de duas vias (ANOVA) com medidas repetidas (grupo vs. tempo) foi utilizada para indicar diferenças intra e entre grupos nas variáveis mensuradas antes e após o seguimento. O teste *pós-hoc* de Bonferroni foi utilizado para identificar as diferenças significativas apontadas pela ANOVA. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

3.9 RESULTADOS

As características dos participantes incluídos no estudo não diferiram entre os grupos no pré (Tabela 4). Setenta e cinco por cento dos participantes do grupo exercício e 85% do grupo controle apresentavam pelo menos uma comorbidade, sendo obesidade e hipertensão as mais prevalentes. O programa de exercício domiciliar telemonitorado foi bem tolerado por todos os participantes, e não foram

observados eventos adversos durante o seguimento.

A prevalência de indivíduos com pelo menos um sintoma persistente relacionado à COVID-19 não diferiu entre os grupos, tanto no pré (exercício = 83%; controle = 85%; p = 0,900) quanto no seguimento (exercício = 75%; controle = 85%; p = 0,483). No entanto, a quantidade de sintomas persistentes tendeu a reduzir no grupo exercício (pré = 2,5 ± 2,4 sintomas; seguimento = 1,6 ± 1,3 sintomas; p = 0,085), mas não no grupo controle (pré = 2,6 ± 1,5; seguimento = 2,3 ± 1,9; p = 0,464).

A ANOVA de duas vias indicou diferença intra grupo significativa na massa corporal ($F_{(1,30)}$ = 10,237; p = 0,003; η^2 = 0,254; poder = 0,872). A análise pós-hoc identificou aumento significativo da massa corporal (2,76 ± 0,62 kg) no grupo controle (pre = 89,0 ± 21,7 kg; seguimento = 90,5 ± 22,0 kg; p = 0,010), enquanto, no grupo exercício, observou-se tendência a aumento (1,87 ± 0,54 kg; pre = 89,1 ± 14,4 kg; seguimento = 90,4 ± 14,1 kg; p = 0,063).

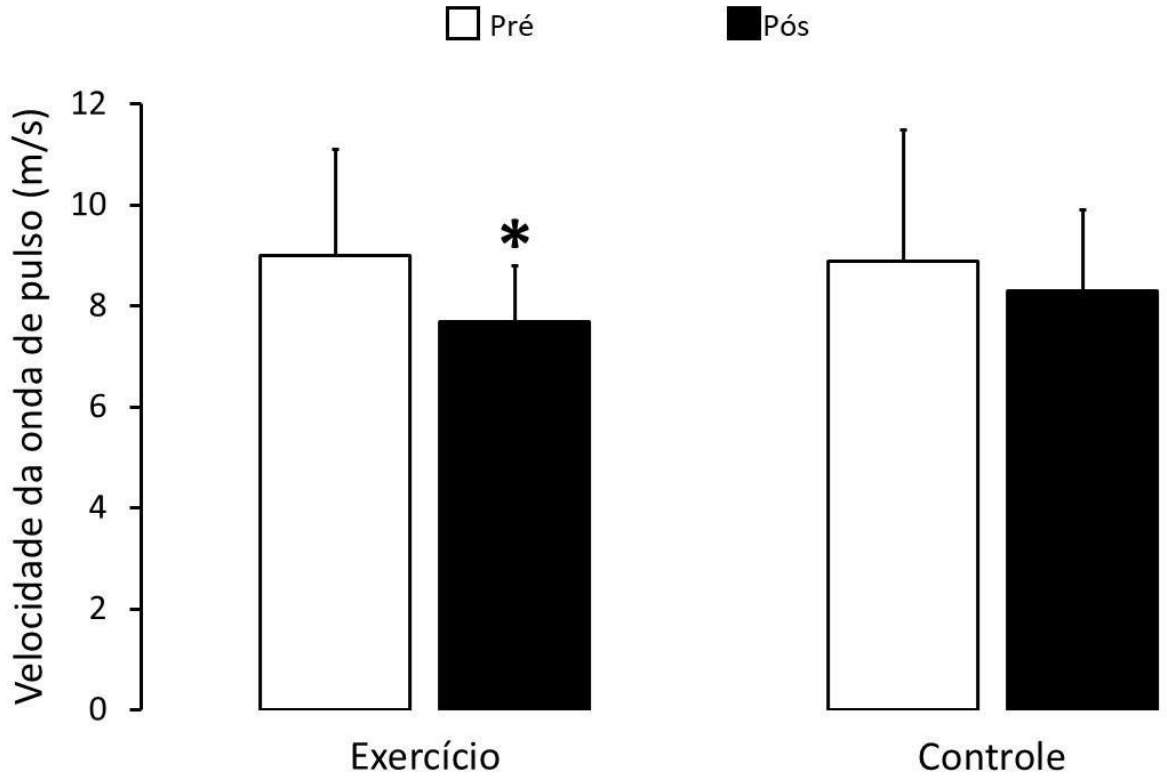
A ANOVA de duas vias também indicou interações intra e entre grupos na SpO_2 de repouso ($F_{(1,30)}$ = 5,455; p = 0,026; η^2 = 0,154; poder = 0,618) e diferença intra grupo na VOP ($F_{(1,30)}$ = 6,129; p = 0,020; η^2 = 0,180; poder = 0,666), sem diferenças significativas em outras variáveis hemodinâmicas e vasculares (Tabela 5). A análise pós-hoc identificou que o grupo exercício, mas não o grupo controle, aumentou a SpO_2 de repouso (1,9 ± 0,6%; p = 0,015) (Tabela 5) e reduziu a VOP (-2,0 ± 0,6 m/s; p = 0,043) (Figura 3) durante o seguimento.

Tabela 4 - Características dos participantes no início do estudo.

Variável	Exercício (n = 12)	Controle (n = 20)	p
Idade (anos)	51,9 ± 10,2	53,3 ± 11,6	0,506
Sexo, feminino (%)	5 (42)	12 (60)	0,314
Raça (branca/negra/mista/indígena)	7/4/1/0	13/5/1/1	0,534
IMC (kg/m²)	32,6 ± 7,4	32,2 ± 7,7	0,884
Tabagismo (nunca/atual/ex-fumante)	9/1/2	15/1/4	0,915
Comorbidades, n (%)			0,475
Hipertensão, n (%)	7 (58)	11 (55)	0,885
Diabetes, n (%)	4 (33)	2 (10)	0,063
Doença cardiovascular, n (%)	1 (8)	2 (10)	0,853
Obesidade, n (%)	8 (67)	13 (65)	0,895
Dislipidemia, n (%)	1 (8)	2 (10)	0,853
Doença respiratória, n (%)	2 (17)	2 (10)	0,592
Hipotireoidismo, n (%)	1 (8)	2 (10)	0,853
Outras, n (%)	3 (25)	3 (15)	0,501
Medicamentos			
Anti-hipertensivos, n (%)	8 (67)	11 (55)	0,506
Hipoglicemiantes, n (%)	4 (33)	2 (10)	0,063
β-bloqueadores, n (%)	1 (8)	3 (15)	0,553
Hipolipemiantes, n (%)	1 (8)	0 (0)	0,163
Broncodilatadores, n (%)	2 (17)	2 (10)	0,592
Levotiroxina, n (%)	0 (0)	1 (5)	0,329
Cirurgias prévias (não/sim)	8 (67)	16 (80)	0,377
Tempo de internação hospitalar (dias)	6,0 ± 3,8	6,5 ± 3,8	0,719
Evento adverso, n (%)	1 (8)	1 (5)	0,719
Admissão em UTI, n (%)	1 (8)	1 (5)	0,719
Ventilação mecânica invasiva, n (%)	0 (0)	1 (5)	0,329
Cardiovascular, n (%)	0 (0)	1 (5)	0,329
Não cardiovascular, n (%)	0 (0)	1 (5)	0,329
Dias após a alta hospitalar (dias)	35,6 ± 6,6	35,7 ± 5,1	0,442

IMC: índice de massa corporal; UTI: unidade de terapia intensiva.

Figura 4 – Comportamento da velocidade da onda de pulso carótido-femoral



Velocidade da onda de pulso carótido-femoral (VOP) no início do estudo e durante acompanhamento. O asterisco indica diferença significativa em relação ao valor inicial no mesmo grupo (*p = 0,043).

Tabela 5 – Variáveis respiratórias, hemodinâmicas e vasculares em repouso no início do estudo e durante o acompanhamento.

Variável	Exercício Pré (n = 12)	Exercício Pós (n = 12)	Controle Pré (n = 20)	Controle Pós (n = 20)
Frequência respiratória (rpm)	14 ± 4	15 ± 3	16 ± 5	18 ± 3
SpO_2 (%)	96,0 ± 1,0	97,0 ± 1,6*	96,7 ± 1,1	96,6 ± 1,1
FC (bpm)	83 ± 13	80 ± 13	76 ± 14	77 ± 13
Pressão arterial braquial				
Sistólica (mmHg)	129 ± 24	126 ± 16	126 ± 22	125 ± 20
Diastólica (mmHg)	83 ± 10	80 ± 8	77 ± 13	75 ± 9
Índice de aumentação (%)	115,1 ± 18,1	82,8 ± 13,9	115,4 ± 14,5	84,6 ± 17,2
Pressão arterial central				
Sistólica (mmHg)	121 ± 22	118 ± 21	115 ± 20	113 ± 17
Diastólica (mmHg)	84 ± 11	82 ± 9	77 ± 13	75 ± 10
Pressão de pulso (mmHg)	96 ± 14	89 ± 11	84 ± 15	80 ± 13
Razão da pressão de pulso (%)	1,26 ± 0,26	1,29 ± 0,21	1,32 ± 0,19	1,27 ± 0,21
Pressão de aumentação (mmHg)	7,4 ± 6,6	4,2 ± 3,7	6,0 ± 5,2	6,1 ± 4,4

Dados apresentados como média ± desvio padrão. SpO_2: saturação periférica de oxigênio; FC: frequência cardíaca. Asterisco indica diferença significativa em relação ao pré no mesmo grupo ($p < 0,05$).

Além disso, a ANOVA de duas vias indicou diferenças intra grupo em CVF ($F_{(1,30)} = 33,727$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,529$; poder = 1,0), CVF % previsto ($F_{(1,30)} = 36,111$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,546$; poder = 1,0), VEF_1 ($F_{(1,30)} = 28,673$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,489$; poder = 0,999), VEF_1 % previsto ($F_{(1,30)} = 31,416$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,512$; poder = 1,0), pico de fluxo expiratório ($F_{(1,30)} = 5,119$; $p = 0,031$; $\eta^2 = 0,146$; poder = 0,591), PImáx ($F_{(1,30)} = 22,065$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,441$; poder = 0,995), PImáx % previsto ($F_{(1,28)} = 18,380$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,396$; poder = 0,985), PEmáx ($F_{(1,28)} = 21,810$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,438$; poder = 0,995) e PEmáx % previsto ($F_{(1,28)} = 17,684$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,387$; poder = 0,982).

