



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA

Maércio Souza Cícero dos Santos

Efeitos da suplementação de creatina na fadiga e força  
muscular na condição pós-covid-19: um ensaio clínico  
randomizado – Estudo Fatigue

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio  
de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia  
em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Robson Aparecido Prudente  
Coorientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni

Botucatu  
2025

Maércio Souza Cícero dos Santos

Efeitos da suplementação de creatina na fadiga e força muscular na condição pós-covid-19: um ensaio clínico randomizado – Estudo Fatigue

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Robson Aparecido Prudente  
Coorientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni

Botucatu  
2025

S237e

Santos, Maécio Souza Cícero dos

Efeitos da suplementação de creatina na fadiga e força muscular na condição pós-covid-19: um ensaio clínico randomizado – Estudo Fatigue / Maécio Souza Cícero dos Santos. -- Botucatu, 2026  
86 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Robson Aparecido Prudente

Coorientadora: Suzana Erico Tanni

1. Creatine. 2. Fatigue. 3. Exercise. 4. Infecções por coronavírus. I.  
Título.

## **Impacto Esperado da Dissertação**

Com base nos achados apresentados nesta dissertação, especialmente aqueles relacionados ao comprometimento funcional, ao aumento da percepção de dispneia e fadiga, e ao papel potencial da creatina como moduladora do metabolismo energético em indivíduos com COVID Longa espera-se que este trabalho produza impactos relevantes nos âmbitos científico, clínico e social.

Do ponto de vista científico, o estudo contribui para o aprofundamento do entendimento a respeito da fisiopatologia da fadiga pós-COVID, caracterizada por alterações musculoesqueléticas, possível disfunção mitocondrial, redução da tolerância ao esforço e impacto direto na capacidade funcional.

A literatura atual ainda é limitada e fragmentada, e os resultados aqui apresentados ajudam a preencher lacunas ao mensurar, de forma objetiva, variáveis como resposta ao esforço, comportamento ventilatório e manifestações subjetivas de fadiga, elementos recorrentes em indivíduos com COVID Longa. Esses achados poderão subsidiar novas hipóteses, fortalecer desenhos experimentais futuros e orientar investigações com intervenções metabólicas como a creatina.

Clinicamente, a dissertação oferece subsídios para que profissionais compreendam melhor o perfil de pacientes com COVID Longa e fadiga persistente. A identificação de padrões de limitação funcional, assim como o reconhecimento do impacto energético muscular, permite estruturar intervenções mais personalizadas, direcionadas ao restabelecimento da capacidade de esforço e da qualidade de vida. Caso futuros estudos confirmem benefícios consistentes da creatina sobre o metabolismo energético e a fadiga, essa suplementação poderá ser incorporada como ferramenta complementar em programas de reabilitação cardiopulmonar.

Além disso, este estudo reforça a necessidade de protocolos padronizados de avaliação da fadiga pós-COVID, com medidas que integrem percepção subjetiva, parâmetros ventilatórios, desempenho físico e marcadores metabólicos. Esse avanço metodológico pode contribuir diretamente para o aprimoramento de diretrizes assistenciais voltadas a essa população.

Por fim, espera-se que os resultados desta dissertação incentivem a ampliação de políticas de cuidado para pessoas acometidas pela COVID Longa, promovendo uma abordagem baseada em evidências e valorizando estratégias reabilitadoras com foco em funcionalidade e energia muscular. Dessa maneira, o trabalho contribui de forma significativa para o entendimento e o enfrentamento de uma das sequelas mais prevalentes e incapacitantes da pandemia.

## **Expected Impact of the Dissertation**

Based on the findings presented in this dissertation, particularly those related to functional impairment, increased perception of dyspnea and fatigue, and the potential role of creatine as a modulator of energy metabolism in individuals with Long COVID, it is expected that this work will produce relevant impacts in the scientific, clinical, and social fields.

From a scientific perspective, the study contributes to a deeper understanding of the pathophysiology of post-COVID fatigue, characterized by musculoskeletal alterations, possible mitochondrial dysfunction, reduced exercise tolerance, and direct impact on functional capacity. The current literature is still limited and fragmented, and the results presented here help to fill gaps by objectively measuring variables such as response to exertion, ventilatory behavior, and subjective manifestations of fatigue, which are recurrent elements in individuals with Long COVID. These findings may support new hypotheses, strengthen future experimental designs, and guide investigations involving metabolic interventions such as creatine.

Clinically, the dissertation provides support for professionals to better understand the profile of patients with Long COVID and persistent fatigue. The identification of patterns of functional limitation, as well as the recognition of the impact on muscular energy metabolism, allows the development of more personalized interventions aimed at restoring exercise capacity and quality of life. If future studies confirm consistent benefits of creatine on energy metabolism and fatigue, this supplementation may be incorporated as a complementary tool in cardiopulmonary rehabilitation programs.

Furthermore, this study reinforces the need for standardized protocols for the assessment of post-COVID fatigue, including measures that integrate subjective perception, ventilatory parameters, physical performance, and metabolic markers. This methodological advancement may directly contribute to the improvement of care guidelines aimed at this population.

Finally, it is expected that the results of this dissertation will encourage the expansion of care policies for people affected by Long COVID, promoting an evidence-based approach and valuing rehabilitative strategies focused on functionality and muscular energy. In this way, the work contributes significantly to the understanding and management of one of the most prevalent and disabling sequelae of the pandemic.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MAÉRCIO SOUZA CÍCERO DOS SANTOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 10 de dezembro de 2025, às 14h, no(a) Sala 15 da central de aulas da FMB, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MAÉRCIO SOUZA CÍCERO DOS SANTOS, intitulada **Efeitos da suplementação de creatina na fadiga relacionada e força muscular na condição pós-covid-19: um ensaio clínico randomizado - Estudo FATIGUE**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. ROBSON APARECIDO PRUDENTE (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Clínica Médica / Faculdade de Medicina de Botucatu, Profa. Dra. LIANA SOUSA COELHO (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Médica / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Profa. Dra. RENATA FERRARI CASTAN (Participação Virtual) do(a) . / Universidade Nove de Julho (Uninove) / Bauru, Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: aprovado . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. ROBSON APARECIDO PRUDENTE

## Dedicatória

Dedico este trabalho a todos aqueles que confiaram em mim, meus pacientes, meus familiares, meus mestres e todos que cruzaram meu caminho durante esta jornada.

Às pessoas que enfrentam a pandemia de Covid-19 diariamente, na fragilidade do corpo e na força silenciosa da resistência. Cada história, cada respiração recuperada e cada limite superado sustentaram o sentido deste estudo.

Dedico, também, ao meu eu de 2020 — aquele que entrou na linha de frente com medo, cansaço e esperança, e que permaneceu em pé. Este trabalho nasce do que ele viveu, suportou e decidiu continuar acreditando.

## Agradecimentos

A Deus, pela vida e pelas oportunidades que se renovaram mesmo em tempos de incerteza.

Agradeço à CAPES processo (88887.932768/2024-00), pela concessão da bolsa de mestrado, fundamental para minha dedicação a este trabalho, e à FAPESP processo (2023/00463-2), pelo financiamento do projeto de pesquisa, cujo apoio foi essencial para a execução das etapas experimentais e para o desenvolvimento científico deste estudo. Reconheço a importância dessas instituições para o fortalecimento da ciência no Brasil e para a formação de novos pesquisadores.

Aos meus pais e familiares, por acreditarem em mim antes mesmo de eu aprender a acreditar em mim mesmo. Pelos conselhos simples, pelo cuidado constante e pela paciência nos dias mais pesados.

Aos meus colegas de trabalho, à equipe multiprofissional e a todos que compartilham o cotidiano da terapia intensiva. Nossos dias durante a pandemia deixaram marcas profundas, mas também revelaram a grandeza humana em seus gestos mais discretos.

Aos professores e orientadores que guiaram esta pesquisa, pela firmeza acadêmica e pela generosidade intelectual. Cada ensinamento ajudou a transformar vivências clínicas em ciência, e ciência em possibilidade de mudança.

Aos pacientes com COVID longa, cuja luta diária deu direção e propósito a este estudo.

Aos meus colegas de pesquisa, com vocês aprendi que, mesmo em meio ao caos, a esperança encontra formas silenciosas de permanecer. Cada história que acompanhei deu vida a esta dissertação.

E, por fim, agradeço a mim mesmo pela resiliência, pela dedicação e pelas inúmeras vezes em que escolhi continuar. Este trabalho é resultado de anos de esforço, noites de estudo e de um compromisso sincero com a saúde e com a vida humana.

## Epígrafe

“A dor precisa ser compreendida, não silenciada. Só assim ela pode ensinar.”  
(Clarice Lispector)

## RESUMO

**Introdução:** A condição pós-covid-19 corresponde à condição persistente de sintomas como fadiga, dispneia e dor muscular após infecção aguda pela covid-19, sendo que dentre as opções de tratamento, destacam-se a atividade física e suporte nutricional. Assim, considerando o potencial papel da creatina no tratamento da fadiga crônica, levanta-se a hipótese de que sua suplementação possa ser eficaz no alívio dos sintomas associados a essa condição. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da suplementação de creatina na redução dos sintomas de fadiga em pacientes com condição pós-covid-19, bem como seus efeitos no desempenho físico, composição corporal e força muscular. **Métodos:** Trata-se de estudo randomizado, simples-cego e controlado por placebo, no qual os participantes foram alocados aleatoriamente em três grupos onde cada qual recebeu suplementação diária de 6 g ou 18 g de creatina ou 6 g de maltodextrina (placebo). Todos realizaram atividade física três vezes por semana durante quatro semanas. Os participantes, diagnosticados com covid longa e fadiga (pontuação  $\geq 4$  na Escala de Fadiga de Piper Revisada – PFS-R), foram submetidos a avaliações completas antes e após a suplementação, incluindo, além da PFS-R, exame físico, sinais vitais, exames laboratoriais, prova de função pulmonar completa, ultrassonografia muscular, força muscular respiratória e periférica, composição corporal, capacidade física (teste de caminhada de 6 minutos), qualidade de vida (*St. George's Respiratory Questionnaire*), percepção de dispneia (*Baseline Dyspnea Index* e *Modified Medical Research Council*) e níveis de ansiedade e depressão (Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar). A diferença nas diferenças (DID) entre os dois momentos foi calculada para comparar as mudanças na PFS-R (desfecho primário) e em todas as demais variáveis avaliadas entre os grupos suplementados com creatina e o grupo controle (desfechos secundários). **Resultados:** Sessenta e sete indivíduos foram randomizados (76,6% mulheres; idade média de  $52 \pm 12$  anos), com 58 participantes completando o protocolo: 21 no grupo de 6g/dia, 19 no grupo de 18g/dia e 18 no braço placebo. No grupo de 6g/dia de creatina, foi observada uma variação de -2,05 ( $p=0,005$ ). Além disso, esse mesmo grupo demonstrou variação positiva na força de preensão manual (4,40kgf;  $p=0,037$ ). Não foram observadas variações estatisticamente significativas em outras variáveis analisadas, exceto no percentual de eosinófilos também no grupo 6g/dia (-0,66 %;  $p=0,022$ ), porém sem relevância clínica significativa. Os efeitos adversos relatados foram mínimos, majoritariamente relacionados à desconfortos gastrointestinais e com resolução espontânea em poucos dias sem a necessidade de intervenção médica. **Conclusão:** A suplementação de creatina em 6g/dia demonstrou ser uma intervenção segura, capaz de atenuar os sintomas de fadiga e melhorar a força muscular periférica em pacientes com condição pós-covid-19.

**Palavras-chaves:** COVID-19; Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda; Fadiga; Creatina; Exercício Físico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Long COVID, or post-COVID syndrome, is characterized by persistent symptoms such as fatigue, dyspnea, and myalgia following acute SARS-CoV-2 infection. Physical activity and nutritional support are among the primary management strategies. Given creatine's potential role in chronic fatigue, we hypothesized that supplementation could alleviate symptoms in this population. **Objective:** To assess the efficacy of creatine supplementation in reducing fatigue among patients with long COVID and to examine its effects on physical performance, body composition, and muscle strength. **Methods:** In this randomized, single-blind, placebo-controlled trial, participants were assigned to receive daily supplementation with 6 g or 18 g of creatine, or 6 g of maltodextrin (placebo), for four weeks, alongside physical activity three times per week. Eligible participants had long COVID with fatigue (score  $\geq 4$  on the Revised Piper Fatigue Scale, PFS-R) and underwent pre- and post-intervention assessments, including physical examination, vital signs, laboratory testing, pulmonary function, muscle ultrasound, respiratory and peripheral muscle strength, body composition, 6-minute walk test, quality of life (St. George's Respiratory Questionnaire), dyspnea perception (Baseline Dyspnea Index, Modified Medical Research Council scale), and anxiety/depression (Hospital Anxiety and Depression Scale). The primary outcome was change in PFS-R; secondary outcomes included all other measures. Difference-in-differences analysis compared changes between creatine and placebo groups. **Results:** Sixty-seven participants were randomized (76.6% women; mean age  $52 \pm 12$  years), with 58 completing the trial (6 g:  $n = 21$ ; 18 g:  $n = 19$ ; placebo:  $n = 18$ ). The 6 g/day group showed a significant reduction in fatigue compared with placebo (mean difference:  $-2.05$ ;  $p = 0.005$ ) and increased handgrip strength ( $+4.40$  kgf;  $p = 0.037$ ). No other significant differences were observed, except for a small reduction in eosinophil percentage in the 6 g group ( $-0.66\%$ ;  $p = 0.022$ ), without clinical relevance. Adverse events were minimal, mostly mild gastrointestinal discomfort, resolving spontaneously. **Conclusion:** Creatine supplementation at 6 g/day was safe and significantly reduced fatigue and improved peripheral muscle strength in patients with long COVID.