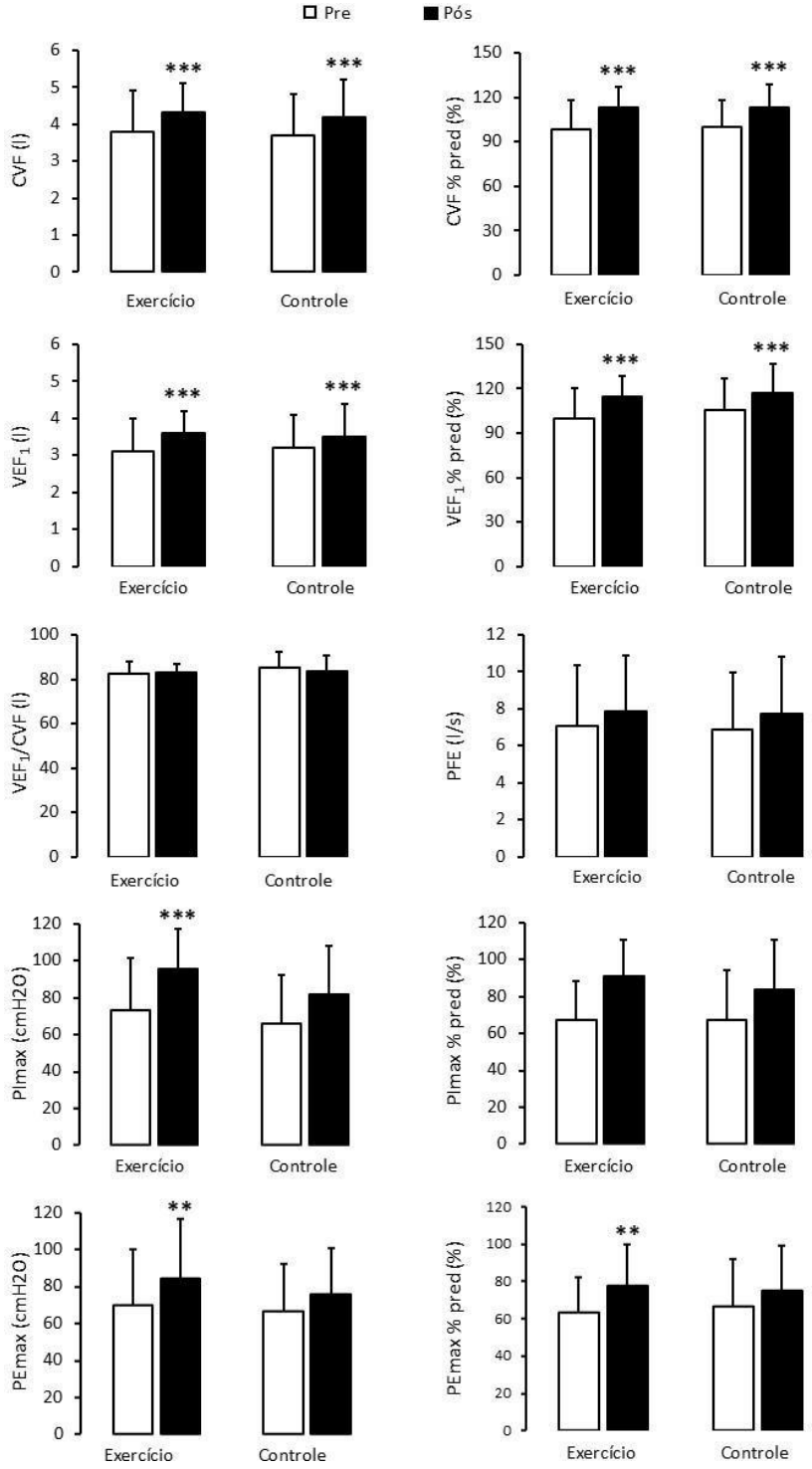
Não houve diferença significativa na razão VEF_1/CVF. A análise pós-hoc identificou que ambos os grupos aumentaram ($p < 0,001$) CVF (exercício: 0,43 ± 0,12l; controle: 0,48 ± 0,11l), CVF % previsto (exercício: 14 ± 12%; controle: 12 ± 12%), VEF_1

(exercício: 0,46 ± 0,13l; controle: 0,36 ± 0,08l) e VEF_1 % previsto (exercício: 15 ± 15%; controle: 11 ± 12%) durante o seguimento (Figura 3). Entretanto, apenas o grupo exercício aumentou PImáx (24,7 ± 7,1 cmH_2O; $p < 0,001$), PEmáx (20,3 ± 5,8 cmH_2O; $p = 0,021$) e PEmáx % previsto (14,3 ± 22,6%; $p = 0,042$) (Figura 5). Não foram observadas diferenças significativas no pico de fluxo expiratório e em PImáx % previsto.

Em relação às variáveis funcionais, a ANOVA de duas vias indicou diferença intra grupo na força de preensão manual ($F_{(1,30)} = 341,901$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,349$; poder = 0,972) e no TSL ($F_{(1,30)} = 4,465$; $p = 0,043$; $\eta^2 = 0,130$; poder = 0,534), bem como na SpO_2 nas fases pré ($F_{(1,29)} = 8,088$; $p = 0,008$; $\eta^2 = 0,218$; poder = 0,785) e de exercício ($F_{(1,29)} = 35,048$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,547$; poder = 1,0) do TC6. A ANOVA também apontou diferenças significativas entre grupos no TUG ($F_{(1,30)} = 4,817$; $p = 0,036$; $\eta^2 = 0,138$; poder = 0,565) e na FC durante as fases de exercício ($F_{(1,30)} = 9,415$; $p = 0,005$; $\eta^2 = 0,245$; poder = 0,843) e recuperação ($F_{(1,29)} = 5,001$; $p = 0,033$; $\eta^2 = 0,147$; poder = 0,580) do TC6.

Nenhuma diferença significativa foi observada nas demais variáveis do TC6 (Tabela 6). A análise pós-hoc identificou que ambos os grupos aumentaram ($p < 0,05$) a força de preensão manual (exercício: 4,5 ± 1,3 kgf; controle: 4,6 ± 1,0 kgf) e a SpO_2 na fase de exercício do TC6, enquanto o aumento da SpO_2 pré-TC6 ($p = 0,018$) foi observado apenas no grupo exercício (Tabela 6). A análise pós-hoc também identificou que as FC nas fases de exercício e recuperação do TC6 foram maiores ($p < 0,05$) no grupo exercício em comparação ao grupo controle (tanto no pré quanto no seguimento). Não foram identificadas diferenças significativas no TSL ao longo do seguimento, tampouco diferenças entre grupos no TUG (Tabela 6).

Figura 5 - Função pulmonar e força muscular respiratória no início do estudo e durante o acompanhamento.



CVF: capacidade vital forçada; CVF % previsto: porcentagem da capacidade vital forçada prevista; VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF_1 % previsto: porcentagem do volume expiratório forçado no primeiro segundo previsto; PImáx: pressão inspiratória máxima; PImáx % previsto: porcentagem da pressão inspiratória máxima prevista; PEmáx: pressão expiratória máxima; PEmáx % previsto: porcentagem da pressão expiratória máxima prevista. O asterisco indica diferença significativa em relação ao pré no mesmo grupo (**p < 0,01; ***p < 0,001).

Tabela 6 – Capacidade funcional no início e durante o seguimento.

Variável	Exercício (n = 12)		Controle (n = 20)	
	Pré	**Pós**	**Pré**	**Pós**
Força de preensão manual kgf)	37,5 ± 11,2	40,8 ± 12,0*	31,2 ± 11,0	35,1 ± 10,3**
FTSTS (s)	12,7 ± 4,5	11,2 ± 2,8	13,9 ± 3,5	12,3 ± 2,4
TUG (s)	6,6 ± 1,7	6,3 ± 1,4	7,6 ± 1,3	7,2 ± 1,1
Distância no TC6 (m)	522 ± 107	543 ± 115	472 ± 98	490 ± 76
Distância relativa no TC6 % do previsto)	92,2 ± 14,3	96,0 ± 16,4	85,7 ± 16,7	89,1 ± 13,5
Frequência cardíaca no TC6				
Pré (bpm)	84 ± 12	82 ± 10	78 ± 14	78 ± 14
Exercício (bpm)	118 ± 18	118 ± 19	100 ± 14††	106 ± 14†
Recuperação (bpm)	90 ± 14	89 ± 14	81 ± 12†	79 ± 12†
Pressão arterial sistólica no TC6				
Pré (mmHg)	129 ± 24	126 ± 16	123 ± 17	125 ± 20
Exercício (mmHg)	151 ± 24	158 ± 17	147 ± 29	151 ± 25
Recuperação (mmHg)	134 ± 20	135 ± 17	137 ± 25	134 ± 18
Pressão arterial diastólica no TC6				
Pré (mmHg)	83 ± 10	82 ± 8	76 ± 13	74 ± 10
Exercício (mmHg)	90 ± 14	93 ± 11	87 ± 18	88 ± 16
Recuperação (mmHg)	90 ± 14	93 ± 14	87 ± 15	88 ± 15
SpO_2 no TC6				
Pré (%)	96,7 ± 1,1	97,6 ± 1,1**	97,2 ± 1,1	97,5 ± 1,2
Exercício (%)	95,0 ± 1,5	96,4 ± 0,8**	95,2 ± 1,5	96,3 ± 1,0***
Recuperação (%)	96 ± 2	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1

Dados apresentados como média ± DP. Asterisco (*) indica diferença significativa em relação ao início no mesmo grupo. Adaga (†) indica diferenças significativas em relação ao grupo exercício no mesmo momento. **p < 0,05. **p < 0,01. ***p < 0,001. †p < 0,05. ††p < 0,01.*

3.10 DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi que o treinamento físico domiciliar telemonitorado foi eficaz em reduzir a VOP em indivíduos em recuperação de hospitalização por COVID-19. Além disso, embora CVF, CVF % previsto, VEF_1 e VEF_1 % previsto tenham aumentado de forma semelhante em ambos os grupos, PImáx, PEmáx, PEmáx % previsto e SpO_2 de repouso aumentaram apenas no grupo exercício. Este parece ser o primeiro ensaio clínico randomizado a investigar o efeito de um programa de treinamento físico de curto prazo (12 semanas) sobre parâmetros cardiovasculares, respiratórios e de capacidade funcional em indivíduos em recuperação de hospitalização por COVID-19.