**Keywords:** COVID-19; Post-Acute COVID-19 Syndrome; Fatigue; Creatine; Exercise.

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>15</b>
2.1. Primário .....	15
2.2. Secundário.....	15
<b>3. Métodos</b> .....	<b>16</b>
3.1. Desenho do estudo.....	16
<b>4. População do estudo</b> .....	<b>21</b>
4.1 Sujeitos da pesquisa.....	21
4.2 Critérios de elegibilidade .....	22
4.2.1 Critérios de inclusão.....	22
4.2.1 Critérios de exclusão .....	22
<b>5. Avaliações e procedimentos do estudo</b> .....	<b>23</b>
5.2 Detalhes das avaliações do estudo .....	24
5.3 Alocação .....	29
5.4 Randomização .....	29
5.5 Métodos estatísticos dos desfechos .....	30
<b>6. Resultados</b> .....	<b>30</b>
<b>7. Artigo</b> .....	<b>38</b>
<b>8. Recursos Financeiros</b> .....	<b>55</b>
<b>9. Referências</b> .....	<b>56</b>
<b>APÊNDICES E ANEXOS</b> .....	<b>63</b>
Apêndice 1. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	63
Apêndice 2. Roteiro de exercícios para serem realizados em casa.....	69
Anexo 1. Escala da Fadiga de Piper – Revisada .....	72
Anexo 2. Questionário do Hospital St. Georg para doenças respiratórias .....	74
Anexo 3. Medical Research Council Modificado (mMRC) .....	79
Anexo 4. Baseline Dyspnea Index (BDI).....	80
Anexo 5. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.....	82

## 1. Introdução

A pandemia de covid-19 foi a maior crise de saúde respiratória do século XXI e, até hoje, a alta taxa de comprometimento persistente de sinais e sintomas após infecção aguda tem impactado tanto a qualidade de vida dos acometidos, quanto os sistemas de saúde (1,2).

Definida oficialmente como condição pós-covid-19, mas também chamada de síndrome pós-covid ou simplesmente covid longa, a condição é caracterizada pela manutenção de sintomas por um período superior a três meses após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2, com manifestações clínicas diversas, que podem envolver múltiplos sistemas e variar em intensidade. Atualmente já foram listadas mais de 200 sintomas associados com a doença, não se restringindo somente a manifestações respiratórias. Dentre os principais sintomas relatados, destacam-se fadiga, dispneia, comprometimento da capacidade física e alterações cognitivas (2–4).

Desde o início da pandemia, milhões de pessoas foram afetadas pela condição pós-covid-19. Estimativas globais indicam que aproximadamente 6% daqueles que tiveram covid-19 desenvolvem essa condição, embora tais números, em grande parte baseados em casos ocorridos nos primeiros dois anos da pandemia, apresentem ampla variação. Evidências mais recentes sugerem uma redução no risco de desenvolvimento da covid longa, contudo, esses dados são limitados e predominantemente provenientes de países de alta renda. Apesar disso, o vírus causador da covid-19 mantém ampla circulação, de modo que a condição pós-covid-19 continua a representar uma ameaça relevante e um desafio persistente para a saúde pública global (3–6).

As manifestações da covid longa, portanto, são heterogêneas e multissistêmicas, com destaque para os sistemas cardiovascular e respiratório, e para os eventos tromboembólicos, cerebrovasculares e autoimunes. Contudo, essas manifestações podem mudar ao longo do tempo, resultando na dificuldade de compreensão dos mecanismos que sustentam a doença. Uma das hipóteses é a de que a infecção na fase aguda poderia perturbar o sistema imunológico e predispor a um estado inflamatório de desregulação persistente (7). Ademais, outros fatores que poderiam estar relacionados seriam a extensão da lesão na fase aguda e o tempo necessário para recuperação de cada sistema.

A esse respeito, estudo de Nabav (8) apontou que a idade de pacientes com covid longa era quatro anos maior em comparação àqueles que não apresentavam a doença e que mulheres tinham duas vezes mais risco de desenvolvimento em comparação aos homens. Sudre et al. (9) verificaram que a presença de mais de cinco sintomas na fase aguda da doença teve associação com o aumento de risco de desenvolvimento de covid longa, além disso, verificaram que os sintomas mais comumente relacionados eram fadiga, dor de cabeça, dispneia, rouquidão e mialgia. Adicionalmente, a presença de comorbidades pode aumentar o risco de desenvolvimento de covid longa, mesmo naqueles com sintomas leves na fase inicial da doença (10).

Outros fatores que podem estar relacionados incluem persistência de inflamação crônica, resposta imune e/ou geração de autoanticorpos, persistência do vírus no organismo, efeitos inespecíficos da hospitalização, sequelas de doenças críticas, síndrome pós-cuidados intensivos, complicações relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2, complicações relacionadas a comorbidades ou efeitos adversos de medicamentos utilizados na fase aguda. Ademais, descondicionamento físico, problemas psicológicos, estresse pós-traumático e impacto social e financeiro também podem ter relação com a permanência dos sintomas por maiores períodos (10–14).

Especificamente em relação à inflamação persistente e fadiga, alguns pesquisadores propõem que a interleucina-6 (IL-6) pode sustentar os sintomas da covid longa e, tal hipótese, sugere que o processo inflamatório está associado à fadiga e problemas do sono (15–17). Mais especificamente, a ativação imune após a covid-19 pode interromper a ação de células que participam da patogênese de doenças inflamatórias, como os linfócitos T CD4+ helper 17 (Th17) e o T regulador (Treg), amplificando o processo inflamatório e resultando em restrições imunometabólicas no metabolismo energético neuronal, sendo a fadiga o resultado principal (15).

Igualmente, há evidências robustas que apoiam uma base neuroimune para os sintomas neuropsiquiátricos da covid longa, mediada por citocinas inflamatórias, especialmente a IL-6. A revisão sistemática de Almulla et al. (18), identificou níveis significativamente elevados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , em pacientes com covid longa, sugerindo uma ativação imune persistente e uma inflamação sistêmica crônica. Esses achados reforçam a hipótese de que a disfunção neuroimune, associada à neurotoxicidade induzida por

respostas inflamatórias exacerbadas, contribui para a manifestação e manutenção dos sintomas neuropsiquiátricos.

Outra teoria proposta por Wostyn et al. (19), aponta que um dos mecanismos da fadiga crônica pós-covid-19 pode estar relacionada ao sistema glnfático, esse sistema é uma via funcional recentemente descrita para a remoção de metabólitos e resíduos neurotóxicos do sistema nervoso central, desempenhando papel análogo ao sistema linfático periférico. Nesse contexto, sugere-se que a infecção pelo novo coronavírus possa bloquear os vasos linfáticos, uma vez que o vírus tem potencial para infectar células endoteliais linfáticas que se estendem até a cavidade nasal. Essa infecção poderia levar à obstrução do fluxo linfático e ao consequente aumento da resistência à circulação do líquido cefalorraquidiano (LCR). De acordo com Mollanji et al. (20), o bloqueio agudo da drenagem do LCR pode resultar em aumento da pressão intracraniana (PIC) em repouso, o que apoia a hipótese de que pacientes com síndrome da fadiga crônica possam apresentar uma forma leve ou funcional de hipertensão intracraniana idiopática, mesmo sem alterações patológicas evidentes nos níveis de PIC. Nesses casos, a punção e drenagem do LCR pode levar à melhora significativa dos sintomas, incluindo alívio da cefaleia, aumento do estado de alerta e redução da fadiga (21–23).

Além do exposto, o estudo recente do Tihamer Molnar et al. (24) demonstraram alterações na respiração mitocondrial em pacientes com COVID-19, com consequente redução da síntese de trifosfato de adenosina (ATP) e acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO), promovendo estresse oxidativo e desregulação bioenergética. Adicionalmente, biomarcadores de estresse oxidativo, como F2-isoprostanos e malondialdeído, bem como a redução dos níveis séricos de coenzima Q10, têm sido descritos em indivíduos com COVID-19 longa, indicando prejuízo na capacidade antioxidante endógena. Esses mecanismos favorecem um estado inflamatório persistente e alterações metabólicas que se refletem clinicamente em intolerância ao esforço e exaustão desproporcional, frequentemente relatadas na síndrome.

Finalmente, destaca-se possíveis irregularidades no metabolismo da creatina, observado em situações de síndrome de fadiga crônica após infecção viral, onde podem ocorrer perturbações nos níveis teciduais de creatina no cérebro, nas taxas de ressíntese de fosfocreatina no músculo esquelético ou nas concentrações da enzima creatina quinase (CK) no sangue (25).

Em resumo, a creatina é um composto nitrogenado sintetizado a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina, principalmente no fígado e rins. Pode ser obtida de forma exógena por meio de alimentos, especialmente carnes. Cerca de 95% da creatina no corpo é armazenada no músculo esquelético, principalmente como fosfocreatina (CP), uma fonte rápida de energia para a regeneração de ATP durante exercícios intensos e de curta duração. Os 5% restantes estão distribuídos em órgãos como coração, cérebro, retina e testículos (26,27).

Um estudo pioneiro com 96 pacientes com fadiga crônica identificou leves alterações em marcadores indicativos de renovação da creatina muscular, como a excreção urinária de creatinina, que reflete a rotatividade do pool de creatina. Essas alterações sugerem possível disfunção no metabolismo energético muscular, com impacto na ressíntese de fosfocreatina e na manutenção da homeostase bioenergética. (28). Além disso, McCully et al. (29), por meio de espectroscopia de ressonância magnética com fósforo (31P-ERM), observaram uma redução significativa na taxa máxima de ressíntese de fosfocreatina pós-exercício em pacientes com síndrome de fadiga crônica, em comparação com controles sedentários. Brooks et al. (30) também observaram uma tendência à redução dos níveis de creatina no hipocampo desses pacientes, sugerindo um prejuízo no metabolismo da creatina cerebral.

Em relação ao tratamento da covid longa, as opções atuais são limitadas, em grande parte devido à compreensão incompleta dos mecanismos da doença. Apesar dessas incertezas, os sistemas de saúde desenvolveram diretrizes clínicas para apoiar os profissionais na condução desses pacientes, com foco em abordagens inter e multiprofissionais para reabilitação física, saúde mental e suporte social (7,31,32).

Especificamente em relação à fadiga, com base no seu tratamento decorrente de condições como câncer, esclerose múltipla e artrite reumatoide, intervenções mais elaboradas podem incluir exercício físico, abordagem psicológica/ comportamental e tratamento nutricional, realizadas de forma combinada com o tratamento farmacológico quando necessário (33–36).

Sobre a reabilitação física, existem vários estudos com protocolos de reabilitação no paciente com condição pós-covid-19, porém, destaca-se a importância de um programa de reabilitação individual e personalizado de acordo com os sintomas apresentados e possíveis comorbidades, considerando a necessidade de adaptações necessárias para cada sujeito (37–40). Liu et al. (41), por exemplo, relataram que um programa de exercícios de seis semanas

melhorou significativamente a função respiratória, qualidade de vida e ansiedade em pacientes idosos com covid-19, já Wilmer Esparza et al. (42), por meio de um protocolo de reabilitação com um total de 12 sessões foram suficientes para diminuição da frequência respiratória, frequência cardíaca e promoveu aumento da saturação periférica e desempenho no TC6 em adultos jovens.

Como citado anteriormente, possíveis irregularidades no metabolismo da creatina podem ser observadas em situações de síndrome de fadiga crônica e, a partir deste pressuposto, poderia ser levantada a hipótese de que a suplementação de creatina melhoraria os sintomas decorrentes desta condição, haja vista que a creatina é um suplemento bastante utilizado para otimizar o desempenho e ganho de força em condições diversas. Em termos gerais, quando o exercício físico é levado até a exaustão, as concentrações de CP são reduzidas (com consequente redução de ATP), o que torna o fornecimento energético ineficiente para a continuação do trabalho muscular e, nesse sentido, a suplementação com creatina faria com que ocorresse um aumento no pool de creatina corporal, com aumento na quantidade de CP muscular e, dessa forma, maior disponibilidade do substrato para manutenção do exercício físico (27,43).

Estudo de Alves et al. (44) com 54 pacientes com fibromialgia, mostrou que a suplementação com creatina aumentou o conteúdo de fosforilcreatina intramuscular, com melhora da função muscular nessa população. No estudo de Rawson et al. (45) com idosos entre 60 e 82 anos não foi encontrada alteração da massa corporal, composição do corpo ou força entre os grupos, no entanto, viu-se que a suplementação de creatina pode ter um efeito benéfico na redução da fadiga muscular, sugerindo que a creatina pode atuar benéficamente no metabolismo energético, especialmente em condições com disfunção mitocondrial e prejuízo na ressíntese de ATP. Já Smith et al. (46) observaram a melhora da capacidade de resistência muscular em ambos os grupos de pessoas jovens e de meia idade, porém apenas as pessoas de meia idade tiveram maiores ganhos na disponibilidade de fosfocreatina (PCr) muscular, hidrólise de PCr durante o exercício e taxa de ressíntese inicial de PCr após a suplementação de creatina. Stout et al. (47) suplementaram com creatina um grupo composto por 15 mulheres e homens idosos não treinados por 14 dias, os participantes foram orientados a manter a dieta habitual, não utilizar suplementos nutricionais e se absterem de exercícios físicos exaustivos. Após 14 dias encontraram um atraso significativo no início da fadiga

neuromuscular, o que pode ter sido devido ao efeito da PCr muscular elevada na transição do metabolismo anaeróbico para aeróbico. Em relação à dose, a suplementação média de creatina tem sido de 20g/dia, sendo que 80% dos estudos utilizaram doses de ataque na suplementação, variando de três a sete dias, dividindo 20g para ser administrado três a quatro vezes ao dia (48).

Os estudos de Slankamenac et al. figuram entre os primeiros a investigar a suplementação de creatina em pacientes com covid longa. Ambas as pesquisas apontam para benefícios no metabolismo energético e na redução dos sintomas de fadiga, evidenciando o potencial terapêutico da creatina na recuperação funcional pós-infecção. Esses achados fomentam novas discussões e abordagens mais certeiras no tratamento dessa condição (49,50)

Frente ao exposto, apesar de alguns efeitos da creatina no ganho de força serem relatados, não há dados suficientes na literatura científica sobre o efeito da suplementação de creatina em pacientes com sintomas persistentes de fadiga relacionada à covid longa. Assim, o presente estudo permitirá ter dados da evolução de pacientes com sintoma de fadiga persistente pós-covid-19 e comparar o efeito da suplementação de creatina na evolução desses sintomas. Além disso, também avaliará a estratégia terapêutica de uso da suplementação de creatina na variação da massa muscular, força e desempenho físico em adultos. Em conjunto, esses dados farão com que novas estratégias de tratamento possam ser elaboradas, incrementando a qualidade de vida desses indivíduos e reduzindo o impacto da covid-19 aos sistemas de saúde.

## 2. Objetivos

### 2.1. Primário

Avaliar a eficácia da suplementação de creatina para a melhora do sintoma de fadiga em pacientes com covid longa.

### 2.2. Secundário

Avaliar a eficácia da suplementação de creatina nos desfechos de capacidade física, composição de corpo, força muscular, dispneia, qualidade de vida, ansiedade e depressão em pacientes com covid longa.

Analisar a influência do protocolo empregado nos desfechos de função pulmonar e parâmetros hematológicos e bioquímicos desses indivíduos.

### 3. Métodos

Este estudo randomizado, fechado, cego simples, avaliou a eficácia da suplementação de creatina no tratamento da fadiga relacionada à covid longa. A posologia indicada correspondeu a suplementação de 6g ou 18g por dia. O suplemento foi fornecido para cada participante com a quantidade diária separada e necessária para suplementação por, no mínimo, quatro semanas.

Os participantes foram randomizados conforme a proporção de 1:1:1 e alocados exclusivamente em um dos três grupos:

- Exercício físico + suplementação de creatina de 6g/ dia;
- Exercício físico + suplementação de creatina de 18g/ dia;
- Exercício físico + suplementação de maltodextrina de 6g/dia (placebo).

#### 3.1. Desenho do estudo

Este estudo piloto recebeu aprovação ética do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (CAAE: 65312822.8.0000.5411) e foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3pf736g>; número de registro RBR-3pf736g). Teve duração de 28±3 dias (Quadro 1) e foi organizado da seguinte maneira:

##### a. Visita 1 – Dia 1 (D1±1 / Período Basal)

O potencial participante da pesquisa com diagnóstico de covid longa e sintomas de fadiga foi informado sobre o estudo e seus aspectos gerais e, apenas após coleta e conferência do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1), os procedimentos adicionais foram realizados. O número do participante foi alocado após ser criado no eCRF pela base de dados REDCap® e, ao final deste momento, foi realizada a avaliação inicial imediatamente ou no dia seguinte.

A randomização foi possível somente após preenchimento de todos os critérios de elegibilidade, confirmados, inclusive, com os resultados de exames laboratoriais coletados no

momento inicial. Foi entregue a suplementação de creatina em caso de randomização nos braços de terapia (6 ou 18 g/dia) e placebo para o grupo controle. Por fim, o participante também recebeu todas as recomendações relacionadas ao uso dos suplementos e realização da reabilitação física. O paciente não foi informado em qual grupo participou até a avaliação final.

Quadro 1. Desenho do Estudo

	Exames pré-avaliação basal	D1±1	Semana 1 (S1)	Semana 2 (S2)	Semana 3 (S3)	Semana 4 (S4)	D28±3
Randomização		X					
Avaliação clínica		X					X
Análise laboratorial/ teste de gravidez		X					X
TC de tórax <sup>a</sup>	X						
Prova de função pulmonar <sup>b</sup>	X	X					X
Ultrassonografia muscular <sup>b</sup>	X	X					X
Distância percorrida em 6 minutos <sup>b</sup>	X	X					X
Composição corporal <sup>b</sup>	X	X					X
Manovacuometria <sup>b</sup>	X	X					X
Questionários <sup>b</sup>	X	X					X
Reabilitação			X	X	X	X	
Dispensa e checagem do suplemento + placebo			X	X	X	X	X
Eventos adversos		X	X	X	X	X	X

<sup>a</sup> Tomografia computadorizada de tórax pôde ser considerada até um ano antes da avaliação basal, sendo que esta não poderia ser relacionada ao diagnóstico da infecção aguda por Covid-19.

<sup>b</sup> Prova de função pulmonar, ultrassonografia muscular, distância percorrida em seis minutos, composição corporal, manovacuometria e questionários prévios puderam ser utilizados no momento basal se tivessem sido realizados até três meses prévios à avaliação.

b. Dispensa e checagem da suplementação (S1 – S4)

A dispensa de suplementação de creatina e maltodextrina (placebo) foi efetuada pela equipe previamente treinada para que fosse entregue embalagens rotuladas com identificação

nominal e com datas para serem utilizadas. Foram fornecidas embalagens previamente preparadas e pesadas, para garantir a mesma posologia a ser utilizada. Foi instruído para que o participante utilizasse os suplementos de forma diária no mesmo período do dia e anotasse na embalagem o horário da tomada do suplemento. A checagem da utilização do suplemento foi avaliada na semana seguinte, no retorno presencial à reabilitação, com a contagem e identificação de todas as embalagens. Foi anotado no prontuário do paciente o número de embalagens utilizadas, com seus dias e horas de seu uso. Foi considerado desvio de protocolo grave os pacientes que não utilizaram o suplemento ao menos 60% dos dias da semana (4,2 dias). Em caso de perdas, o paciente foi instruído a comparecer no centro para notificação dos dados e retirada suplementar das embalagens rotuladas como substitutivas. Sendo que esta substituição poderia ser realizada no máximo duas vezes durante o estudo, com reposição de quatro embalagens por evento. Após o fechamento do seguimento do participante, estas embalagens foram descartadas.

Os participantes foram abordados novamente a partir da segunda semana do estudo, antes do início da primeira sessão de reabilitação semanal e responderam sobre o estado geral de saúde, uso do suplemento do estudo e os horários de uso. Levaram até o centro a embalagem de suplemento da semana anterior para que fosse checado o consumo. Informaram qualquer possível evento adverso (EA) e sua intensidade, necessidade de uso de recursos de saúde não programadas, e/ou qualquer alteração nos medicamentos concomitantes. Em caso de necessidade, poderiam sempre entrar em contato com a equipe responsável do estudo para esclarecimentos e avaliação presencial caso fosse necessário.

A avaliação dos dados foi registrada no prontuário médico do participante e na página dedicada do eCRF pela equipe de coordenação do estudo após coleta das informações. Em caso de qualquer sinal de deterioração do quadro clínico, os participantes receberiam telemonitoramento pela equipe de profissionais de saúde para visita não programada, sendo esta não contada como uso de recurso de saúde (desfecho do estudo).

Caso o participante apresentasse indicações de hospitalizações ou busca de serviço de emergência, a equipe direcionaria ao hospital de referência para que tenha acesso a todas as informações dos dados do paciente. Em relação ao uso do suplemento durante hospitalização, este deveria ser interrompido. Os eventos adversos e sua intensidade sempre seriam avaliados conforme sua data de início e sua finalização.

c. Sessões de reabilitação (S1 – S4)

Todos os pacientes realizaram sessões de reabilitação três vezes na semana. Duas sessões ocorreram de maneira presencial no centro de pesquisa, dirigidas por fisioterapeuta cardiorrespiratório habilitado e outra de maneira remota, domiciliar. A execução da sessão remota era verificada na sessão presencial subsequente, com base no autorrelato do participante e registrada na plataforma eletrônica REDCap. A adesão ao programa de exercícios foi definida como a execução de pelo menos 60% dos exercícios propostos.

Os sinais vitais foram colhidos em repouso antes do início das sessões: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial (PA) e oximetria de pulso (SPO<sub>2</sub>). Caso o paciente apresentasse alguma dor intensa, sinais de inflamação aguda, fadiga excessiva ou alteração hemodinâmica (taquicardia, hipertensão ou hipotensão) ou qualquer outra condição que contraindicasse a sessão de fisioterapia naquele momento, a intervenção seria suspensa e remarcada para um dia subsequente, garantindo a segurança e o bem-estar do participante.

O programa de reabilitação foi direcionado conforme avaliação inicial do paciente, sendo constituído de exercícios aeróbicos, de fortalecimento, de flexibilidade, equilíbrio, controle neuromuscular e exercícios respiratórios.

O exercício aeróbico foi de média a alta intensidade, conforme os resultados da avaliação inicial, com intensidade de 60 a 70%. Para cálculo do valor da intensidade de trabalho com base na frequência cardíaca máxima, optou-se pela utilização da equação predita por Karvonen que considera a frequência cardíaca de reserva:  $FCR = \% \text{ do esforço } (FCM - FCRep) + FCRep$ , onde FCR: frequência cardíaca de reserva; FCM: frequência cardíaca máxima; FCRep: frequência cardíaca de repouso.  $FCM = 220 - \text{idade } (51-53)$ . Os exercícios aeróbicos podiam ser realizados, por exemplo, por meio de caminhada rápida, caminhada lenta, em cicloergômetros ou esteira ergométrica (54).

Os exercícios resistidos foram graduados na intensidade de aproximadamente 65% de 1RM e podiam ser utilizados equipamentos como elástico, haltere ou o próprio peso como

resistência, priorizando o treinamento de grandes grupos musculares (54). O treino muscular inspiratório foi realizado por meio do dispositivo POWERbreathe Classic® de maneira isolada, com 3 séries de 15 a 30 incursões respiratórias ou de maneira associada a outro exercício aeróbico ou resistido. A carga estipulada foi  $\geq 30\%$  da Pimax. Treinamento de equilíbrio, exercícios respiratórios e higiene brônquica poderiam ser realizados, se necessário (37,55,56).

Para a sessão domiciliar, foi disponibilizado um programa de exercícios a ser seguido e, caso o paciente tivesse dificuldades durante as sessões domiciliares, seria realizado, um telemonitoramento via WhatsApp por ligação de vídeo, ligação por voz ou mensagens para ajudar o paciente (Apêndice 2).

d. Visita de final de tratamento (EoT) – Dia  $28 \pm 3$  dias

Nesta visita os participantes foram reavaliados conforme avaliação inicial, presença de eventos adversos, medicações concomitantes, busca de atendimento médico não programado e hospitalizações. Também foram recolhidas as embalagens com a suplementação referente à última semana.

e. Visita não programada

Uma visita não programada poderia ser necessária e, durante essa visita, o participante seria reavaliado e registradas alterações detectadas.

### 3.2. Desfecho primário

Redução no escore de fadiga, avaliado pela Escala de Fadiga de Piper – Revisada, após  $28 \pm 3$  dias em comparação ao momento basal com a suplementação de creatina com 6g/dia ou 18g/dia para melhora da fadiga relacionada à covid longa.

### 3.3 Desfechos secundários

Variação da capacidade física, força muscular e composição de corpo após 28±3 dias em comparação ao momento basal com a suplementação de creatina com 6g/dia ou 18g/dia em pacientes com covid longa.

Variação da qualidade de vida e de sintomas como dispneia, ansiedade e depressão após 28±3 dias em comparação ao momento basal com a suplementação de creatina com 6g/dia ou 18g/dia em pacientes com covid longa.

Estabilidade dos parâmetros hematológicos e bioquímicos dos participantes ao longo do protocolo.

### 3.4 Riscos

Embora não haja estudos definitivos, já foram relatados ligeiros aumentos nos níveis séricos de creatinina, aumento na excreção urinária de creatinina e diminuições no volume total de urina. Ganho de peso e retenção de água, aumento significativo de metilamina e formaldeído (conhecidas substâncias citotóxicas), insuficiência hepática aguda, síndrome compartimental e nefrite intersticial, em especial quando em altas doses e por período prolongado. Em relação à maltodextrina (placebo), na dose proposta, seu consumo em geral é reconhecido como seguro (57,58).

### 3.5 Eventos adversos de interesse

Necessidade de atendimento médico não programado e hospitalização.

### 3.6 Interrupção do suplemento

Em caso de internação hospitalar, recomendou-se a descontinuação do uso da creatina durante a hospitalização e o paciente foi excluído do estudo.

#### 4. População do estudo

##### 4.1 Sujeitos da pesquisa

Foram convidados a participar do estudo os pacientes em acompanhamento no ambulatório multiprofissional pós-covid-19 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB/ UNESP na cidade de Botucatu, estado de São Paulo.

##### 4.2 Critérios de elegibilidade

###### 4.2.1 Critérios de inclusão

Foi elegível para participar deste estudo, aquele indivíduo que atendeu todos os critérios a seguir:

- a. Homens ou mulheres adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com diagnóstico prévio de Covid-19 confirmado por teste documentado;
- b. Presença de fadiga a mais de 12 semanas após infecção aguda de Covid-19;
- c. Estabilidade clínica;
- d. Teste de gravidez negativo para mulheres em idade fértil;
- e. Compreender, assinar e datar o TCLE voluntário por escrito na visita antes de qualquer procedimento específico do protocolo;
- f. Ser capaz e estar disposto a cumprir com as visitas e os procedimentos do estudo.

###### 4.2.1 Critérios de exclusão

Foram excluídos aqueles que atenderam a qualquer um dos critérios a seguir:

- a. Indivíduos hospitalizados;
- b. Insuficiência de órgão preexistente, grave e não controlada, o qual impedisse a participação no estudo pelo julgamento dos investigadores;
- c. Pacientes que apresentassem sequelas pulmonares identificadas nas tomografias de tórax realizados previamente à avaliação basal;
- d. Mulheres grávidas ou lactantes;

- e. Uso de qualquer produto em investigação ou não registrado no período de 3 meses ou no período de 5 meias-vidas antes do período basal, o que for mais longo;
- f. Qualquer condição que, no parecer dos investigadores, poderia comprometer a segurança do participante ou sua aderência ao protocolo do estudo, o que incluía a incapacidade de realizar exercício físico.
- g. Distúrbios psíquicos que impedissem a compreensão em relação aos procedimentos propostos.