O conhecimento atual sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à disfunção vascular após infecção por SARS-CoV-2 ainda é limitado (Jud; Kessler; Brodmann, 2021). A VOP é uma medida vascular importante, considerada preditora de eventos cardiovasculares e capaz de melhorar a reclassificação de risco em indivíduos com risco cardiovascular intermediário (Boutouyrie; Bruno, 2019). Um aumento de 1 m/s na VOP está associado a um aumento de 14% no risco de eventos cardiovasculares e de 15% no risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas (Vlachopoulos; Aznaouridis; Stefanadis, 2010). Estudos prévios mostraram VOP aumentada em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 em comparação a grupos controle (Ratchford et al., 2021; Schnaubelt et al., 2021). A redução de 2,0 ± 0,6 m/s na VOP observada no grupo exercício e a ausência de mudança significativa no grupo controle sugerem que o treinamento físico domiciliar telemonitorado é eficaz em melhorar a rigidez arterial em sobreviventes de hospitalização por COVID-19, o que pode impactar positivamente o prognóstico cardiovascular e a mortalidade em longo prazo (Boutouyrie; Bruno, 2019; Vlachopoulos; Aznaouridis; Stefanadis, 2010).

Revisões sistemáticas que avaliaram o efeito de programas presenciais de exercício físico sobre a rigidez arterial relataram redução média de apenas 0,6 m/s na VOP após programas de aproximadamente 12 semanas (Ashor et al., 2014; Park et al., 2020). É possível que a maior redução da VOP encontrada esteja relacionada ao processo inflamatório exacerbado causado pela COVID-19 (Vlachopoulos et al., 2005). A inflamação sistêmica deteriora a integridade vascular,induzindo hiperinflamação e liberação de citocinas, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico e, consequentemente, aumentando a rigidez

arterial (Vlachopoulos et al., 2005; Schnaubelt et al., 2021). A ativação desse processo inflamatório está associada a danos graves a órgãos-alvo, além da disrupção de células endoteliais (Varga et al., 2020; Schnaubelt et al., 2021). Em concordância, sobreviventes de COVID-19 apresentaram aumento de VOP quatro meses após a infecção, associado a marcadores de estresse oxidativo e disfunção endotelial (Lambadiari et al., 2021). Assim, é plausível que os conhecidos efeitos anti-inflamatórios do treinamento físico (Ciolac; Rodrigues da Silva; Vieira, 2020) tenham atuado sobre o processo inflamatório da COVID-19, resultando na expressiva redução de VOP observada. Sendo assim, estudos futuros que testem essa hipótese são recomendados.

As evidências atuais sobre função pulmonar após alta hospitalar por COVID-19 são, em grande parte, derivadas de estudos transversais (Torres-Castro et al., 2021), nos quais a gravidade da doença se correlacionou com redução da função pulmonar quatro meses após a infecção aguda (Anastasio et al., 2021). Neste estudo, observaram-se melhorias semelhantes em CVF e VEF_1 (valores absolutos e relativos) nos grupos exercício e controle. Considerando que os participantes tiveram uma doença que acomete o sistema respiratório (Torres-Castro et al., 2021) e que apresentavam valores dentro da faixa de normalidade após a alta hospitalar, tais achados sugerem que o processo natural de recuperação da função pulmonar ocorre independentemente da intervenção com exercício.

Estudos prévios também demonstraram níveis reduzidos de força muscular respiratória (PImáx e PEmáx) após a alta hospitalar em pacientes com COVID-19 (Anastasio et al., 2021; Mancuzo et al., 2021; Huang et al., 2020), o que é compatível com os menores níveis basais de Pimáx % previsto e PEmáx % previsto encontrados em ambos os grupos. Dessa forma, indivíduos hospitalizados por COVID-19 parecem apresentar disfunção duradoura do parênquima pulmonar, resultando em alterações nas propriedades mecânicas da caixa torácica e dos músculos respiratórios.

Por outro lado, o treinamento físico domiciliar telemonitorado foi eficaz em melhorar PImáx (24,7 ± 7,1 cmH_2O), PEmáx (20,3 ± 5,8 cmH_2O), PEmáx % previsto (14,3 ± 22,6%) e SpO_2 de repouso (1,9 ± 0,6%). A prevalência de comprometimento da força muscular inspiratória ou expiratória (valores de PImáx ou PEmáx inferiores a 80% do previsto) no grupo exercício reduziu de 8 (67%) e 9 (75%) indivíduos para 3 (25%) e 5 (42%), respectivamente. Embora valores médios de PImáx e PEmáx

(absolutos e relativos) também tenham aumentado no grupo controle, esses incrementos foram de menor magnitude e não atingiram significância estatística.

Apesar de o protocolo não ter sido direcionado especificamente ao treinamento dos músculos respiratórios, tais músculos são recrutados durante o exercício e isso provavelmente resultou em maiores aumentos das pressões respiratórias no grupo exercício em comparação ao controle. Em concordância, programas de treinamento resistido (Han; Kim; Kim, 2021) e aeróbio (Galdino et al., 2016) semelhantes mostraram-se eficazes em melhorar PImáx e PEmáx em outras populações. Em relação ao aumento da SpO_2 de repouso observado apenas no grupo exercício, é provável que tal resultado decorra de maior oferta e disponibilidade de oxigênio, consequência das melhorias na função vascular e na força respiratória induzidas pelo treinamento.

Observou-se aumento semelhante na força de preensão manual e ausência de mudanças significativas em TSL, TUG e distância percorrida no TC6 em ambos os grupos. Além disso, o aumento da SpO_2 de repouso induzido pelo exercício não se traduziu em melhora da SpO_2 durante o esforço em comparação ao grupo controle. Em estudo prévio com idosas, que avaliou o efeito de diferentes programas presenciais de exercício (com protocolos semelhantes ao utilizado), sugeriu-se que intensidades aeróbias mais elevadas ou maior volume de treinamento resistido podem ser necessários para promover aumentos em parâmetros de capacidade funcional (Teixeira do Amaral et al., 2021). Assim, estudos futuros que investiguem diferentes combinações de intensidade e volume de treinamento em indivíduos em recuperação de COVID-19 são necessários.

O tamanho amostral reduzido, composto apenas por indivíduos hospitalizados em enfermaria (não críticos), limita a generalização dos resultados para todas as pessoas em recuperação de COVID-19. Embora o poder estatístico e os tamanhos de efeito tenham sido adequados para a maioria das variáveis avaliadas, há necessidade de estudos adicionais que investiguem os efeitos do exercício em outras populações com COVID-19 (por exemplo, casos críticos e leves). A elevada taxa de abandono também é uma limitação importante. Entre os principais motivos relatados para a desistência, destacam-se falta de tempo, necessidade de trabalho em horas extras (para substituir colegas com COVID-19), cuidados com familiares e medo de sair de casa e ser reinfectado pelo SARS-CoV-2. Assim, futuros estudos e programas de exercício devem considerar estratégias específicas para superar essas barreiras.

3.11 CONCLUSÃO

Ambos os grupos aumentaram de forma semelhante a função pulmonar e a força de preensão manual durante o seguimento. No entanto, apenas o grupo exercício reduziu a velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral e aumentou a força muscular respiratória e a SpO_2. Esses achados sugerem que o treinamento físico domiciliar telemonitorado pode ser um coadjuvante terapêutico potencialmente útil para a reabilitação de indivíduos que foram hospitalizados devido à COVID-19.

REFERÊNCIAS

Anastasio, F. et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. **European Respiratory Journal**, v. 58, n. 3, p. 1–11, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1183/13993003.04015-2020

Ashor, A. W. et al. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110034

Borg, G. A. V. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 14, p. 377–381, 1982. Disponível em: https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012

Boutouyrie, P.; Bruno, R.M. The clinical significance and application of vascular stiffness measurements. **American Journal of Hypertension**, v. 32, n. 1, p. 4–11, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ajh/hpy145

Cascella, M. et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). In: **STATPEARLS**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021. p. 1–42. Bookshelf ID: NBK554776. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/

Ciolac, E. G.; Rodrigues da Silva, J. M.; Vieira, R. P. Physical exercise as an immunomodulator of chronic diseases in aging. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 17, n. 6, p. 662–672, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1123/jpah.2019-0237

Ergül, E. et al. COVID-19 disease independently predicted endothelial dysfunction measured by flow-mediated dilatation. **International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 38, n. 1, p. 25–32, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10554-021-02356-3

Fess, E. **American Society of Hand Therapists: Clinical Assessment Recommendations**. American Society of Hand Therapists, v. 1, p. 1–13, 1981. Disponível em: https://asht.org/practice/clinical-assessment-recommendations

Galdino, G. et al. Association between respiratory muscle strength and reduction of arterial blood pressure levels after aerobic training in hypertensive subjects. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 28, n. 12, p. 3421–3426, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1589/jpts.28.3421

Graham, B. L. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 8, p. e70–e88, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST

Han, J. W.; Kim, Y. M.; Kim, K. Effect of resistance exercises applying maximum expiration on the respiratory muscle strength of elderly women. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 34, n. 2, p. 307–312, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3233/BMR-181166

Heubel, A. D. et al. Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: a cross-sectional study. **Obesity**, v. 30, n. 1, p. 165–171, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/oby.23342

Huang, Y. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. **Respiratory Research**, v. 21, p. 163, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-26415/v1

Iwama, A. M. et al. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, p. 1080–1085, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032

Jimeno-Almazán, A. et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 10, p. 5329, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijerph18105329

Jud, P.; Kessler, H. H.; Brodmann, M. Case report: Changes of vascular reactivity and arterial stiffness in a patient with COVID-19 infection. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 1–4, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.671669

Lambadiari, V. et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. **European Journal of Heart Failure**, v. 23, n. 11, p. 1916–1926, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ejhf.2326

Laurent, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **European Heart Journal**, v. 27, n. 21, p. 2588–2605, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254

Luan, X. et al. Exercise as a prescription for patients with various diseases. **Journal of Sport and Health Science**, v. 8, n. 5, p. 422–441, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.04.002

Mancuzo, E. V. et al. Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 6, p. 1–9, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210162

Maturana, F. M. et al. Effectiveness of HIIE versus MICT in improving cardiometabolic risk factors in health and disease: a meta-analysis. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 53, n. 3, p. 559–573, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002506

Ngomane, A. et al. Hypotensive effect of heated water-based exercise in older individuals with hypertension. **International Journal of Sports Medicine**, v. 40, n. 4, p. 283–291, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1055/a-0828-8017

Neder, J. A. et al. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, p. 719–727, 1999. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007

Pan, A. et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 19, p. 1915–1923, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6130

Park, W. et al. Effects of moderate combined resistance-and aerobic-exercise for 12 weeks on body composition, cardiometabolic risk factors, blood pressure, arterial stiffness, and physical functions among obese older men: a pilot study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 19, p. 1–12, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijerph17197233

Pereira, C. A. C. Espirometria. In: **Diretrizes para testes de função pulmonar**. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. 3, p. 1–82, 2002. Disponível em: https://www.jornaldepneumologia.com.br/details-supp/45

Ratchford, S. M. et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, v. 320, n. 1, p. H404–H410, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00897.2020

Rodrigues da Silva, J. M. et al. Educational program promoting regular physical exercise improves functional capacity and daily living physical activity in subjects with knee osteoarthritis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 18, p. 1–8, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12891-017-1912-7

Schnaubelt, S. et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. **Journal of Internal Medicine**, v. 290, n. 2, p. 437–443, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1111/joim.13275

Singh, S. J. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 6, p. 1447–1478, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1183/09031936.00150414

Teixeira do Amaral, V. et al. Home confinement during COVID-19 pandemic reduced physical activity but not health-related quality of life in previously active older women. **Educational Gerontology,** 48(6), 250–259. https://doi.org/10.1080/03601277.2022.2031725

Teixeira do Amaral, V. et al. Short-term community-based exercise programs in low-income older women: does exercise intensity and modality matters? **Experimental Gerontology**, v. 156, p. 111591, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111591

Torres-Castro, R. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Pulmonology**, v. 27, n. 4, p. 328–337, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013

Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, v. 395, p. 1417–1418, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Vlachopoulos, C. et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. **Circulation**, v. 112, n. 14, p. 2193–2200, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535435

Vlachopoulos, C.; Aznaouridis, K.; Stefanadis, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 13, p. 1318–1327, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061

Werneke, M. W. et al. Telerehabilitation during the COVID-19 pandemic in outpatient rehabilitation settings: a descriptive study. **Physical Therapy**, v. 101, n. 7, p. 1–11, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ptj/pzab110

WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation**. **World Health Organization Technical Report Series**, n. 894, p. i–xii, 1–253, 2000. PMID: 11234459.

WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected**. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/119634b5-ecfb-4b3c-8b1a-cd4b433a932a/content

Wu, Z.; McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

CAPÍTULO 4:

Estudo 3:

Doze semanas de telerreabilitação baseada em exercício físico poderia melhorar a função autonômica cardíaca e disfunção endotelial em indivíduos hospitalizados pela COVID-19?

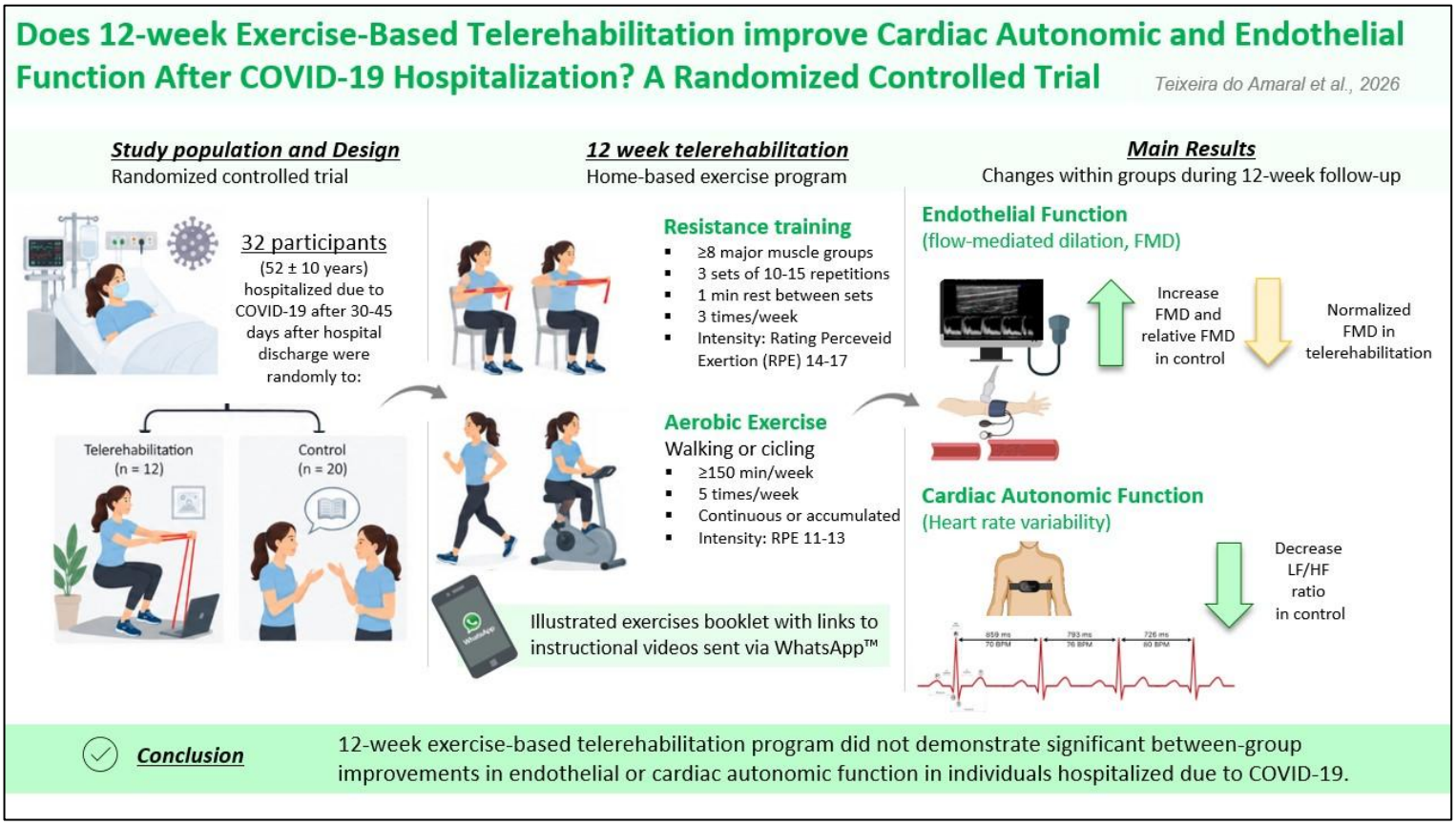
Does 12-week of Exercise-Based Telerehabilitation improve Cardiac Autonomic and Endothelial Function After COVID-19 Hospitalization? A Randomized Controlled Trial

Autores: Vanessa Teixeira do Amaral[1], Ariane Aparecida Viana[1], Alessandro Domingues Heubel[2], Stephanie Nogueira Linares[2], Bruno Martinelli[3], Audrey Borghi Silva[2], Renata Gonçalves Mendes[2], Emmanuel Gomes Ciolac[1]

Afiliações: [1] Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Departamento de Educação Física, Laboratório de Pesquisa em Exercício Físico e Doenças Crônicas (LEDOC), Bauru, Brasil. [2] Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Departamento de Fisioterapia, São Carlos, Brasil. [3] Centro Universitário Sagrado Coração (UNISAGRADO), Departamento de Fisioterapia, Bauru, Brasil.

Short-communication

4 GRAPHICAL ABSTRACT E PONTOS-CHAVE



O que há de novo?

✓ Este é o primeiro ensaio clínico randomizado a examinar um programa de 12 semanas de telerreabilitação baseada em exercícios sobre a função endotelial e autonômica em pacientes pós-COVID-19.

✓ Embora viável e seguro, o programa não melhorou os desfechos vasculares ou autonômicos, enquanto recuperação espontânea inesperada foi observada no grupo controle.

Quais são as implicações clínicas e/ou de pesquisa?

✓ A telerreabilitação de curto prazo pode não ser suficiente para direcionar adequadamente a disfunção vascular ou autonômica após hospitalização por COVID-19.

✓ Pesquisas futuras devem refinar os protocolos de exercício, incluir monitoramento objetivo da atividade física e implementar estratégias para reduzir a evasão, a fim de otimizar os desfechos clínicos.

RESUMO

Objetivo: Este ensaio clínico randomizado avaliou os efeitos de um programa de telerreabilitação de 12 semanas sobre a função endotelial e autonômica cardíaca em pacientes após hospitalização por COVID-19. **Métodos:** Trinta e dois participantes (52 ± 10 anos) que haviam sido hospitalizados por COVID-19 entre julho de 2020 e fevereiro de 2021 foram randomizados para um grupo de telerreabilitação de 12 semanas (n = 12) ou um grupo controle que recebeu cuidados habituais (n = 20). As avaliações basais foram realizadas entre 30 e 45 dias após a alta hospitalar. A função endotelial, avaliada pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial, e a função autonômica cardíaca, avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca, foram reavaliadas 12 semanas após a avaliação basal. **Resultados:** A dilatação mediada pelo fluxo absoluta (Δ = 0,08 ± 0,02 mm) e relativa (Δ = 1,93 ± 0,26%) aumentou (p ≤ 0,016) no grupo controle, e a dilatação mediada pelo fluxo normalizada diminuiu no grupo de telerreabilitação (pré: 0,07 [0,04–0,10]; pós: 0,02 [-0,03–0,03]). Para a variabilidade da frequência cardíaca, a razão baixa frequência/alta frequência diminuiu apenas no grupo controle (pré: 1,35 [0,81–2,66]; pós: 1,13 [0,55–1,83]). **Conclusão:** Contrariamente à nossa hipótese, a telerreabilitação não melhorou a dilatação mediada pelo fluxo ou os índices de variabilidade da frequência cardíaca. Curiosamente, o grupo controle apresentou melhorias espontâneas em determinados parâmetros de dilatação mediada pelo fluxo e variabilidade da frequência cardíaca.

Registro do ensaio clínico: RBR-9y32yy

Palavras-chave: saúde cardiovascular; atividade física; reabilitação; telessaúde; SARS-CoV-2

4.1 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 resultou em complicações cardiovasculares persistentes, incluindo disfunção endotelial e desequilíbrio autonômico (Aljadah et al., 2024; Heubel et al., 2022). A dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (DMF) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) são indicadores-chave da função endotelial e autonômica cardíaca, respectivamente (Kaliyaperumal et al., 2021; Thijssen et al., 2019), ambos apresentando prejuízos em indivíduos pós-COVID-19 (Heubel et al., 2022; Kaliyaperumal et al., 2021).

Embora a reabilitação baseada em exercícios seja uma abordagem bem estabelecida para melhorar a saúde cardiovascular, o acesso à reabilitação presencial permanece limitado, particularmente para pacientes pós-COVID-19 com sintomas persistentes (Aljadah et al., 2024; Mai et al., 2020). A telerreabilitação surgiu como uma excelente alternativa, mostrando potencial para recuperação funcional e cardiovascular (Teixeira do Amaral et al., 2022). Contudo, seu impacto direto sobre a função vascular e autonômica permanece incerto, destacando a necessidade de mais pesquisas para otimizar a reabilitação pós-COVID-19. Além disso, compreender os efeitos de diferentes protocolos de exercício sobre síndromes respiratórias agudas graves é essencial para aprimorar a preparação para futuras pandemias e melhorar as estratégias de reabilitação cardiovascular.

Em relação aos protocolos de intervenção, a maioria dos programas de reabilitação cardiovascular adota durações entre 6 e 12 semanas, com evidências indicando que programas de, pelo menos, 8–12 semanas são necessários para observar adaptações fisiológicas significativas em índices vasculares e autonômicos (Besnier et al., 2020). Esse período está alinhado com padrões e recomendações internacionais para populações similares submetidas à reabilitação cardíaca (Besnier et al., 2020).

Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos de um programa de telerreabilitação de 12 semanas sobre a função endotelial e autonômica cardíaca em sobreviventes de COVID-19 pós-hospitalização. Nossa hipótese foi de que a telerreabilitação melhoraria a função endotelial e autonômica cardíaca em comparação ao cuidado padrão.

4.2 MÉTODOS

4.3 População e delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos: RBR-9y32yy), que avaliou desfechos secundários de um estudo prévio, cujo delineamento e critérios de inclusão foram descritos anteriormente (Teixeira do Amaral et al., 2022). Resumidamente, adultos hospitalizados pela COVID-19 confirmada laboratorialmente entre julho de 2020 e fevereiro de 2021 eram elegíveis caso não apresentassem contraindicações à atividade física, doença metabólica, pulmonar, hepática ou renal descompensada, e não estivessem grávidas ou amamentando. Os participantes foram aleatoriamente distribuídos (razão 1:1, utilizando envelopes selados) para realizar 12 semanas de telerreabilitação ou acompanhamento controle com cuidados habituais. A DMF e a VFC foram avaliadas presencialmente entre 30 e 45 dias após a alta hospitalar (avaliação basal) e novamente 12 semanas depois (seguimento). Participantes sem avaliação de seguimento foram excluídos da análise final.

A telerreabilitação consistiu em um programa de exercícios domiciliares com intensidade controlada por meio da escala de percepção subjetiva de esforço de 6–20 (PSE) (Borg, 1982). Após a avaliação laboratorial, um pesquisador treinado (profissional de Educação Física) realizou a primeira sessão, fornecendo orientações por escrito e instruções sobre a RPE, a execução segura dos exercícios e as adaptações necessárias. Os participantes receberam uma cartilha ilustrada de exercícios contendo links para vídeos instrucionais que demonstravam cada exercício, a carga de trabalho e a progressão, enviados pelo WhatsApp™ (Ciolac; Teixeira do Amaral, 2020). Os participantes realizaram o programa de forma independente em casa, com orientação adicional por videoconferências via Google Meet™ quando solicitada ou considerada necessária. Os exercícios resistidos envolveram pelo menos oito grandes grupos musculares, realizados 3 vezes/semana em dias não consecutivos, com 3 séries de 10–15 repetições, 1 minuto de descanso e PSE de 14–17. O exercício aeróbico (caminhada/ciclismo) foi realizado 5 vezes/semana, por ≥150 min/semana, de forma contínua ou acumulada, com PSE de 11–13. A atividade física era autorrelatada semanalmente, todas as sextas-feiras, via WhatsApp™, e não era monitorada objetivamente.

Os participantes do grupo controle receberam recomendações padrão após a alta para infecções respiratórias, sem orientação estruturada de exercícios. O tipo ou a quantidade de atividade física realizada durante o seguimento não foi monitorado. Os participantes foram mantidos em seus grupos originalmente randomizados para a análise. Entretanto, como participantes sem medidas de seguimento foram excluídos e nenhuma imputação foi realizada para dados ausentes, as análises longitudinais foram conduzidas por análise de casos completos.

O cálculo prévio do tamanho amostral não foi realizado devido à inexistência, à época do delineamento do estudo, de ensaios clínicos randomizados que fornecessem estimativas confiáveis de efeito para os desfechos avaliados em sobreviventes de hospitalização por COVID-19. Assim, o número de participantes foi determinado pela viabilidade de recrutamento no período de estudo. Ainda assim, os tamanhos de efeito observados para as principais variáveis sugerem que a amostra foi suficiente para detectar mudanças clinicamente relevantes, embora estudos futuros com amostras maiores sejam necessários para confirmar esses achados.

O Comitê de Ética da Universidade Estadual Paulista (Faculdade de Ciências) aprovou todos os procedimentos (CAAE: 32134720.4.1001.5398). Todos os participantes leram uma descrição detalhada do protocolo do estudo e forneceram seu consentimento livre e esclarecido por escrito.

4.4 Mensurações

A função endotelial foi avaliada por meio da DMF, técnica padronizada e não invasiva (Thijssen et al., 2019), conforme previamente descrito (Aljadah et al., 2024; Heubel et al., 2022). Resumidamente, após 10 minutos de repouso, um manguito de pressão arterial foi colocado no antebraço direito e insuflado por cinco minutos. O diâmetro da artéria braquial e a velocidade do fluxo sanguíneo foram registrados (antes da insuflação do manguito e após o seu esvaziamento) usando um equipamento de ultrassom (SonoSite M-Turbo, FUJIFILM), e os parâmetros de DMF foram registrados (Aljadah et al., 2024; Heubel et al., 2022). A VFC foi avaliada utilizando um monitor Polar H10® (Polar Electro Oy, Kempele, Oulu, Finlândia) para registrar os intervalos R-R em um aplicativo móvel (Elite HRV). Os dados foram coletados por 10 minutos em posição supina, com os pacientes orientados a evitar

movimentos ou fala. Os índices de VFC (lineares e não lineares) foram analisados usando o software Kubios HRV versão 3.5 (MATLAB, University of Kuopio, Finlândia). No domínio do tempo, foram considerados o intervalo RR médio, a raíz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre intervalos normais (RMSSD) e o desvio-padrão dos intervalos RR normais (SDNN). No domínio da frequência, os índices foram calculados por meio da Transformada Rápida de Fourier, incluindo as componentes de baixa frequência (BF, em unidades normalizadas e ms²), alta frequência (AF, em unidades normalizadas e ms²) e a razão BF/AF (Task Force, 1996). As análises não lineares abrangeram o índice de dispersão instantânea (SD1), o índice de variabilidade de longo prazo (SD2) e a razão SD2/SD1.

4.5 Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio-padrão, enquanto as variáveis com distribuição não normal são apresentadas como mediana (25º–75º percentil). As variáveis categóricas são apresentadas como n (%). A normalidade e a homocedasticidade foram avaliadas pelos testes de Shapiro–Wilk e de Levene, respectivamente.

A ANOVA de duas vias para medidas repetidas foi utilizada para avaliar diferenças nas variáveis contínuas com distribuição normal, e testes *post hoc* de Bonferroni foram realizados quando efeitos significativos foram detectados pela ANOVA. Para variáveis com distribuição não normal, o teste U de Mann–Whitney foi utilizado para avaliar diferenças entre os grupos, e o teste de postos sinalizados de Wilcoxon foi utilizado para comparações intragrupo.

As análises estatísticas foram realizadas por análise de casos completos utilizando o SPSS 19.0™ (SPSS Inc., Chicago, IL). A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

4.6 RESULTADOS

Sessenta e quatro indivíduos que haviam sido hospitalizados (em enfermaria) devido à COVID-19 entre julho de 2020 e fevereiro de 2021 preencheram os critérios de inclusão, aceitaram participar do estudo e foram então

randomizados para os grupos telerreabilitação (n = 32) ou controle (n = 32). Entretanto, 32 indivíduos foram perdidos no seguimento (recusaram-se a participar [telerreabilitação: n = 10; controle: n = 7], por motivos particulares, como problemas de saúde [telerreabilitação: n = 6; controle: n = 2], mudança de cidade [telerreabilitação: n = 2; controle: n = 1], ou não atenderam às ligações telefônicas [telerreabilitação: n = 2; controle: n = 2]). Assim, 32 indivíduos (telerreabilitação: n = 12; controle: n = 20) realizaram as avaliações pré e de seguimento e foram incluídos na análise final.

As características basais foram, de modo geral, comparáveis entre os grupos (Tabela 7), embora a proporção de participantes com diabetes tenha sido numericamente maior no grupo de telerreabilitação do que no grupo controle (33% vs. 5%, p = 0,053).

Os indicadores de gravidade da COVID-19, incluindo tempo de internação hospitalar e admissão em unidade de terapia intensiva, não diferiram significativamente entre os grupos (Tabela 7). Nenhum participante necessitou de ventilação mecânica invasiva. O tipo e a dose dos medicamentos não foram alterados durante o seguimento em nenhum participante (Tabela 7). O programa de telerreabilitação foi bem tolerado, sem eventos adversos.

Tabela 7 – Características basais dos participantes do estudo

Variável	Telerreabilitação (*n* = 12)	Controle (*n* = 20)	p
Idade (anos)	51,9 ± 10,2	53,3 ± 11,6	0,506
Sexo [feminino (%)]	5 (42)	12 (60)	0,314
Raça (branca/negra/parda/indígena)	7/4/1/0	15/3/1/1	0,534
IMC (kg/m2)	32,6 ± 7,4	32,4 ± 7,8	0,624
Tabagismo (nunca/atual/ex-fumante)	9/1/2	15/1/4	0,915
Comorbidades [N (%)]	9 (75)	17 (85)	0,647
Hipertensão [N (%)]	5 (42)	11 (55)	0,716
Diabetes [N (%)]	4 (33)	1 (5)	0,053
Doença cardiovascular [N (%)]	0 (0)	2 (10)	0,516
Obesidade [N (%)]	8 (67)	13 (65)	0,923
Dislipidemia [N (%)]	1 (8)	2 (10)	0,876
Doença respiratória [N (%)]	1 (8)	2 (10)	0,876
Hipotireoidismo [N (%)]	0 (0)	1 (5)	1,000
Outras [N (%)]	3 (25)	4 (20)	0,740
Cirurgias prévias (Não/Sim)	8 (67)	16 (80)	0,399
Tempo de internação (dias)	6 ± 2	7 ± 5	0,117
Evento adverso [N (%)]	0 (0)	2 (10)	0,258
Internação em UTI [N (%)]	0 (0)	2 (10)	0,258
VMI [N (%)]	0 (0)	0 (0)	1,000
Cardiovascular [N (%)]	0 (0)	1 (5)	0,431
Não cardiovascular [N (%)]	0 (0)	1 (5)	0,431
Dias pós-alta hospitalar (dias)	35,6 ± 6,6	35,7 ± 5,1	0,442

IMC: índice de massa corporal; UTI: unidade de terapia intensiva; VMI: ventilação mecânica invasiva.

A ANOVA de duas vias para medidas repetidas não mostrou interação grupo × tempo estatisticamente significativa para FMD ($F_{(1, 30)}$ = 4,107; p = 0,051; η^2 = 0,114; poder = 0,502). Foram observados efeitos significativos do tempo para FMD ($F_{(1, 30)}$ = 17,275; p < 0,001; η^2 = 0,351; poder = 0,981) e FMD relativa ($F_{(1, 30)}$

= 26,801; p < 0,001; η² = 0,456; poder = 0,999). O teste pós-hoc de Bonferroni identificou que o grupo controle apresentou aumento significativo na DMF (Δ = 0,08±0,02 mm, *p* < 0,001) e na DMF relativa (Δ = 1,93 ± 0,26 %, *p* < 0,001) durante o seguimento.