## 5. Avaliações e procedimentos do estudo

Um fluxograma detalhando as avaliações é apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Fluxograma do estudo

	Visita inicial	Semanas 1 – 4	Visita final	Visita não programada
	DO <sup>1</sup>		D28±3	
<b>Geral</b>				
Verificação dos critérios de Inc./Exc.	X			
Termo de consentimento livre e esclarecido	X			
Coleta de dados demográficos	X			
Medicamentos atuais	X	X	X	X
<b>Avaliações</b>				
Avaliação clínica <sup>2</sup>	X		X	X
Prova de função Pulmonar	X		X	
Tomografia computadorizada de tórax	X			
Ultrassonografia muscular	X		X	
Força muscular respiratória	X		X	
Força muscular periférica	X		X	
Composição de corpo	X		X	
Distância percorrida em 6 minutos	X		X	
Qualidade de vida	X		X	
Sensação de dispneia	X		X	
Ansiedade de depressão	X		X	
Fadiga	X		X	
<b>Análise laboratorial</b>				
Teste de gravidez <sup>3</sup>	X		X	
Hemograma completo	X		X	
Ureia	X		X	
Creatinina	X		X	
PCR	X		X	
Eletrólitos (Na, K, Mg, Ca e Cl)	X		X	
Proteínas totais e frações	X		X	
ALT/AST	X		X	
Marcadores de inflamação sistêmica – plasma	X		X	

Alocação do tratamento				
Randomização	X			
Dispensação dos suplementos <sup>4</sup>	X	X		
Contabilidade dos suplementos		X	X	X
Registro de eventos adversos	X	X	X	X
Reabilitação				
Programa de reabilitação		X		

<sup>1</sup>Os exames de PFP, TC de tórax e DP6 não realizados na visita inicial puderam ter sido executados, no máximo, três meses antes da visita;

<sup>2</sup> Exame físico completo, incluindo anamnese e sinais vitais.

<sup>3</sup> Teste rápido de gravidez: aplicável a todas as mulheres com potencial para engravidar no D0 e D28.

<sup>4</sup> Dispensação do tratamento do estudo (e/ou placebo) alocado ao participante depois que todos os critérios de seleção tivessem sido confirmados (incluindo avaliações laboratoriais para elegibilidade).

## 5.2 Detalhes das avaliações do estudo

### a. Exame físico e sinais vitais

Os exames físicos abrangeram olhos, ouvidos, nariz, garganta, pulmões/tórax, coração/sistema cardiovascular, abdômen, pele e mucosas, sistema nervoso, linfonodos, sistema musculoesquelético e, se aplicável, outros. Qualquer achado novo clinicamente relevante em comparação com o período basal deveria ser registrado na seção dedicada do eCRF e documentado como um EA, quando clinicamente significativo de acordo com o parecer do investigador.

As medições dos sinais vitais foram realizadas em cada visita e sessões de reabilitação no centro (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura corporal). O participante deveria permanecer em repouso por, no mínimo, 5 minutos antes das medições. As medições poderiam ser realizadas com o participante em posição sentada ou supina. O braço direito ou esquerdo poderia ser utilizado, no entanto, a posição e o braço utilizados para a medição deveriam ser mantidos durante todo o estudo para um participante individual.

O investigador teve de garantir que cada parâmetro fora da faixa normal fosse avaliado quanto à significância clínica. Para qualquer variação avaliada como clinicamente significativa, o investigador deveria documentar a alteração como um EA nas páginas dedicadas do eCRF. Além disso, ficou a critério do investigador documentar qualquer alteração ou tendência ao longo do tempo nos sinais vitais como um EA, caso ele considerasse que a alteração fosse clinicamente significativa, mesmo se o valor absoluto estivesse dentro do limite de alerta ou da faixa de referência.

- b. Fadiga, questionários de qualidade de vida, sensação de dispneia, ansiedade e depressão.

A Escala da Fadiga de Piper – Revisada será (Anexo 1), validada para uso na população brasileira, foi utilizada para avaliação da fadiga. Consiste em um instrumento multidimensional de autorrelato, composto por cinco questões abertas (itens 1, 24 a 27) e 22 itens fechados que, por sua vez, é constituído por três dimensões, a saber: (1) dimensão comportamental (itens dois a sete), relacionada à capacidade funcional (questões pessoas, atividades sociais e relacionamento sexual); (2) dimensão afetiva (itens oito a 12), que busca encontrar um significado atribuído à fadiga; e (3) dimensão sensorial/ psicológica (itens 13 ao 23), que busca componentes da autopercepção, emocionais e cognitivos na presença da fadiga. Cada dimensão, tal qual o escore total, é pontuada pela média dos escores de cada item, que pode variar de zero a 10. A presença de fadiga é considerada quando há escore superior a quatro, isto é, de zero a quatro, sem fadiga, superior a quatro, com fadiga. As cinco questões abertas não pontuam, sendo utilizadas apenas para obtenção de dados adicionais como duração da fadiga, o que pode estar causando a fadiga na opinião do indivíduo, bem como a presença de outros sintomas (59,60).

Para verificar o estado de saúde foi utilizada a versão validada para a língua e cultura brasileira do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) (Anexo 2). O SGRQ é composto de três domínios: sintomas, relativo ao desconforto causado por sintomas respiratórios; impacto, que verifica o impacto global nas atividades de vida e no bem-estar do paciente; atividades, que avalia as alterações da atividade física e o escore total correspondente à somatória dos três domínios. O escore de cada domínio e o escore total varia de 0 a 100 pontos, onde a pontuação zero corresponde à ausência de disfunção e a pontuação 100 corresponde a disfunção máxima. Os resultados são expressos em porcentagem, sendo que modificações acima de 4% mostram diferença clinicamente significativa para cada domínio (61).

A avaliação da dispneia foi realizada por meio da escala desenvolvida pela Medical Research Council modificada (mMRC) (Anexo 3) e validada para a língua portuguesa (62). Com escala de cinco pontos, este instrumento é baseado nas atividades que desencadeiam a dispneia e, quanto mais elevada a pontuação, maior a sensação de dispneia.

Foi utilizada também a versão traduzida para a língua e cultura brasileiras do Baseline Dyspnea Index (BDI) (Anexo 4). O BDI avalia três aspectos importantes: primeiro é avaliada a intensidade da tarefa responsável por desencadear a dispneia, no segundo a intensidade de esforço responsável por desencadear dispneia é avaliada e, no terceiro é estimada a incapacidade funcional que a dispneia causa ao paciente. Cada item varia de zero a quatro, sendo o escore total obtido pela soma dos três itens. Quanto menor a pontuação maior a intensidade de dispneia (63).

E, por fim, o questionário para a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Anexo 5) é composto por 14 itens, sendo sete utilizados para avaliar ansiedade (HADS-A) e sete para depressão (HADS-D). Os itens podem ser individualmente pontuados de zero a três, compondo 21 pontos para cada escala. Os pontos de corte adotados se baseiam nos critérios de Zigmond e Snaithe, sendo que HAD-A: sem ansiedade de 0 a 8 pontos; com ansiedade se maior ou igual a 9 pontos; e HAD-D: sem depressão de 0 a 8 pontos; com depressão se maior ou igual a 9 pontos (64).

#### c. Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais foram realizados conforme os critérios empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HCFMB/UNESP.

A avaliação laboratorial incluiu: hemograma completo, ureia, creatinina, proteína C-reativa (PCR), eletrólitos (sódio, potássio, magnésio, cálcio e cloro), proteínas totais e frações, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).

Além disso, foi coletada uma amostra de sangue adicional, em um tubo vacutainer de 10ml com heparina que será processado em centrífuga refrigerada (Eppendorf 5403®), a 1000rpm durante 5 minutos. O plasma do topo dos tubos foi retirado e centrifugado novamente para a obtenção de plasma límpido. As amostras foram armazenadas em tubos eppendorf de 1,5ml em refrigerador à -80°C para futuras investigações de mediadores inflamatórios e análise metabólica.

#### d. Prova de função pulmonar

Foi realizada prova de função pulmonar completa em sistema computadorizado de função pulmonar CareFusion Germany 234 GMBH, Hochberg, 97204, Alemanha, conforme critérios estabelecidos pela American Thoracic Society (ATS/ERS) 12 ou Ferraris KOKO Louisville, CO 80027, USA (53). Foram determinados o VEF<sub>1</sub> e a CVF em litros (L) e calculada a relação VEF<sub>1</sub>/CVF antes e após a administração de 400mcg de Salbutamol por via inalatória. Os valores de VEF<sub>1</sub> e CVF foram expressos também em porcentagem dos valores de referência (65). O exame de capacidade pulmonar total (CPT) foi realizado por meio da técnica de lavagem de nitrogênio para obtenção dos volumes pulmonares, em especial CPT, capacidade inspiratória (CI) e volume residual (VR). A captação do monóxido de carbono (DCO) foi realizada para determinação do volume alveolar (VA) e DCO por meio da manobra por respiração única (66). Os exames foram realizados conforme os critérios do laboratório de função pulmonar do HCFMB/UNESP e laudados por médico pneumologista credenciado.

e. Ultrassonografia muscular

A avaliação da ultrassonografia da musculatura diafragmática e apendicular foi realizada por meio do aparelho LOGIQ™ (GE Healthcare, Boston, EUA). A avaliação da musculatura diafragmática se deu por meio do transdutor linear de alta frequência (10-20MHz) na região entre as costelas ou na zona de aposição diafragmática. Para a avaliação da espessura diafragmática na região da cúpula, foi utilizado o transdutor setorial de baixa frequência (1-5MHz) ou transdutor convexo (2-8MHz), conforme biótipo do paciente. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com o probe mark do ultrassom posicionado no sentido craniocaudal e janelamento inicial em modo B e posterior modo M. Os valores de referência para a média da espessura diafragmática foi de 0.33cm em indivíduos de 20 a 83 anos, com limite inferior de normalidade em 0.15cm, valores abaixo representam perda de espessamento (67).

A avaliação apendicular incluiu os músculos bíceps braquial, peitoral maior e quadríceps femoral, utilizando transdutor de alta frequência (10-20MHz) em janelamento modo B para investigação da espessura muscular e da ecogenicidade. Para avaliação da ecogenicidade da musculatura apendicular e diafragmática, foi utilizado o aplicativo ImageJ™ (National Institute of Health, USA), com demarcação da área de maior concentração muscular para mensuração

do histograma médio de pixels do sítio muscular selecionado. A régua média de pixels nos fornece uma pontuação de 0 a 255 pixels, sendo 0 uma região mais hipoecoica (escura) e 255 mais hiperecoica (clara). Dentro da normalidade, a coloração da musculatura é hipoecoica, com tendência a ser cinza. Em uma régua, quanto mais próximo a 0 pixel for a média, ou menor a ecogenicidade, melhor será a qualidade das fibras musculares avaliadas (68,69).

f. Força muscular respiratória e periférica

A força muscular periférica (hand grip) foi avaliada no membro superior dominante, com um dinamômetro hidráulico manual (SH 5001, SAEHAN). Para a avaliação foram seguidas as recomendações de American Society of Hand Therapists, sendo o paciente posicionado sentado em uma cadeira, com a mão não dominante apoiada sobre a coxa. Em relação ao membro avaliado, o paciente foi instruído a manter o ombro em posição neutra, cotovelo em flexão de 90° e o antebraço em rotação neutra. Foram realizadas três medidas, sendo o maior valor considerado para análise. Durante as mensurações o avaliador emitiu um estímulo verbal padronizado e realizou um período de um minuto para descanso entre cada medida (70).

A força ventilatória foi avaliada pela medida da Pressão Inspiratória Máxima (Pimax), que é o método mais usado para medir a força inspiratória. Baseia-se na medida da pressão nas vias aéreas superiores durante uma inspiração máxima. Trata-se de uma medida simples, de baixo custo, rápida e não-invasiva. Com os pacientes sentados e nariz ocluído por um clipe nasal, eles são orientados a expirar até o volume residual e, a seguir, fazer uma inspiração máxima, mantendo-a por um a dois segundos. Já a força expiratória foi avaliada pela medida da Pressão Expiratória Máxima (Pemax). Os pacientes foram orientados a inspirar até a CPT e, depois, fazer uma expiração máxima (manobra de valsava), mantendo-a por um a dois segundos. Para a Pimax e Pemax, as manobras foram repetidas de três a cinco vezes e o valor considerado foi o de maior valor obtido, desde que a última medida não fosse superior à maior medida (incremento de 10%). Os valores de referência foram baseados em dados obtidos em uma população brasileira (71,72).

g) Composição de corpo

A composição corporal foi avaliada por meio da antropometria e impedância bioelétrica. A estatura foi determinada por estadiômetro (Balança Médica Mecânica com

Estadiômetro Filizola, São Paulo – SP, Brasil), com o paciente em posição ereta. A composição corporal foi avaliada por meio de balança de bioimpedância (Inbody 720, Teprél Equipamentos Médicos S.A., Perafita, Portugal) momento em que foram estimados o peso, índice de massa corporal, massa magra corporal, gordura corporal e relação cintura/quadril. Antes das medidas os participantes deveriam estar em jejum (por quatro horas ou mais), foram orientados a esvaziar a bexiga, permanecer em repouso durante trinta minutos, ficarem sem calçados, utilizarem roupas leves e retirarem todos os objetos metálicos de seu corpo e bolsos.