O teste de Wilcoxon também indicou redução significativa do fluxo sanguíneo basal no grupo controle (Z = -3,136, *p* = 0,002, r = -0,701) e redução da DMF normalizada (Z = -2,748, p = 0,006, r = -0,793) no grupo telerreabilitação (Tabela 8).

Para os parâmetros de VFC, o teste U de Mann–Whitney identificou menor FC média no grupo controle do que no grupo telerreabilitação no basal (U = 40,000, Z = -2,397, *p* = 0,016). O teste de Wilcoxon identificou redução significativa na razão BF/AF no grupo controle durante o seguimento (Z = -2,438, *p* = 0,015, r = -0,545). Não foram encontradas diferenças significativas em nenhum outro parâmetro de VFC (Tabela 8).

Tabela 8. Parâmetros de dilatação mediada por fluxo e variabilidade da frequência cardíaca

Variável	Telerreabilitação		Controle	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Função endotelial				
Diâmetro basal da artéria (mm)	4,37 ± 0,52	4,26 ± 0,61	4,23 ± 0,66	4,24 ± 0,63
Fluxo sanguíneo basal (cm/s)	15,5 (9,5 – 21,1)	13,0 (9,0 – 17,7)	16,0 (12,3 – 26,6)	9,9 (8,4 – 15,3) **
Fluxo sanguíneo hiperêmico (cm/s)	51,4 ± 27,5	49,9 ± 13,9	56,9 ± 16,8	47,2 ± 19,2
DMF (mm)	0,29 ± 0,08	0,32 ± 0,07	0,23 ± 0,12	0,31 ± 0,10 ***
DMF relativa (%)	6,69 ± 2,07	7,81 ± 2,39	5,58 ± 2,95	7,51 ± 2,69 ***
DMF normalizada	0,07 (0,04 – 0,10)	0,02 (-0,03 – 0,03) **	0,05 (0,04 – 0,07)	0,02 (0,01 – 0,04)
Função autonômica				
Frequência cardíaca média (bpm)	74,1 (66,9 – 82,1)	68,8 (63,9 – 78,3)	65,0 (62,3 – 74,8) †	70,5 (60,4 – 75,4)
Média dos i-RR (ms)	802,8 ± 95,5	846,8 ± 91,3	889,0 ± 87,2	869,5 ± 108,3
RMSSD (ms)	17,4 (10,9 – 22,0)	20,5 (16,0 – 25,5)	20,3 (13,2 – 28,5)	19,4 (11,1 – 25,4)
SDNN (ms)	18,6 (11,9 – 0,23,0)	22,0 (19,3 – 25,4)	18,5 (13,4 – 26,2)	17,5 (12,0 – 24,7)
BF (nu)	49,3 ± 24,6	50,1 ± 17,3	60,3 ± 18,8	49,0 ± 21,5
BF (ms2)	311,7 ± 592,0	268,4 ± 344,0	234,0 ± 173,2	138,1 ± 138,6
AF (nu)	50,7 ± 24,6	49,9 ± 17,3	39,7 ± 18,8	50,9 ± 21,5
AF (ms2)	288,2 ± 478,2	319,8 ± 483,3	179,1 ± 204,4	154,0 ± 129,1
Razão BF/AF	1,25 (0,34 – 2,31)	1,02 (0,69 – 1,75)	1,35 (0,81 – 2,66)	1,13 (0,55 – 1,83) *
SD1	12,3 (7,7 – 15,6)	14,5 (11,3 – 18,0)	14,4 (9,4 – 20,2)	13,8 (7,9 – 18,0)
SD2	22,9 (15,2 – 27,4)	28,0 (22,9 – 29,1)	23,8 (16,4 – 34,3)	19,1 (14,0 – 30,7)
Razão SD2/SD1	1,86 (1,52 – 2,13)	1,72 (1,45 – 2,11)	1,63 (1,36 – 2,04)	1,61 (1,14 – 2,17)

Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil), conforme apropriado. FMD, dilatação mediada pelo fluxo; RR, intervalos R–R; RMSSD, raiz quadrada média das diferenças sucessivas; SDNN, desvio-padrão dos intervalos i-RR; BF, baixa frequência; AF, alta frequência; nu, unidades normalizadas; BF/AF, razão baixa frequência/alta frequência; SD1, desvio-padrão 1; SD2, desvio-padrão 2; SD2/SD1, razão SD2 para SD1. Os asteriscos indicam diferenças significativas em relação aos valores pré-intervenção no mesmo grupo (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$). A cruz indica uma diferença significativa entre grupos no mesmo momento (†: $p = 0,016$).

4.7 DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que o programa de telerreabilitação não melhorou os índices de DMF ou VFC. Por outro lado, o grupo controle apresentou melhorias espontâneas em alguns parâmetros de função endotelial (DMF e DMF relativa) e autonômica cardíaca (razão BF/AF). Até onde sabemos, este é o primeiro ensaio clínico randomizado a investigar os efeitos de um programa de telerreabilitação de 12 semanas sobre a função endotelial e autonômica cardíaca em indivíduos em recuperação de hospitalização por COVID-19.

Uma possível explicação para esses achados é que o grupo intervenção apresentava DMF relativa quase normal no basal (~6,69%), enquanto o grupo controle exibia função vascular comprometida (DMF relativa ~5,58%) (Heiss et al., 2023). Pacientes com maior disfunção endotelial no basal podem experimentar recuperação mais pronunciada ao longo do tempo (Heiss et al., 2023), sugerindo que as melhorias no grupo controle refletem uma recuperação natural tardia, ou a resolução progressiva da inflamação sistêmica pós-COVID, processos de reparo endotelial vascular e até maior engajamento espontâneo em atividade física ou mudanças na dieta, que podem ter contribuído para as melhorias observadas no grupo controle.

Também é importante notar que o grupo telerreabilitação apresentou aumento médio de 1,12% na DMF relativa durante o seguimento (de ~6,69% para ~7,81%). Devido ao pequeno tamanho amostral, esse aumento não pode ser descartado apenas pela ausência de significância estatística, e pode ser clinicamente relevante, uma vez que cada aumento de 1% na DMF está associado a uma redução de 9% no risco cardiovascular (Green et al., 2011).

Em relação à função autonômica, o grupo controle apresentou redução significativa na razão BF/AF, enquanto o grupo telerreabilitação apresentou redução não significativa nesse índice. Nenhum outro parâmetro de VFC se alterou durante o seguimento em ambos os grupos. Embora a razão BF/AF tenha limitações para distinguir atividade simpática de parassimpática (Billman, 2013), valores mais baixos são geralmente associados a maior tônus parassimpático (Shaffer e Ginsberg, 2017), o que sugere potencial recuperação autonômica

espontânea em pacientes pós-COVID-19.

Embora a telerreabilitação não tenha melhorado significativamente a função endotelial e autonômica, estudos prévios que avaliaram os efeitos da telerreabilitação em pacientes em recuperação de hospitalização por COVID-19 destacam benefícios em outros parâmetros relacionados à saúde, como redução da rigidez arterial (Teixeira do Amaral et al., 2022), aumento da força dos músculos respiratórios (Teixeira do Amaral et al., 2022) e melhorias na capacidade funcional e em sintomas persistentes (Longobardi et al., 2023). Esses achados indicam que a telerreabilitação ainda pode contribuir para a saúde global dessa população.

A duração da intervenção é outro fator que pode ter influenciado os resultados encontrados neste estudo. Embora o período de 12 semanas tenha sido definido no protocolo original (Teixeira do Amaral et al., 2022), a duração ideal da reabilitação baseada em exercícios para indivíduos em recuperação após COVID-19 permanece incerta. O curso temporal das adaptações vasculares e autonômicas nessa população pode diferir daquele observado na reabilitação cardíaca convencional. Portanto, períodos de intervenção mais longos podem ser necessários para determinar se a telerreabilitação baseada em exercícios mantida ao longo do tempo pode produzir melhorias significativas na função endotelial e autonômica cardíaca.

Uma limitação importante deste estudo é a ausência de avaliação objetiva da atividade física (por exemplo, acelerometria) em ambos os grupos. Enquanto o grupo intervenção participou de telerreabilitação estruturada, o grupo controle pode ter aumentado seus níveis de atividade física espontânea, potencialmente influenciando a função endotelial e autonômica. A relação entre níveis de atividade física e comprometimento vascular tem sido sugerida em estudos com outras populações (Bowden-Davies et al., 2021; Kohlbrenner et al., 2021).

Outro ponto que vale reflexão, é que o tamanho amostral final relativamente pequeno e a perda diferencial de seguimento são limitações importantes deste estudo. Embora os participantes tenham sido inicialmente randomizados na razão 1:1, a análise final incluiu 12 participantes no grupo de telerreabilitação e 20 no grupo controle, o que reduziu o poder estatístico e a precisão das comparações entre os grupos. O maior número de perdas relacionadas à saúde no grupo de telerreabilitação levanta a possibilidade de que participantes com maiores dificuldades de saúde pós-COVID-19 tenham sido menos propensos a concluir a

intervenção, embora isso não possa ser confirmado com os dados disponíveis. Portanto, a ausência de efeitos estatisticamente significativos entre os grupos não deve ser interpretada como evidência de equivalência entre as intervenções. Estudos futuros também devem considerar períodos de intervenção mais longos, além de avaliações objetivas da atividade física para compreender melhor seu papel nas adaptações cardiovasculares e autonômicas, estratégias para melhorar a adesão e minimizar perdas de seguimento, bem como, amostras maiores para fornecer estimativas mais precisas dos efeitos da telerreabilitação baseada em exercícios sobre os desfechos cardiovasculares e autonômicos após a hospitalização por COVID-19.

Apesar da ausência de efeitos estatisticamente significativos, nossos achados fornecem novos conhecimentos sobre a recuperação vascular e autonômica pós-COVID-19 e podem orientar estudos futuros que investiguem a modalidade ideal de exercício, a duração da intervenção e as estratégias de monitoramento para obter resultados terapêuticos mais eficazes com a telerreabilitação baseada em exercícios nessa população.