#### h) Distância percorrida em 6 minutos (DP6)

A DP6 foi realizada de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society (73). Corredor de 30 metros foi delimitado para ser seguido e os pacientes foram instruídos a caminhar a maior distância possível por seis minutos. Foi dado encorajamento verbal padronizado a cada minuto. A distância percorrida foi medida em metros e a SpO<sub>2</sub> monitorada durante todo o teste. Foram realizados dois testes para minimizar o efeito aprendizado do paciente. A distância percorrida foi considerada do segundo teste. Os testes foram realizados sem suplementação de O<sub>2</sub> para ser avaliado a magnitude de dessaturação. Quando a SpO<sub>2</sub> se apresentasse abaixo de 88% por mais de um minuto, era considerada como dessaturação e, acima deste valor, como sem dessaturação.

Para avaliar a presença de dispneia e de fadiga dos membros inferiores, a escala modificada de BORG foi aplicada antes e após os testes, para quantificar de 0 a 10 o grau de dispneia relatada diretamente pelo paciente (74).

### 5.3 Alocação

Os participantes da pesquisa foram alocados de forma randomizada, eletronicamente pelo sistema REDCap® nos seguintes grupos: grupo 1: exercício físico + suplementação de creatina de 6g/dia; grupo 2: exercício físico + suplementação de creatina de 18g/dia e grupo 3: exercício físico + suplementação de maltodextrina de 6g/dia (placebo).

## 5.4 Randomização

A lista de randomização foi gerada por um coordenador independente e foi estratificada por idade >40 anos e sexo. A randomização foi realizada por uma central online. Os blocos foram disponibilizados ao pesquisador por meio do sistema REDCap validado para a inclusão sequencial dos participantes no estudo. O grupo de tratamento foi divulgado somente depois que todas as informações sobre a inscrição do paciente foram registradas no sistema online. O paciente não soube qual grupo esteve alocado (cego simples) até o final da intervenção.

## 5.5 Métodos estatísticos dos desfechos

Todos os pacientes randomizados foram analisados nos grupos que foram alocados, independente de aderência ao tratamento ou de perda de seguimento, realizando análise por intenção de tratamento. Análise por protocolo foi realizada com a retirada dos pacientes que tivessem desvios de protocolos graves ou retirada de TCLE. Nesse estudo piloto não foi realizado cálculo de tamanho de amostra, onde tentou-se incluir 20 pacientes em cada grupo.

### a. Análise estatística

A linha de base foi definida como a visita de randomização (D1±1) e, o final do estudo, definido como a visita final (EoT). Estatísticas descritivas foram aplicadas para delinear as características de todos os participantes. Variáveis com distribuição normal foram apresentadas como médias e desvios padrão e, medianas e percentis de 25–75% para variáveis não paramétricas. A avaliação das variáveis contínuas das características entre os grupos foi analisada pelo teste ANOVA ou Kruskal Wallis. O teste do qui-quadrado analisou variáveis qualitativas binárias com frequências superiores a 5, enquanto o teste de McNemar comparou proporções dentro do mesmo grupo.

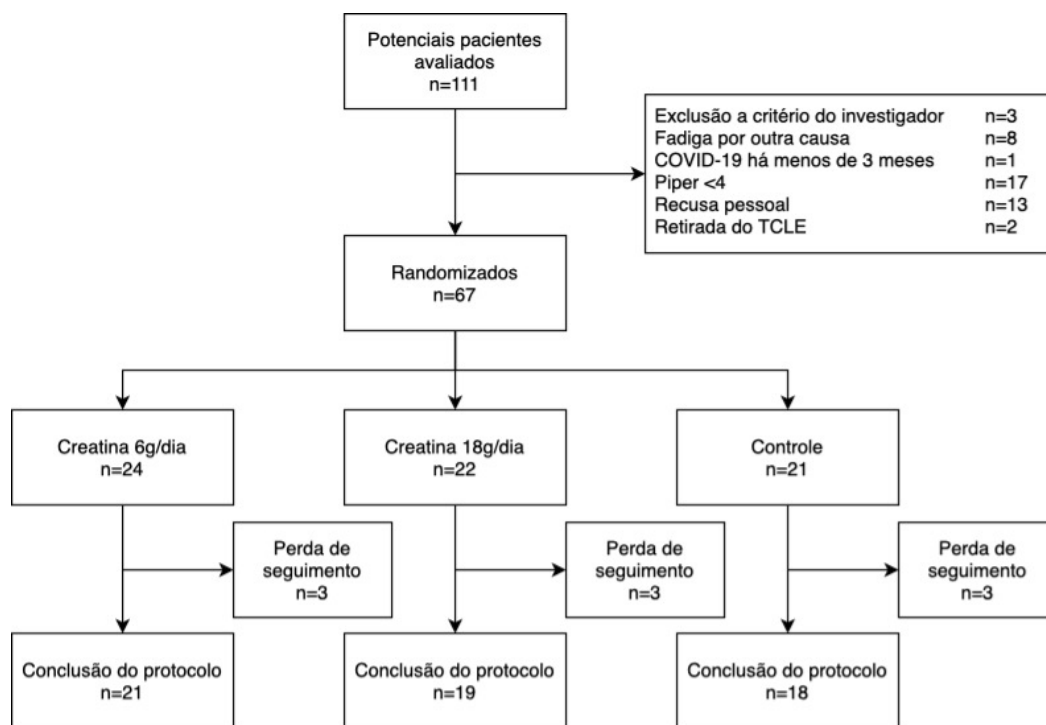
As análises seguiram o princípio de intenção de tratamento (intention-to-treat), estimando-se a diferença-em-diferenças (DID) entre os momentos basal e final para cada parâmetro, com comparação entre os grupos de creatina e o controle.

Foi aplicado um nível de significância de 5% para todos os testes e utilizados os programas Jamovi versão 2.3 (The Jamovi Project, Sydney, Austrália) e SPSS, versão 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

## 6. Resultados

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados 111 participantes, tendo sido concluído o protocolo com 58 indivíduos (Figura 1):

Figura 1: Fluxograma do estudo



Não foram encontradas diferenças entre os grupos no momento inicial, evidenciando a homogeneidade da amostra (Tabela 1).

Em contrapartida, ao ser avaliada a diferença na Escala de Fadiga de Piper – Revisada após intervenção, observou-se melhora do escore no grupo que recebeu 6g de creatina por dia (Tabela 2).

Tabela 1. Caracterização geral da amostra no momento basal

Características	Creatina 6 gr/dia N=24	Creatina 18 gr/dia N=22	Controle N=21	p
Sexo feminino, n (%)	17 (34,7)	17 (34,7)	15 (30,6)	0,866
Idade, anos, média±DP	48,6±10,8	54,6±12,5	52,9±13,0	0,217
Raça, n (%)				
Branca	24 (35,8)	19 (28,3)	20 (29,8)	
Parda	-	-	1 (1,4)	0,200
Preta	-	2 (2,9)	-	
Amarela	-	1 (1,4)	-	
IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (IQR)	32,1 (28,6-37,2)	31,4 (27,2-35,5)	30,4 (28,3-35,9)	0,805
Histórico de tabagismo, n (%)	10 (14,9)	4 (5,9)	7 (10,4)	0,223
ICC, escore, mediana (IQR)	1,5(0,0-3,0)	1,5(0,0-3,7)	1,0(0,0-2,0)	0,584
Hospitalização pela covid-19, n (%)	10 (14,9)	8 (11,9)	7 (10,4)	0,841
Intubação, n (%)	4 (5,9)	4 (5,9)	3 (4,4)	0,942
PFS escore, mediana (IQR)	5,0(4,3-6,5)	4,9(4,1-6,5)	5,5(4,7-7,0)	0,476
SGRQ %				
Sintomas, mediana (IQR)	36,1(25,9-56,7)	31,9(23,2-54,0)	21,2(15,2-46,0)	0,370
Atividades, média±DP	49,5±25,3	66,6±23,5	57,1±22,4	0,087
Impacto, mediana (IQR)	23,7(10,2-31,7)	25,9(16,4-48,7)	23,9(10,7-33,2)	0,387
Total, média±DP	33,9±17,3	43,1±19,2	34,3±16,4	0,217
mMRC escore, média±DP	1,1±0,8	1,7±1,0	1,3±0,7	0,190
BDI escore, média±DP	8,0±2,6	6,5±2,8	8,0±2,2	0,120
TC6				
Percurso, metros, média±DP	469,8±87,1	406,1±101,3	437,4±89,8	0,092
% do previsto, média±DP	87,1±15,6	76,8±18	80,0±16,4	0,117
Preensão manual, kg/F, média±DP	31,5±11,2	32,3±11,6	36,3±11,8	0,365
Pimáx, cmH <sub>2</sub> O, mediana (IQR)	-80 (-100 – -55)	-75 (-110 – -57)	-72 (-95 – -65)	0,980
Pemáx, cmH <sub>2</sub> O, mediana (IQR)	100 (80-110)	105 (70-130)	90 (60-133)	0,640
Função Pulmonar				
VEF <sub>1</sub> , %, média±DP	86,3±17,0	78,7±18,3	89,3±13,2	0,135
CVF, %, média±DP	89,6±16,1	81,7±19,0	90,5±12,5	0,237
VEF <sub>1</sub> /CVF, n	0,80(0,75-0,83)	0,81(0,76-0,84)	0,82(0,77-0,85)	0,473
CPT, %, média±DP	91,9±20,4	86,9±17,7	89,1±19,0	0,748
DLCO, %, média±DP	87,8±17,3	81,3±23,9	91,1±12,4	0,328
HADS escore				
Ansiedade, média±DP	7,4±4,1	7,4±3,9	9,5±4,7	0,233
Depressão, mediana (IQR)	4,5(1,0-7,0)	3,5(2,0-7,0)	6,0(2,0-10,0)	0,487

DP: Desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; IQR: interquartil 25-75%; ICC: Índice de Comorbidade de Charlson; PSF: Escala de fadiga de Piper; SGRQ: Questionário do Hospital St. George para Doenças Respiratórias; mMRC: escala de dispneia modified Medical Research Council; BDI: Índice de Dispneia Basal; TC6: Teste de Caminhada de 6 minutos; kg/F: quilogramas-força; Pimáx: Pressão Inspiratória Máxima; Pemáx: Pressão Expiratória Máxima; VEF<sub>1</sub>: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; CVF: Capacidade Vital Forçada; CPT: Capacidade Pulmonar Total; DLCO: Difusão do Monóxido de Carbono; HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

Tabela 2. Variação do escore de fadiga para 6g/dia e 18g/dia em comparação ao grupo controle antes e após intervenções.

	Variação do grupo controle	Variação do grupo 6gr/dia	Diferença da variação entre o grupo 6gr/dia vs controle	p Diferença da variação entre o grupo 6gr/dia vs controle	Variação do grupo 18gr/dia	Diferença da variação entre o grupo 18gr/dia vs controle	p Diferença da variação entre o grupo 18gr/dia vs controle
PFS escore, média±DP	-0,95±2,45	-3,00±1,82	-2,05	0,005	-0,89±2,06	0,05	0,942

PFS: Escala de Fadiga de Piper. ANOVA de um fator. p<0,05.

As análises das variações após intervenções entre os grupos 6g/dia e 18g/dia, em comparação ao grupo controle, para os demais parâmetros de interesse são apresentadas abaixo. Na avaliação da composição corporal e força muscular, destaca-se a variação significativa exclusivamente na preensão palmar do grupo 6g/dia (Tabela 3).

Sobre os desfechos de capacidade física, qualidade de vida, sensação de dispneia, ansiedade, depressão e função pulmonar, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis analisadas (Tabela 4), tal qual nos parâmetros laboratoriais (Tabela 5), com exceção da contagem de eosinófilos (%) que, na avaliação final, a diferença em relação ao momento basal foi estatisticamente reduzida no grupo 6g/dia em comparação ao grupo controle.

Tabela 3. Diferença na variação dos níveis de creatina para 6g/dia e 18g/dia em comparação ao grupo controle para os parâmetros de composição de corpo e força muscular

Características	Variação a partir do momento basal do grupo controle	Variação a partir do momento basal do grupo 6gr/dia	Diferença na variação entre o grupo 6gr/dia vs controle	p Diferença na variação entre o grupo 6gr/dia vs controle	Variação a partir do momento basal do grupo 18gr/dia	Diferença na variação entre o grupo 18gr/dia vs controle	p Diferença na variação entre o grupo 18gr/dia vs controle
IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (IQT)	0,05(-0,16 – 0,61)	0,29(-0,21 – 0,81)	0,24	0,832	0,46(0,00 – 0,71)	0,41	0,519
MM, kg, mediana (IQT)	0,00± 1,06	0,15±1,21	0,15	0,715	0,32±1,24	0,32	0,470
MG, kg, mediana (IQT)	0,03±1,90	-0,15±1,51	-0,19	0,732	0,18±1,15	0,15	0,787
Bíceps braquial							
Cabeça longa D, mediana (IQT)	0,02(-0,13 – 0,09)	0,01(-0,19 – 0,19)	-0,01	0,905	0,06(-0,03 – 0,40)	0,04	0,449
Cabeça longa E, mediana (IQT)	-0,02(-0,30 – 0,04)	0,00(-0,29 – 0,19)	0,02	0,812	0,02(-0,13 – 0,25)	0,04	0,653
Cabeça curta D, mediana (IQT)	0,04(-0,10 – 0,23)	0,04(-0,69 – 0,11)	0,00	0,671	0,24(0,03 – 0,53)	0,20	0,365
Cabeça curta E, mediana (IQT)	-0,02(-1,07 – 0,09)	-0,03(-0,40 – 0,11)	-0,01	0,833	0,01(-0,19 – 0,10)	0,03	0,678
Peitoral maior D, mediana (IQT)	0,03(-0,08 – 0,12)	0,03(-0,00 – 0,10)	0,00	0,999	-0,08(-0,16 – 0,08)	-0,11	0,540
Peitoral maior E, mediana (IQT)	0,05(-0,12 – 0,13)	0,07(0,01 – 0,22)	0,02	0,802	-0,03(-0,15 – 0,02)	-0,08	0,564
Quadríceps femoral							
Reto femoral D, mediana (IQT)	0,09(-0,27 – 0,14)	0,05(-0,07 – 0,21)	-0,04	0,732	0,06(-0,16 – 0,37)	-0,03	0,725
Reto femoral E, mediana (IQT)	-0,02(-0,14 – 0,24)	0,05(-0,01 – 0,27)	0,07	0,631	0,04(-0,23 – 0,35)	0,06	1,000
Vasto medial D, mediana (IQT)	0,01(-0,17 – 0,17)	0,08(0,01 – 0,18)	0,07	0,770	0,06(-0,11 – 0,31)	0,05	0,766
Vasto medial E, mediana (IQT)	0,10(-0,12 – 0,18)	0,17(0,02 – 0,31)	0,07	0,479	0,01(-0,08 – 0,31)	-0,09	0,988
Diafragma							
Cúpula D, mediana (IQT)	0,00(-0,02 – 0,04)	0,00(-0,02 – 0,01)	0,00	0,997	-0,02(-0,13 – 0,01)	-0,02	0,367
Cúpula E, mediana (IQT)	0,01(-0,01 – 0,02)	-0,01(-0,02 – 0,00)	-0,02	0,527	-0,02(-0,07 – 0,01)	-0,03	0,474
Preensão manual <sup>†</sup> , kgf, média±DP	-1,07±6,10	3,33±5,74	4,40	<b>0,037</b>	-0,39±6,45	0,68	0,751
Pimáx, cmH <sub>2</sub> O, mediana (IQT)	-5,7±24,8	-17,2±29,8	-11,51	0,200	-12,33±16,9	-6,62	0,477
Pemáx, cmH <sub>2</sub> O, média±DP	7,1±17,7	15,3±26,8	8,21	0,341	-7,3±24,5	-14,4	0,107

<sup>†</sup>Membro dominante. IMC: Índice de Massa Corporal; MM: Massa magra; MG: Massa Gorda; IQT: Interquartil 25-75%; kgf: Quilogramas-força; DP: desvio padrão; Pimáx: Pressão Inspiratória Máxima; cmH<sub>2</sub>O: centímetros de água; Pemáx: Pressão Expiratória Máxima. ANOVA de um fator ou Kruskal-Wallis. p<0,05.

Tabela 4. Diferença na variação dos níveis de creatina para 6g/dia e 18g/dia em comparação ao grupo controle para os desfechos de capacidade física, qualidade de vida, sensação de dispneia, ansiedade, depressão e função pulmonar

Características	Variação a partir do momento basal do grupo controle	Variação a partir do momento basal do grupo 6gr/dia	Diferença na variação entre o grupo 6gr/dia vs controle	p Diferença na variação entre o grupo 6gr/dia vs controle	Variação a partir do momento basal do grupo 18gr/dia	Diferença na variação entre o grupo 18gr/dia vs controle	p Diferença na variação entre o grupo 18gr/dia vs controle
TC6, m, mediana (IQT)	40,6±84,3	20,7±57,0	-19,9	0,462	56,2	15,6	0,573
SGRQ, %							
Sintomas, média±DP	-3,6±25,8	-14,6±23,6	-11,0	0,161	-3,85±18,1	-0,2	0,976
Atividades, média±DP	-10,4±25,7	-15,1±24,3	-4,7	0,605	-9,8±29,0	0,6	0,948
Impacto, média±DP	-3,0±12,2	-11,8±16,2	-8,8	0,098	-3,9±16,5	-0,9	0,865
Total, média±DP	-4,6±15,8	-13,0±17,9	-8,3	0,167	-6,2±17,8	-1,6	0,795
BDI, escore, média±DP	1,0±3,7	1,8±2,3	0,8	0,418	1,3±3,4	0,3	0,760
mMRC, escore, mediana (IQT)	-1,0(-1,0 – 0,0)	-1,0(-1,0 – 0,0)	0,0	0,976	0,0(-1,0 – 0,0)	1,0	0,848
HAD							
Ansiedade, escore, média±DP	-1,2±4,8	-0,9±3,8	0,2	0,858	-0,3±3,5	0,8	0,558
Depressão, escore, média±DP	-1,0±3,2	-1,4±2,7	-0,4	0,656	0,6±2,7	1,6	0,120
CVF pré BD, %, média±DP	-1,07±8,71	1,28±4,34	2,34	0,338	0,33±7,43	1,40	0,582
VEF <sub>1</sub> pré BD, %, média±DP	-1,00±10,42	0,11±5,44	1,11	0,789	-0,27±5,81	0,73	0,789
VEF <sub>1</sub> /CVF pré BD, L, média±DP	0,00±0,02	-0,01±0,03	-0,02	0,132	-0,00±0,04	-0,01	0,551
CPT pré BD, %, média±DP	0,60±10,61	-3,86±6,42	-4,46	0,218	2,38±9,02	1,77	0,665
DLCO, %, mediana (IQT)	-4,50(-10,7 – 6,50)	-1,00(-9,00 – 0,00)	3,50	0,995	0,00(-3,00 – 2,00)	4,50	0,938

TC6: Teste de Caminhada de 6 Minutos; m: metros; IQT: interquartil 25-75%; SGRQ: Questionário do Hospital St. George para Doenças Respiratórias; DP: Desvio Padrão; BDI: Índice de Dispneia Basal; mMRC: Escala de Dispneia Modificada do Medical Research Council; HAD: Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar; CVF: Capacidade Vital Forçada; BD: Broncodilatador; DP: Desvio Padrão; VEF<sub>1</sub>: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; CPT: Capacidade Pulmonar Total; DLCO: Medida de Difusão do Monóxido de Carbono. ANOVA de um fator ou Kruskal-Wallis. p<0,05.

Tabela 5. Diferença na variação dos níveis de creatina para 6g/dia e 18g/dia em comparação ao grupo controle para os parâmetros laboratoriais

Características	Variação a partir do momento basal do grupo controle	Variação a partir do momento basal do grupo 6gr/dia	Diferença na variação entre o grupo 6gr/dia vs controle	p Diferença na variação entre o grupo 6gr/dia vs controle	Variação a partir do momento basal do grupo 18gr/dia	Diferença na variação entre o grupo 18gr/dia vs controle	p Diferença na variação entre o grupo 18gr/dia vs controle
Hemoglobina, g/dL, média±DP	0,04±1,02	-0,32±0,81	-0,36	0,212	-0,48±0,75	0,30	0,087
Hematócrito, %, mediana (IQT)	-0,25(-2,33 – 1,45)	-0,10(-1,90 – 1,70)	0,18	1,000	-0,65(-3,15 – 0,15)	0,40	0,533
Leucócitos, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> , média±DP	-0,28±1,90	0,32±1,34	0,61	0,289	-0,21±1,88	0,07	0,905
Neutrófilos, %, mediana (IQT)	0,80(-0,55 – 3,60)	0,60(-1,30 – 4,00)	-0,20	0,998	2,35(-1,02 – 4,95)	1,55	0,964
Neutrófilos, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> , mediana (IQT)	-0,29(-0,96 – 0,47)	0,22(-0,08 – 0,62)	0,51	0,248	0,17(-0,74 – 0,67)	0,46	0,947
Linfócitos, %, média±DP	-2,37±5,35	-0,88±4,40	1,49	0,372	-0,35±5,29	2,02	0,244
Linfócitos, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> , mediana (IQT)	-0,22(-0,52 – 0,00)	0,00(-0,16 – 0,30)	0,22	0,130	-0,18(-0,41 – 0,20)	0,04	0,759
Eosinófilos, %, média±DP	0,39±0,82	-0,26±0,89	-0,66	<b>0,022</b>	-0,11±0,79	-0,50	0,086
Eosinófilos, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> , média±DP	0,03±0,06	-0,01±0,05	0,01	0,777	-0,01±0,05	0,00	0,911
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> , média±DP	14,38±31,54	2,29±26,03	-12,09	0,221	6,44±31,08	-7,93	0,436
PCR, mg/dL,	0,00(0,00 – 0,13)	0,00(0,00 – 0,00)	0,00	0,970	0,00(0,00 – 0,00)	0,00	0,776
AST, U/L,	-1,00(-7,25 – 0,50)	-1,00(-2,00 – 0,00)	0,00	0,719	-1,00(-6,00 – 2,00)	0,00	0,729
ALT, U/L,	-2,50(-6,00 – 3,50)	-1,00 (-3,00 – 3,00)	1,50	0,903	0,00(-6,00 – 2,00)	2,50	0,982
Proteínas totais, g/dL	-0,20±0,35	-0,10±0,44	0,10	0,492	-0,14±0,48	0,06	0,697
Albumina, g/dL	-0,16±0,29	-0,06±0,25	0,10	0,290	-0,19±0,27	-0,03	0,734
Ureia, mg/dL	-1,00±10,42	-0,38±7,48	0,62	0,839	0,24±9,67	1,24	0,699
Creatinina, mg/dL	0,00(-0,10 – 0,00)	0,10(0,00 – 0,20)	0,10	0,100	0,10(0,00-0,20)	0,10	0,892
Sódio, mmol/L	0,00(-1,50 – 0,00)	-2,00(-3,00 – 0,00)	-2,00	0,294	1,00(0,00 – 2,50)	1,00	0,099
Potássio, mmol/L	-0,00±0,30	0,06±0,38	0,06	0,626	-0,10±0,34	-0,10	0,417
Magnésio, mmol/L	0,00(-0,10 – 0,10)	0,00(-0,10 – 0,10)	0,00	0,987	-0,10(-0,10 – -0,10)	-0,10	0,222
Cálcio, mmol/L	-0,05±0,39	-0,02±0,41	0,03	0,845	0,18±0,40	0,23	0,104
Cloro, mmol/L	-0,50(-2,25 – 1,25)	0,00(-2,00 – 1,00)	0,50	0,981	0,00(-1,00 – 3,00)	0,50	0,660

g/dL: gramas por decilitro; DP: desvio padrão; IQT: Interquartil 25-75%; x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>: mil vezes por milímetro cúbico; PCR: Proteína C-Reativa; mg/dL: miligramas por decilitro; AST: Aspartato Aminotransferase; U/L: Unidades por litro; ALT: Alanina Aminotransferase; mmol/L: Milimol por litro. ANOVA de um fator ou Kruskal-Wallis. p<0,05.

Em relação aos efeitos adversos, embora o grupo 18g/dia tenha relatado maior ocorrência, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabela 5).

Tabela 5. Eventos adversos relatados

Evento	Grupo controle N=21	Grupo 6gr/dia N=22	Grupo 18gr/dia N=21
Gastrointestinais, n (%)	1 (5)	5 (23)	9 (43)
Náusea	1 (5)	1 (5)	4 (19)
Distensão abdominal	-	1 (5)	1 (5)
Diarreia	-	1 (5)	3 (14)
Gastralgia	-	-	1 (5)
Constipação	-	1 (5)	-
Flatulência	-	1 (5)	-
Cefaleia, n (%)	1 (5)	1 (5)	1 (5)
Tontura, n (%)	-	-	1 (5)
Câimbras, n (%)	-	-	2 (10)
Polidipsia, n (%)	-	1 (5)	-
Ansiedade, n (%)	-	1 (5)	-
Disgeusia, n (%)	-	1 (5)	-
Faringalgia, n (%)	-	1 (5)	-
Dispneia, n (%)	-	-	1 (5)



# Creatine Supplementation on Fatigue Related to Post-COVID-19 condition – Fatigue Study: A randomized controlled trial<sup>1</sup>

Maercio Souza Cícero dos Santos<sup>1</sup>, Mariana de Souza Dorna<sup>2</sup>, Adrielle Fogaça Costa<sup>1</sup>, Estefânia Aparecida Thomé Franco<sup>2</sup>, Izabele Bassani<sup>1</sup>, Jéssica Geronutti<sup>2</sup>, Leticia Cláudia de Oliveira Antunes<sup>2</sup>, Luís Fernando Pereira Brizola<sup>1</sup>, Carolina Carreira Breda<sup>1</sup>, Caroline Santos Marin<sup>1</sup>, Fernanda Saori Suetake<sup>1</sup>, Yasmin de Oliveira Barros<sup>1</sup>, Paula Schmidt Azevedo<sup>1</sup>, Sergio Alberto Rupp de Paiva<sup>1</sup>, Suzana Erico Tanni<sup>1</sup>, and Robson Aparecido Prudente<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> São Paulo State University (UNESP), Medical School, Botucatu. Botucatu, Brazil

<sup>2</sup> Clinical Hospital of the Faculty of Medicine of Botucatu. Botucatu, Brazil.

**Keywords:** post-COVID-19 condition, COVID-19, fatigue, creatine, exercise.

## Abstract

**Background:** Post-COVID-19 condition (PCC) are characterized by fatigue, dyspnea, and muscle pain, with treatment including physical exercise and nutritional support. Creatine supplementation under these conditions may increase the total body creatine pool, thereby increasing muscular phosphocreatine availability and improving the energy substrate supply to sustain activity and reduce fatigue. This study investigated the efficacy of creatine supplementation in alleviating fatigue symptoms in patients with PCC, as well as its effects on quality of life, lung function, physical performance, body composition, and muscle strength.

**Methods:** This randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study assessed supplementation with either 6 g or 18 g of creatine per day or 6 g of maltodextrin (placebo) combined with physical activity three times a week over four weeks. Participants with PCC who experienced fatigue (score  $\geq 4$  on the revised Piper Fatigue Scale (PFS-R)) underwent physical examination; laboratory evaluation; pulmonary function tests; muscle ultrasound; respiratory and peripheral muscle strength assessments; body composition analysis; physical capacity tests; and questionnaires on quality of life, dyspnea, anxiety, and depression before and after the intervention. Difference-in-differences (DID) between these two time points were compared across the intervention groups and the control arm.