REFERÊNCIAS

Aljadah, M. et al. Clinical implications of COVID-19-related endotelial dysfunction. **JACC: Advances**, v. 3, n. 8, p. 101070, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101070

Besnier, F. et al. Cardiac rehabilitation during quarantine in COVID-19 pandemic: challenges for center-based programs. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 101, n. 10, p. 1835–1838, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.06.004

Billman, G. E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. **Frontiers in Physiology**, v. 4, p. 1-5, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026

Borg, G. A. V. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 14, n. 5, p. 377–381, 1982. Disponível em: https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012

Bowden-Davies, K. A. et al. Short-term physical inactivity induces endothelial dysfunction. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 1-9, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fphys.2021.659834

Ciolac, E. G.; Amaral, V. T. Protocolo de telerreabilitação pós COVID-19: programa de exercícios e orientações aos participantes. 1. ed. São Paulo: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2020. Disponível em: http://hdl.handle.net/11449/243719

Green, D. J. et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? **Hypertension**, v. 57, n. 3, p. 363–369, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167015

Heiss, C. et al. Flow-mediated dilation reference values for evaluation of endothelial function and cardiovascular health. **Cardiovascular Research**, v. 119, n. 1, p. 283–293, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cvr/cvac095

Heubel, A. D. et al. Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: a cross-sectional study. **Obesity**, v. 30, n. 2, p. 358–367, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/oby.23311

Kaliyaperumal, D. et al. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 32, n. 3, p. 247–253, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0378

Kohlbrenner, D. et al. A few more steps lead to improvements in endothelial function in severe and very severe COPD. **Respiratory Medicine**, v. 176, p. 106246, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106246

Longobardi, I. et al. Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. **British Journal of Sports Medicine**, v. 57, n. 20, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106681

Mai, F.; Del Pinto, R.; Ferri, C. COVID-19 and cardiovascular diseases. **Journal of Cardiology**, v. 76, n. 5, p. 453–458, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.07.013

Shaffer, F.; Ginsberg, J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. **Frontiers in Public Health**, v. 5, p. 1-17, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258

Task Force of the European Society of Cardiology; The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1996. Disponível em: https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043

Teixeira do Amaral, V. et al. Cardiovascular, respiratory, and functional effects of home-based exercise training after COVID-19 hospitalization. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 54, n. 11, p. 1795–1803, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002977

Thijssen, D. H. J. et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **European Heart Journal**, v. 40, n. 30, p. 2534–2547, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350

Capítulo 5:

Discussão, considerações finais e perspectivas futuras

5 DISCUSSÃO

5. 1 Síntese dos objetivos e da lacuna de pesquisa

Esta tese teve como objetivo, em uma abordagem integrada, analisar os efeitos da telerreabilitação baseada em exercício na recuperação de indivíduos hospitalizados por COVID-19, com ênfase em desfechos cardiorrespiratórios, funcionais, vasculares e autonômicos.

Apesar do rápido avanço do conhecimento sobre a fisiopatologia da COVID-19, incluindo lesão endotelial, inflamação sistêmica, aumento da rigidez arterial e sequelas cardiopulmonares (Varga et al., 2020; Libby e Lüscher, 2020; Lambadiari et al., 2021; Wang et al., 2020; Guan et al., 2020), ainda haviam importantes lacunas a serem investigadas sobre: (1) a eficácia de programas de telerreabilitação de diferentes durações na recuperação pós-hospitalização; (2) a trajetória de recuperação espontânea em comparação àquela influenciada por intervenções com exercício.

Os três estudos desta tese buscaram responder a essas questões a partir de ensaios clínicos randomizados e acompanhamento prospectivo em contexto real.

5.2 Principais achados do Estudo 1

O primeiro estudo avaliou o efeito de um programa de telerreabilitação de 4 semanas baseado em exercícios físicos e respiratórios, em pacientes em recuperação após a hospitalização pela COVID-19. O programa não proporcionou benefícios adicionais sobre a recuperação da capacidade cardiorrespiratória e funcional em comparação ao acompanhamento padrão. Na saúde vascular e modulação autonômica, não houve diferenças entre grupos na rigidez arterial, mensurada pela VOP carotídeo-femoral e na VFC, e ambos apresentaram melhora semelhante na função endotelial mensurada através da DMF.

Esses achados sugerem que, em um seguimento curto, a recuperação natural da inflamação e da disfunção endotelial pós-COVID-19 é o fator predominante na melhora da DMF, independentemente da intervenção com exercício (Jannasz et al., 2023). A ausência de melhora da VFC está em concordância com estudos que

mostraram que programas de telerreabilitação de 2–5 semanas apresentam limitações para promover alterações autonômicas ou ganhos funcionais relevantes (Hermann et al., 2020; Ahmed et al., 2022a; García-Suárez et al., 2022). Já na capacidade ventilatória, a espirometria indica que, em ambos os grupos, apesar da ausência de dados basais, a função pulmonar tende a se recuperar de forma satisfatória com o tempo, sem que um programa de quatro semanas modifique substancialmente essa trajetória. Na capacidade física e funcional, o fato de apenas o grupo controle ter aumentado significativamente a força de preensão manual reforça a ideia de que, neste estudo, fatores como a curta duração da intervenção, o baixo volume de treino resistido, a possível diferença na gravidade da doença e questões de motivação/adesão podem ter limitado o potencial da telerreabilitação.

Desta forma, o Estudo 1 indica que programas curtos e com baixa intensidade, logo após a alta, parecem não ser suficientes para superar o curso natural de recuperação em desfechos cardiorrespiratórios e funcionais, sobretudo diante da complexidade e da duração prolongada da recuperação cardiovascular pós-COVID-19 descrita na literatura (Jannasz et al., 2023; Ikonomidis et al., 2022; Tudoran et al., 2023).

5.3 Principais achados do Estudo 2

O segundo estudo testou um programa de treinamento físico domiciliar telemonitorado de 12 semanas em sobreviventes da hospitalização pela COVID-19. O principal achado foi a redução significativa e clinicamente relevante da VOP no grupo exercício, enquanto o grupo controle não apresentou alterações nesse parâmetro. Considerando que aumentos de 1 m/s na VOP estão associados ao aumento de aproximadamente 14% no risco de eventos cardiovasculares e de 15% na mortalidade cardiovascular e por todas as causas (Vlachopoulos, Aznaouridis e Stefanadis, 2010), a redução de aproximadamente 2 m/s observada sugere uma redução importante no risco de eventos cardiovasculares a médio e longo prazos (Boutouyrie e Bruno, 2019).

Essa magnitude de redução supera a relatada em meta-análises de programas presenciais de exercício em populações gerais, que descrevem quedas médias em torno de 0,6 m/s após aproximadamente 12 semanas (Ashor et al.,

2014; Park et al., 2020). Uma explicação plausível é o efeito combinado do treinamento físico sobre um sistema vascular previamente acometido por um estado de inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial exacerbados pela COVID-19 (Vlachopoulos et al., 2005; Varga et al., 2020; Schnaubelt et al., 2021; Lambadiari et al., 2021), sobre o qual os efeitos anti-inflamatórios do exercício (Ciolac, Rodrigues da Silva e Vieira, 2020) podem produzir ganhos proporcionais maiores.

Em relação à função pulmonar (capacidade vital forçada [CVF], volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF_1], valores absolutos e relativos), ambos os grupos apresentaram melhoras semelhantes, sugerindo que o processo natural de recuperação do parênquima pulmonar e da mecânica respiratória ocorre ao longo do tempo, independentemente da intervenção (Anastasio et al., 2021; Torres-Castro et al., 2021). Entretanto, apenas o grupo exercício aumentou de forma significativa a força muscular respiratória (PImáx, PEmáx, PEmáx % previsto) e a SpO_2 de repouso, com redução marcante da prevalência de comprometimento inspiratório e expiratório. Mesmo sem um protocolo específico de treinamento respiratório, o recrutamento repetido da musculatura respiratória durante o exercício aeróbio e resistido parece ter sido suficiente para promover esses ganhos, em consonância com estudos em outras populações (Galdino et al., 2016; Han, Kim e Kim, 2021).

Sendo assim, o Estudo 2 demonstra que, quando suficientemente prolongado (12 semanas) e estruturado, o treinamento físico domiciliar telemonitorado é capaz de modificar favoravelmente a rigidez arterial, fortalecer a musculatura respiratória e melhorar a oxigenação de repouso em indivíduos pós-COVID-19, configurando-se como estratégia de reabilitação com potencial impacto prognóstico.

5.4 Principais achados do Estudo 3

O terceiro estudo investigou os efeitos de 12 semanas de telerreabilitação sobre a função endotelial (DMF) e a função autonômica cardíaca (VFC) em pacientes em recuperação da hospitalização após a COVID-19. Diferentemente do observado para a VOP no Estudo 2, o programa de telerreabilitação não resultou em melhorias estatisticamente significativas da DMF ou VFC quando comparado ao

grupo controle. De forma interessante, o grupo controle apresentou recuperação espontânea em alguns parâmetros de função endotelial (DMF e DMF relativa) e redução na razão BF/AF, sugerindo melhora autonômica, enquanto o grupo intervenção apresentou um aumento não significativo, porém clinicamente relevante, de cerca de 1,12% na DMF relativa.

Levando em consideração que aumento de apenas 1% na DMF estão associados a reduções de aproximadamente 9% no risco cardiovascular (Green et al., 2011), esse aumento numérico não deve ser totalmente desconsiderado, embora o pequeno tamanho amostral e a ausência de significância estatística imponham cautela. Uma explicação plausível para a maior recuperação no grupo controle é o pior status vascular basal: o grupo intervenção iniciou o estudo com DMF relativa próxima da normalidade (~6,7%), enquanto o grupo controle apresentava maior disfunção (~5,6%), o que, segundo Heiss et al. (2023), confere maior potencial de recuperação espontânea. Além disso, a ausência de monitorização objetiva da atividade física pode ter permitido que o grupo controle aumentasse seus níveis de atividade espontânea, o que também poderia contribuir para a melhora da função endotelial e autonômica (Bowden-Davies et al., 2021; Kohlbrenner et al., 2021).

Portanto, o Estudo 3 sugere que, em pacientes com função endotelial já relativamente preservada no início, o potencial de ganho adicional com telerreabilitação é menor e pode ser ofuscado pela recuperação natural, heterogeneidade no dano vascular inicial e por mudanças comportamentais não controladas. Ainda assim, os resultados oferecem achados importantes sobre a dinâmica de recuperação da função endotelial e autonômica após a COVID-19 e apontam para a necessidade de protocolos mais focados, amostras maiores e monitorização objetiva de atividade física em estudos futuros.

5.5 Importância clínica

Os três estudos, analisados em conjunto, reforçam e refinam o entendimento atual sobre o processo da COVID-19 como uma condição sistêmica que agride consideravelmente o sistema cardiovascular e traz novidades sobre o papel do exercício na modulação dessa trajetória.

A infecção pelo SARS-CoV-2, ao promover disfunção endotelial, inflamação

sistêmica e disfunção da micro e macrocirculação (Varga et al., 2020; Libby e Lüscher, 2020; Teuwen et al., 2020; Van Eijk et al., 2021), leva a aumento de rigidez arterial, estresse oxidativo e comprometimento da vasodilatação dependente de NO (Lambadiari et al., 2021; Jannasz et al., 2023; Ikonomidis et al., 2022). Estudos mostram que a DMF pode permanecer abaixo de valores esperados mesmo 12 meses após a infecção (Ikonomidis et al., 2022; Tudoran et al., 2023), evidenciando uma recuperação lenta e incompleta em parte dos pacientes.