**Results:** Sixty-seven individuals were randomized (76.6% female,  $52 \pm 12$  years), and 58 completed the protocol: 21 in the 6 g/day group, 19 in the 18 g/day group, and 18 in the placebo arm. When the DID in the PFS-R before and after the intervention was assessed, a score change of -2.05 was observed in the 6 g/day arm ( $p = 0.005$ ). Additionally, this same group showed significant variation in grip strength (4.4 kgf;  $p = 0.037$ ). Adverse events were minimal, transient, and did not require medical intervention.

**Conclusions:** Creatine supplementation at 6 g/day may alleviate fatigue and improve peripheral muscle strength in patients with PCC, with a favorable safety profile.

---

<sup>1</sup> Em fase de submissão na Revista *Frontiers in Nutrition* (ISSN 2296-861X)

## Introduction

Since the onset of the COVID-19 pandemic, millions of people have been affected by the post-COVID-19 condition (PCC). According to the World Health Organization (WHO), global estimates indicate that approximately 6% of individuals who have COVID-19 develop PCC, although these figures, which are largely based on cases recorded during the first two years of the pandemic, demonstrate considerable variability. More recent evidence suggests a reduction in the risk of developing the condition; however, such data remain limited and are predominantly derived from high-income countries. Nevertheless, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the virus responsible for COVID-19, continues to circulate widely, ensuring that PCC remains a significant threat and an ongoing challenge for global public health (1,2).

Also known as post-COVID syndrome, long-term COVID-19, or simply long COVID, its diagnosis is primarily clinical and is defined by the persistence of symptoms for more than three months following acute SARS-CoV-2 infection, as well as diverse clinical manifestations that may affect multiple organ systems and present with varying degrees of severity (1,3). More than 200 symptoms associated with this condition have been described, extending beyond the respiratory system. Among the most common symptoms are fatigue, muscle or joint pain, shortness of breath, headache, difficulty thinking or concentrating, and changes in taste (2,4–6).

There is still limited understanding regarding the causes, risk factors, and interventions associated with PCC. However, current studies suggest that, rather than being a systemic immune disease, PCC, such as myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia, represents a neuroimmune disorder characterized by functional abnormalities in the central and autonomic nervous systems (7). Additionally, potential irregularities in creatine metabolism have been highlighted, particularly in cases of postviral fatigue, notably those conditions linked to mitochondrial dysfunction and impaired adenosine triphosphate (ATP) resynthesis (8–13). Consequently, current treatment is based on classical interdisciplinary and multidisciplinary approaches to chronic fatigue management, typically involving physical rehabilitation and nutritional and psychosocial support, with or without pharmacological therapy (14–18).

Regarding creatine supplementation in this condition, the primary hypothesis is that supplementation would increase the total body creatine pool, resulting in greater muscular phosphocreatine availability and, consequently, improved substrate availability for sustaining activity and reducing fatigue (19,20). Although some studies have investigated this mechanism in other fatigue-related conditions, specific findings concerning fatigue in the PCC remain scarce (21–25).

Thus, the present study was designed to characterize the clinical progression of patients with persistent PCC and to compare the impact of creatine supplementation on symptom evolution. Additionally, the efficacy of this intervention on muscle mass, strength, and physical performance in adults was evaluated. Taken together, these results may inform the development of new therapeutic strategies, contributing to improvements in the quality of life of affected individuals and reducing the burden of COVID-19 on healthcare systems.

In this context, we aimed to evaluate the efficacy of creatine supplementation in alleviating fatigue symptoms in patients with PCC, as well as its effects on quality of life, lung function,

physical performance, body composition, and muscle strength.

Article types

Original Research.

Methods

Study design, participants and ethical approval

We conducted a randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy of creatine supplementation at daily doses of 6 g or 18 g for  $28 \pm 3$  days. Patients attending the multidisciplinary post-COVID-19 outpatient clinic of the Clinical Hospital of Botucatu Medical School (HCFMB/UNESP), São Paulo, Brazil, were invited to participate.

Eligible participants were adults ( $\geq 18$  years old), male or female, with a documented diagnosis of COVID-19, who experienced fatigue persisting for more than 12 weeks following acute SARS-CoV-2 infection, who were clinically stable at the initial evaluation, who had a negative pregnancy test for women of childbearing potential, and who were able to comply with study visits and procedures. Exclusion criteria included hospitalization or requirement for hospitalization during the study protocol, preexisting severe and uncontrolled organ insufficiency, pulmonary sequelae identified by chest CT and/or pulmonary function tests performed prior to baseline evaluation that were unrelated to COVID-19, use of unregistered nutritional or investigational products within three months or within five half-lives before baseline, inability to perform physical exercise/rehabilitation, or psychiatric disorders preventing comprehension of the proposed procedures. The participants provided signed informed consent, and the study was approved by the Research Ethics Committee of the Botucatu Medical School (CAAE: 65312822.8.0000.5411).

The participants were randomized at a 1:1:1 ratio into three groups: (1) creatine 6 g/day, (2) creatine 18 g/day, and (3) placebo (maltodextrin 6 g/day). The randomization list was generated by an independent coordinator and stratified by age ( $>40$  years) and sex. Randomization was performed through a centralized online system, with block randomization implemented in REDCap and integrated with the stratification factors. The treatment assignment was revealed only after all participant enrollment information had been entered into the system. The participants were blinded to their group assignment (single-blind). All groups attended three weekly physical rehabilitation sessions (aerobic exercises, strength training, flexibility, balance, neuromuscular control, and respiratory exercises), consisting of two in-person sessions and one remote session, all of which were supervised by a qualified cardiorespiratory physiotherapist. Adherence to the exercise program was defined as completing at least 60% of the prescribed exercises, verified by attendance at the in-person sessions and self-reports of the remote sessions. The physical activity sessions were progressively adjusted according to each participant's tolerance, whereas supplement doses remained constant throughout the study.

On the first visit (Day 1), participants diagnosed with PCC and fatigue by a qualified physician were evaluated and subsequently randomized into one of the three study groups. They received the assigned supplement in identical packaging, were given all instructions regarding supplement use, and had their rehabilitation sessions scheduled. The first week of supplementation was provided after the initial assessment, whereas subsequent weekly supplies were delivered during the in-person physiotherapy sessions, following verification of

adherence to the previous week by counting and identifying all returned packages. Missing supplementation for at least 60% of the days in the week (4 days) was considered a major protocol deviation. Prior to the start of the first weekly rehabilitation session, the participants were also asked about their general health status, supplement usage and administration times, occurrence and intensity of any adverse events, unplanned use of healthcare resources, and any changes in concomitant medications.

At the end-of-treatment (EoT) visit, participants were reassessed following the initial evaluation protocol, including the presence of adverse events, concomitant medications, unplanned medical visits, and hospitalizations.

An independent efficacy and safety committee conducted biweekly reviews of clinical and safety data, including cumulative reports and emergency analyses. The committee monitored data quality and, although empowered to recommend suspension or termination of the study, this was not necessary owing to the absence of serious adverse events, thereby ensuring participant safety.

#### Assessments and Procedures of the Study

The Piper Fatigue Scale–Revised (PFS-R), validated for use in the Brazilian population, was employed to assess fatigue (primary outcome), with fatigue defined as a score greater than four (26–28). Quality of life was evaluated via the Brazilian Portuguese version of the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (29). Symptoms of anxiety and depression were assessed with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (30). Dyspnea was measured via the Modified Medical Research Council (mMRC) scale and the Baseline Dyspnea Index (BDI), both of which have been validated for Brazilian Portuguese and cultural contexts (31,32).

A complete pulmonary function test was performed via computerized systems (CareFusion Germany 234 GmbH, Hochberg, 97204, Germany, or Ferraris KOKO, Louisville, CO 80027, USA) according to the American Thoracic Society (ATS/ERS) guidelines (33). Forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and forced vital capacity (FVC) values were also expressed as percentages of the predicted reference values (34,35). Total lung capacity (TLC) was assessed through the nitrogen washout technique to measure lung volume, including TLC, inspiratory capacity (IC), and residual volume (RV). The capacity of the lungs to diffuse carbon monoxide (DLCO) and the alveolar volume (VA) were measured via a single-breath maneuver (35).

Body composition was assessed through anthropometry and bioelectrical impedance analysis (InBody 720, Teprel Medical Equipment S.A., Perafita, Portugal), and weight, body mass index, lean body mass, body fat, and waist–hip ratio were estimated (36). Ultrasonography of the diaphragmatic and appendicular muscles was performed via the LOGIQ™ system (GE Healthcare, Boston, USA). For diaphragmatic muscle assessment, a high-frequency linear transducer (10–20 MHz) was used in the intercostal region or diaphragmatic apposition zone. Diaphragm thickness at the dome was measured with either a low-frequency sector transducer (1–5 MHz) or a convex transducer (2–8 MHz), depending on the patient's body type (37). Appendicular muscle evaluation included the biceps brachii, pectoralis major, and quadriceps femoris muscles, and a high-frequency transducer (10–20 MHz) in B-mode was used to assess muscle thickness and echogenicity. The muscle echogenicity of both the appendicular and diaphragmatic muscles was analyzed via ImageJ™ software (National Institutes of Health,

USA) by delineating the area with the highest muscle density to measure the average pixel histogram of the selected muscle site (38,39).

The six-minute walk test (6MWT) was conducted according to the American Thoracic Society guidelines (40). Peripheral muscle strength was assessed in the dominant upper limb via a manual hydraulic dynamometer (SH 5001, SAEHAN), following the recommendations of the American Society of Hand Therapists (41). Respiratory muscle strength was measured by maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) using reference values for the Brazilian population (42,43).

The laboratory tests included complete blood count; urea, creatinine, and C-reactive protein (CRP) levels; and the levels of electrolytes (sodium, potassium, magnesium, calcium, and chloride), total proteins and fractions, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT)..

#### Statistical analysis

The baseline was defined as the randomization visit (D1), and the end of the study was defined as the final visit (EoT). Descriptive statistics were used to characterize the participants. Analyses were conducted according to the intention-to-treat principle, and differences-in-differences (DID) between baseline and the end of the study were estimated and compared among the creatine supplementation groups and the control group. Between-group differences were assessed via ANOVA or the Kruskal-Wallis test for continuous variables and via Pearson's chi-square test for categorical variables, with a significance level of 5%. All analyses were performed via Jamovi version 2.3 (The Jamovi Project, Sydney, Australia) and SPSS version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

#### Results

Between October 2023 and September 2024, sixty-seven participants were enrolled, with 58 individuals completing the protocol (74% women, aged 52±12 years). The intervention and comparator were delivered as planned, with high participant adherence and full fidelity to the protocol (Figure 1). No differences were found between the groups at baseline (Table 1). In contrast, when the difference in the PFS-R score after the intervention was evaluated, a reduction was observed in the group that received 6 g of creatine per day (-2.05;  $p = 0.005$ ) (Table 2).

The analysis of postintervention differences in body composition and muscle strength outcomes between the 6 g/day and 18 g/day groups and the control group revealed significant differences in handgrip strength, with an increase of 4.40 kgf ( $p = 0.037$ ) relative to the control group. No significant differences were observed in the other analyzed variables.

Among the laboratory parameters, only the percentage of eosinophils was significantly lower in the 6 g/day group than in the control group (-0.66%;  $p = 0.022$ ).

The adverse effects in the control group were restricted to one case of nausea (4.7%) and one case of headache (4.7%). In the 6 g/day group, gastrointestinal events predominated, with a higher frequency of nausea (22.7%), followed by abdominal distension (4.5%), diarrhea (4.5%), gastralgia (4.5%), flatulence (4.5%), and constipation (4.5%). In the 18 g/day group, a greater number of events were observed, notably nausea (42.8%), abdominal distension (19%), diarrhea (14%), and gastralgia (4.7%). The comparison between groups revealed no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ). All adverse events tended to resolve within the

first few days without requiring medical intervention.

#### Discussion

This pilot study suggested that creatine may safely reduce fatigue symptoms and increase peripheral muscle strength in patients with PCC. Under other conditions, supplementation improved muscle function and fatigue, and although the exact mechanisms still need to be better elucidated, its effects may be related to increased intramuscular phosphocreatine (PCr) content (21,23,24).

It is known that creatine increases PCr availability, which is fundamental for rapid ATP resynthesis during high-intensity activities, contributing to better muscle performance. This rapid resynthesis is possible owing to the system called the "creatine phosphate shuttle," in which phosphocreatine transports high-energy phosphates from inside the mitochondria to muscle contraction sites, ensuring an efficient energy supply during exercise (44).

In the PCC, recent studies indicate that mitochondrial dysfunction is one of the central pathophysiological mechanisms associated with reduced ATP production and, consequently, manifestations of symptoms such as chronic fatigue. Evidence indicates that SARS-CoV-2 infection can cause persistent damage to mitochondria in various organs beyond the lungs, promoting systemic alterations in cellular energy generation and increased oxidative stress (45). At the molecular level, viruses interfere with mitochondrial gene expression, impair oxidative phosphorylation, and induce the activation of compensatory metabolic pathways, such as glycolysis, which is less efficient in meeting the cellular energy demand (46,47). Furthermore, this dysfunction compromises the regulation of the innate immune response, favoring the maintenance of a persistent inflammatory state that contributes to symptom chronicity (45).

In this context, experimental models revealed that creatine could also improve mitochondrial biogenesis and respiratory efficiency and protect them from oxidative damage, maintaining their functional integrity and contributing to improved muscle performance, reduced fatigue, and preservation of cellular function under normal and pathological conditions (48–50).