Nesse cenário, a prática regular de atividade física e o treinamento físico estruturado são essenciais para melhorar a função endotelial e a biodisponibilidade de óxido nítrico (Green et al., 2011; Marsh e Coombes, 2005; Thijssen et al., 2019), reduzirem a rigidez arterial (Laurent et al., 2006) e modularem positivamente o sistema imune e a inflamação de baixo grau (Nieman e Wentz, 2019; Ciolac, Rodrigues da Silva e Vieira, 2020; Scartoni et al., 2020; Jimeno-Almazán et al., 2021). Tais adaptações ajudam a explicar por que níveis mais elevados de atividade física estão associados a menor risco de hospitalização, complicações graves e morte por COVID-19 (Després, 2021; Sallis et al., 2021; Gil et al., 2021; Viana et al., 2022) e porque, no contexto desta tese, um programa mais longo de telerreabilitação baseada em exercício físico foi capaz de produzir reduções significativas na rigidez arterial e melhora na função respiratória, enquanto que uma intervenção de curto período não alterou o curso da recuperação.

Ademais, os resultados obtidos são consistentes com diretrizes e posicionamentos que recomendam a inclusão de reabilitação baseada em exercício, especialmente de forma remota, no cuidado de pacientes pós-COVID-19 (Spruit et al., 2020; Everaerts et al., 2021; Mukaino et al., 2020; O'Doherty et al., 2021; Solis-Navarro et al., 2022; Tamburlani et al., 2023; Longobardi et al., 2023). A tese acrescenta a esse corpo de evidências uma perspectiva de "dose–resposta": programas muito curtos, de apenas quatro semanas, com menor volume de treino e ministrados em fase ainda muito precoce de recuperação têm capacidade limitada de produzir efeitos adicionais ao processo natural. Já intervenções com tempo maior, de 12 semanas, com acompanhamento estruturado e maior intensidade e volume de exercícios, podem ter um impacto significativo na rigidez arterial e na força dos músculos respiratórios, mesmo em formato domiciliar.

5.6 Implicações para políticas públicas e conclusão

Os achados desta tese apresentam resultados importantes que poderiam contribuir para a organização dos sistemas de saúde e para o planejamento de respostas a futuras pandemias ou emergências sanitárias. Eles apontam para a necessidade urgente de políticas contínuas de promoção da atividade física em diferentes faixas etárias como componente central das estratégias de saúde pública. Manter a população fisicamente ativa extrapola a prevenção de doenças crônicas, contribuindo para a construção de uma "reserva funcional" cardiorrespiratória, vascular, imunológica e psicossocial, potencialmente capaz de aumentar a resiliência frente a eventos agudos de grande impacto, como foi e ainda é, com a COVID-19. (Després, 2021; Sallis et al., 2021; Nieman e Wentz, 2019).

Em segundo lugar, os resultados demonstram que a telerreabilitação baseada em exercício é uma alternativa viável e potencialmente eficaz para reabilitação pós-hospitalização por COVID-19, desde que estruturada com duração suficiente (≥ 12 semanas) e adequada progressão de volume e intensidade. Isso está alinhado com recomendações de órgãos internacionais e de referência que enfatizam a inclusão da reabilitação na linha de cuidado da COVID-19 e a adoção de modelos remotos ou híbridos para ampliar acesso, reduzir barreiras logísticas e mitigar o risco de exposição em momentos de alta circulação viral (Mukaino et al., 2020; Zampolini et al., 2008; Tsai et al., 2017; WHO, 2020; WHO, 2021).

Por fim, ao delimitar quais desfechos são mais sensíveis à intervenção (como VOP e força muscular respiratória) e quais parecem depender mais do tempo e da gravidade inicial da doença (como DMF e alguns parâmetros de VFC), esta tese fornece subsídios para tornar os protocolos de reabilitação mais robustos e aplicáveis, uma vez que o que há na literatura ainda é muito heterogêneo. Em cenários futuros de crise sanitária, as evidências aqui apresentadas podem orientar gestores e equipes multidisciplinares na implementação de programas estruturados de telerreabilitação, na integração da promoção da atividade física às estratégias de prevenção e reabilitação e na construção de sistemas de cuidado mais resilientes e preparados para responder a pandemias e outras emergências globais.

REFERÊNCIAS

Ahmed, I. et al. Pulmonary rehabilitation and exercise training in post-acute COVID-19: a randomized controlled trial. **Clinical Rehabilitation**, v. 36, n. 10, p. 1341–1353, 2022a. Disponível em: https://doi.org/10.1177/02692155221092236

Ashor, A. W. et al. Effects of exercise on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Hypertension**, v. 64, n. 2, p. 388–396, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03479

Boutouyrie, P.; Bruno, R.-M. The clinical significance and application of vascular stiffness measurements. **American Journal of Hypertension**, v. 32, n. 1, p. 4–11, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ajh/hpy145

Bowden-Davies, K. A. et al. Physical inactivity and sedentary behaviour in young adults with metabolic health risk: cross-sectional and experimental evidence. **Diabetologia**, v. 64, n. 6, p. 1330–1345, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00125-021-05390-0

Ciolac, E. G.; Rodrigues da Silva, J. M.; Vieira, R. P. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 21, n. 1, p. 15–28, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10238-020-00650-3

Després, J.-P. Severe COVID-19 outcomes — the role of physical activity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 8, p. 451–452, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41574-021-00521-1

Everaerts, S. et al. COVID-19 recovery: benefits of multidisciplinary respiratory rehabilitation. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, n. 1, p. e0000837, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000837

Galdino, G. et al. Inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength and performance in older women. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 20, n. 2, p. 158–165, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0164

García-Suárez, A. et al. Remote physical rehabilitation in post-COVID-19 patients: effects on heart rate variability. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 10, p. 1623, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jpm12101623

Gil, S. et al. Muscle strength and muscle mass as predictors of hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a prospective observational study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 12, n. 6, p. 1871–1878, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jcsm.12789

Green, D. J. et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? **Hypertension**, v. 57, n. 3, p. 363–369, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167015

Guan, W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032

Han, J.; Kim, E.; Kim, T. Effects of resistance training on respiratory muscle strength in older adults. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 29, n. 1, p. 142–149, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1123/japa.2019-0398

Heiss, C. et al. Flow-mediated dilation reference values for evaluation of endothelial function and cardiovascular health. **Cardiovascular Research**, v. 119, n. 1, p. 283–293, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cvr/cvac117

Hermann, M. et al. Short-term pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients: a randomized controlled trial. **Respiration**, v. 99, n. 6, p. 484–493, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1159/000512208

Ikonomidis, I. et al. Impaired endothelial glycocalyx and arterial stiffness in patients with post-acute COVID-19 syndrome. **Atherosclerosis**, v. 338, p. 16–22, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.013

Jannasz, I. et al. Impact of COVID-19 on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Hypertension**, v. 41, n. 1, p. 1–12, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003287

Jimeno-Almazán, A. et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 10, p. 5329, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijerph18105329

Kohlbrenner, D. et al. Physical activity and endothelial function in patients with cardiovascular risk factors. **Vascular Medicine**, v. 26, n. 3, p. 254–262, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1177/1358863X20982995

Lambadiari, V. et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. **European Journal of Heart Failure**, v. 23, n. 11, p. 1916–1926, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ejhf.2322

Libby, P.; Lüscher, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **European Heart Journal**, v. 41, n. 32, p. 3038–3044, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623

Longobardi, I. et al. Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. **British Journal of Sports Medicine**, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106681

Marsh, S. A.; Coombes, J. S. Exercise and the endothelial cell. **International Journal of Cardiology**, v. 99, n. 2, p. 165–169, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.07.009

Mukaino, M. et al. An affordable, user-friendly telerehabilitation system assembled using existing technologies for individuals isolated with COVID-19: development and feasibility study. **JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies**, v. 7, n. 2, p. e24960, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.2196/24960

Nieman, D. C.; Wentz, L. M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. **Journal of Sport and Health Science**, v. 8, n. 3, p. 201–217, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009

O'Doherty, A. F. et al. How has technology been used to deliver cardiac rehabilitation during the COVID-19 pandemic? An international cross-sectional survey of healthcare professionals conducted by the BACPR. **BMJ Open**, v. 11, n. 4, p. 1-9, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046051

Park, W. et al. Effects of aerobic and resistance exercise on arterial stiffness in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 17, n. 6, p. 563–571, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1123/jpah.2019-0565

Sallis, R. et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48,440 adult patients. **British Journal of Sports Medicine**, v. 55, n. 19, p. 1099–1105, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104080

Scartoni, F. R. et al. Physical exercise and immune system in the elderly: implications and importance in COVID-19 pandemic period. **Frontiers in Psychology**, v. 11, p. 1-7, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.593903

Schnaubelt, S. et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. **Journal of Internal Medicine**, v. 290, n. 3, p. 437–443, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1111/joim.13261

Solis-Navarro, L. et al. Effectiveness of home-based exercise delivered by digital health in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Age and Ageing**, v. 51, n. 11, p. 1-10, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ageing/afac243

Spruit, M. A. et al. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society– and American Thoracic Society–coordinated international task force. **European Respiratory Journal**, v. 56,
n. 6, p.2002197, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020

Tamburlani, M. et al. Effectiveness of respiratory rehabilitation in COVID-19's post-acute phase: a systematic review. **Healthcare**, v. 11, n. 8, p. 1071, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/healthcare11081071

Teuwen, L.-A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 7, p. 389–391, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0

Thijssen, D. H. J. et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **European Heart Journal**, v. 40, n. 30, p. 2534–2547, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350

Torres-Castro, R. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Pulmonology**, v. 27, n. 4, p. 328–337, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013

Tudoran, C. et al. Correspondence between Aortic and Arterial Stiffness, and Diastolic Dysfunction in Apparently Healthy Female Patients with Post-Acute COVID-19 Syndrome. **Biomedicines**. V. 11, p. 492, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biomedicines11020492

Van Eijk, L. E. et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. **The Journal of Pathology**, v. 254, n. 4, p. 307–331, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/path.5642

Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Viana, A. A. et al. Can previous levels of physical activity affect risk factors for cardiorespiratory diseases and functional capacity after COVID-19 hospitalization? A prospective cohort study. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 1–12, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2022/6287752

Vlachopoulos, C.; Aznaouridis, K.; Stefanadis, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 13, p. 1318–1327, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061

Vlachopoulos, C. et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. **Circulation**, v. 112, n. 14, p. 2193–2200, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535435

Wang, L. et al. A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) based on current evidence. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 6, 2020.
Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948

WHO; Pan American Health Organization. **Tele-rehabilitation considerations during the COVID-19 outbreak**. Washington, DC: PAHO, 2020. Disponível em: https://www.paho.org/en/publications/rehabilitation-considerations-during-covid-19-outbreak

WHO. **Clinical management of COVID-19 patients: living guideline**. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2