Moreover, studies suggest that its supplementation elevates muscle PCr levels during the transition from anaerobic to aerobic metabolism in activities requiring greater effort, resulting in a significant delay in the onset of muscle fatigue. Additionally, it is capable of optimizing PCr resynthesis after exercise, especially in middle-aged individuals (23,24). Another proposed mechanism is its potential to increase the intracellular water content, promoting a hydration state that benefits muscle function and metabolic control, with consequent muscle strength gain, improved physical capacity, and a reduction in symptoms such as fatigue (51).

More specifically, Ranisavljev et al. reported that the total creatine concentration in the brain and skeletal muscle of patients with PCC was significantly lower than the reference values established for the general population (52). Consistent with these findings, Slankamenac et al. suggested that its supplementation could significantly increase the levels of this compound in various brain regions, which could be related to improved neurological function and, consequently, a reduction in symptoms reported by these patients, such as body pain, respiratory problems, concentration difficulties, and general malaise. In their specific study, glucose addition potentiated this effect, facilitating a broader increase in creatine in different brain regions (53). In another study conducted by the same authors, in which creatine supplementation was evaluated for six months in patients with PCC, the main hypotheses for

symptom improvement, beyond increased PCr, ATP resynthesis during recovery, and improved brain bioenergetics, were anti-inflammatory action, antioxidant effects, and neuromuscular modulation (54,55).

With respect to handgrip strength, we observed an increase in the 6 g/day group, and although it is not a unique marker of muscle capacity, it is known to be strongly correlated with functionality and quality of life, particularly in the elderly population (56). In the context of PCC, decreased handgrip strength has been associated with a greater risk of morbidity and mortality in this population, suggesting that strategies for strength gain in these individuals should be encouraged (57). The role of creatine in muscle strength gain is well established, as resistance training is effective for increasing muscle strength in different populations, including young adults and elderly individuals (58,59).

In the same group that received 6 g/day, a slight reduction in the eosinophil percentage was observed throughout the follow-up period. Although statistically significant, this variation was considered without clinical relevance and was not accompanied by signs or symptoms suggestive of immune hyperreactivity, allergic reactions, or other relevant hematological alterations, reflecting more physiological variations or transient immune system adaptations than necessarily an adverse effect of the intervention.

With respect to other outcomes, we recognize that major alterations in these parameters are not expected in just one month of follow-up. However, even though statistically nonsignificant, the observed variations, especially in physical capacity and body composition indicators, suggest that future investigations with longer follow-up periods should be encouraged.

Overall, the intervention was well tolerated, presenting a consistent safety profile throughout the one-month follow-up, without evidence of relevant adverse effects or deterioration of health status. The reported side effects manifested predominantly in the first days after supplementation initiation and regressed spontaneously, without the need for medical intervention. This behavior is compatible with what is known about creatine supplementation, particularly when it is administered at relatively high doses (10–20 g/day), in which incomplete absorption can lead to compound accumulation in the intestinal lumen, increasing osmolarity and triggering diarrhea or abdominal distension. Such manifestations tend to cease within a few days, as gastrointestinal tract adaptation occurs and the absorption rate improves (60–62).

The present study has several limitations that need to be considered. The reduced sample size may have limited the statistical power to detect additional differences between groups, and the minimum period of four weeks may not have been sufficient to capture all potential effects of creatine supplementation in this population, in addition to the lack of detailed investigation of participants' regular dietary intake. Furthermore, the adopted design did not aim to establish cause-and-effect relationships but rather aimed to preliminarily evaluate the potential benefits of creatine supplementation in this clinical context, with more detailed elucidation of the underlying physiological mechanisms in this population being the subject of future investigations.

Notably, although intention-to-treat analysis is methodologically appropriate, its interpretation may be limited in contexts of low adherence to supplementation or exercise protocols. In the present study, this condition may have influenced the primary outcome, considering that only

the group that received 6 g/day creatine experienced fatigue improvement, whereas the group that received 18 g/day creatine did not demonstrate such improvement. Additionally, it is possible that other factors contributed to these results, including a potential nonlinear dose–response relationship, in which higher doses would not provide additional benefits and could even prove counterproductive (63). Other factors may include metabolic overload, effects on cellular hydration, interactions with exercise, effects on inflammation, and even individual dose–response (61,64–66).

In conclusion, creatine supplementation at a dosage of 6 g/day may contribute to reducing fatigue and increasing peripheral muscle strength in patients with PCC, with good tolerability and favorable safety profiles, reinforcing the biological plausibility and therapeutic potential of creatine in this population.

#### Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

#### Author Contributions

MSCS, MSD, SET, PSA, SARP, and RAP designed the research; MSCS, MSD, RAP, AFC, EATF, IB, JG, LCOA, LFPB, CCB, CSM, FSS, and YOB conducted the research; RAP and SET analyzed the data; and MSCS, MSD, SET, and RAP wrote the paper. All the authors read and approved the final manuscript.

#### Funding

São Paulo Research Foundation (FAPESP), grant number 2023/00463-2.

#### Acknowledgments

We gratefully acknowledge the São Paulo Research Foundation (FAPESP) for the financial support that made this study possible. We also thank the ATS MECOR Program in Latin America for their invaluable support with the study methodology and statistical analysis and all the participants who generously contributed to this research.

#### Reference

1. Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A, et al., Long COVID science, research and policy. *Nat Med.* (2024) 30:2148–64. doi: 10.1038/s41591-024-03173-6
2. World Health Organization. Post COVID-19 condition (long COVID). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid)) [September 2025].
3. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious Diseases.* (2022) 22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
4. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. *Nat Med.* (2023) 29(9): 2347-57. doi: 10.1038/s41591-023-02521-2
5. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* (2021)

114(9): 428–42.

6. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. (2021) 199(2):113-9. doi: 10.1177/01410768211032850
7. Goldenberg DL. The pivotal role of central sensitization in long COVID, fibromyalgia and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Expert Rev Neurother*. (2025) 25(8):973–89.
8. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ*. 2020;370:m3489. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3489>
9. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of Long-COVID. *Nat Med*. (2021) 27(4):626-31. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
10. Archard LC, Bowles NE, Behan PO, Bell EJ, Doyle D. Postviral fatigue syndrome: Persistence of enterovirus RNA in muscle and elevated creatine kinase. *J R Soc Med*. (1988) 81(6):326-9. doi: 10.1177/014107688808100608
11. McCully KK, Natelson BH, Iotti S, Sisto S, Leigh JS. Reduced oxidative muscle metabolism in chronic fatigue syndrome. *Muscle Nerve*. (1996) 19(5):621-5. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199605)19:5<621::AID-MUS10>3.0.CO;2-Q
12. Brooks JCW, Roberts N, Whitehouse G, Majeed T. Proton magnetic resonance spectroscopy and morphometry of the hippocampus in chronic fatigue syndrome. *B J Radiol*. (2000) 73(875):1206-8. doi: 10.1259/bjr.73.875.11144799
13. Chen L, Cai Q, Zheng P. Mitochondrial metabolic rescue in post-COVID-19 syndrome: MR spectroscopy insights and precision nutritional therapeutics. *Front Immunol*. (2025) 23(16): 1597370. doi: 10.3389/fimmu.2025.1597370
14. Burgers J. “Long covid”: The Dutch response. *BMJ*. (2020) 370:m3202. doi: 10.1136/bmj.m3202
15. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of covid-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. (2021) 372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136
16. Kos D, Duportail M, D’hooghe MB, Nagels G, Kerckhofs E. Multidisciplinary fatigue management programme in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Mult Scler*. (2007) 13(8):996-1003. doi: 10.1177/1352458507078392
17. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EHS, Chalder T et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. (2013) 2013(8):CD008322. doi: 10.1002/14651858.CD008322.pub2
18. Fowler-Davis S, Platts K, Thelwell M, Woodward A, Harrop D. A mixed-methods systematic review of postviral fatigue interventions: Are there lessons for long Covid? *PLoS One*. (2021) 16(11):e0259533. doi: 10.1371/journal.pone.0259533

19. Peralta J, Amancio OMS. Creatine as an ergogenic supplement for athletes. *Rev Nutr.* (2002) 15(1):83-93. doi: 10.1055/s-2007-972670
20. Greenhaff PL, Casey A, Short AH, Harris R, Soderlund K, Hultman E. Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. *Clin Sci.* (1993) 84(5):565-71. doi: 0.1042/cs0840565
21. Alves CRR, Santiago BM, Lima FR, Otaduy MCG, Calich AL, Tritto ACC, et al. Creatine supplementation in fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* (2013) 65(9):1449-59. doi: 10.1002/acr.22020
22. Rawson ES, Wehnert ML, Clarkson PM. Effects of 30 days of creatine ingestion in older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* (1999) 80(2):139-44. doi: 10.1007/s004210050570
23. Smith SA, Montain SJ, Matott RP, Zientara GP, Jolesz FA, Fielding RA. Creatine supplementation and age influence muscle metabolism during exercise. *J Appl Physiol.* (1998) 85(4):1349-56. doi: 0.1152/jappl.1998.85.4.1349
24. Stout JR, Sue Graves B, Cramer JT, Goldstein ER, Costa PB, Smith AE, et al. Effects of creatine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue threshold and muscle strength in elderly men and women (64-86 years). *J Nutr Health Aging.* (2007) 11(6):459-64.
25. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage FX, Dutheil F. Creatine Supplementation and Lower Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Sports Med.* (2015) 45(9):1285-94. doi: 10.1007/s40279-015-0337-4
26. Mota DDC de F, Pimenta CA de M, Caponero R. Fatigue in colorectal cancer patients: prevalence and associated factors. *Rev Lat Am Enfermagem.* (2012) 20(3):495-503. doi: 10.1590/s0104-11692012000300010
27. Mota DDCF, Pimenta CAM, Piper BF. Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: A psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale-Revised. *Support Care Cancer.* (2009) 17(6):645-52. doi: 10.1007/s00520-008-0518-x
28. Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* (1998) 25(4):677-84.
29. Sousa TC de, Jardim JR, Jones P. Validation of the Saint George's Respiratory Questionnaire in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Brazil. *J Pneumologia.* (2000) 26(3):119-28.
30. Marcolino JÁM, Suzuki FM, Alli LAC, Gozzani JL, Mathias LADST. Measurement of anxiety and depression in preoperative patients. Comparative study. *Rev Bras Anesthesiol.* (2007) 57(2):157-66. doi: 10.1590/s0034-70942007000200004
31. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* (1984) 85(6):751-8. doi: 10.1378/chest.85.6.751
32. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the

Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* (2008) 34(12):1008-18. doi: 10.1590/s1806-37132008001200005

33. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* (2019) 200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST

34. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* (1983) 127(6):725-34. doi: 10.1164/ARRD.1983.127.6.725

35. Carlos Alberto de Castro Pereira. Testes de Função Pulmonar: Bases, Interpretação e Aplicações Clínicas. 1st ed. Atheneu. São Paulo; 2021. 368p.

36. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr.* (2004) 23(5):1226-43. doi: 10.1016/j.clnu.2004.06.004

37. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: Quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve.* (2013) 47(6):884-9. doi: 0.1002/mus.23702

38. Arts IMP, Pillen S, Schelhaas HJ, Overeem S, Zwartz MJ. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve.* (2010) 41(1):32-41. doi: 10.1002/mus.21458

39. Andrade-Junior MC de, Salles ICD de, de Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients with Severe COVID-19. *Front Physiol.* (2021) 12:640973. doi: 10.3389/fphys.2021.640973

40. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* (2002) 166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102

41. Fess EE. Clinical assessment recommendations. American Society of Hand Therapists. 2nd ed. Garner: the Society. Chicago; 1992. 138p.

42. Costa D, Gonçalves HA, de Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, de Lima Montebelo MI. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. *J Bras Pneumol.* (2010) 36(3):306-12. doi: 10.1590/s1806-37132010000300007

43. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Res.* (1999) 32(6):719-27. doi: 10.1590/s0100-879x1999000600007

44. Kongas O, van Beek J. Creatine kinase in energy metabolic signaling in muscle. *Nature Precedings.* 2007. doi: 10.1038/npre.2007.1317.1

45. Molnar T, Lehoczki A, Fekete M, Varnai R, Zavori L, Erdo-Bonyar S, et al. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic

- approaches. *Geroscience*. (2024) 46(5):5267–86. doi: 10.1007/s11357-024-01165-5
46. Guarnieri JW, Dybas JM, Fazelinia H, Kim MS, Frere J, Zhang Y, et al. Core mitochondrial genes are down-regulated during SARS-CoV-2 infection of rodent and human hosts. *Sci Transl Med*. (2023) 15(708):eabq1533. doi: 10.1126/scitranslmed.abq1533
47. Shang C, Liu Z, Zhu Y, Lu J, Ge C, Zhang C, et al. SARS-CoV-2 Causes Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy Impairment. *Front Microbiol*. (2022) 12:780768. doi: 10.3389/fmicb.2021.780768
48. Taskin S, Celik H, Demiryurek S, Turedi S, Taskin A. Effects of different-intensity exercise and creatine supplementation on mitochondrial biogenesis and redox status in mice. *Iran J Basic Med Sci*. (2022) 25(8):1009-15. doi: 10.22038/IJBMS.2022.65047.14321
49. Gowayed M, Mahmoud S, El Sayed Y, Abu Samra N, Kamel M. Enhanced mitochondrial biogenesis is associated with the ameliorative action of creatine supplementation in rat soleus and cardiac muscles. *Exp Ther Med*. (2020) 19(1):384-92. doi: 10.3892/etm.2019.8173
50. Wei L, Wang R, Lin K, Jin X, Li L, Wazir J, et al. Creatine modulates cellular energy metabolism and protects against cancer cachexia-associated muscle wasting. *Front Pharmacol*. (2022) 13:1086662. doi: 10.3389/fphar.2022.1086662
51. Gotshalk LA, Volek JS, Staron RS, Denegar CR, Hagerman FC, Kraemer WJ. Creatine supplementation improves muscular performance in older men. *Med Sci Sports Exerc*. (2002) 34(3):537-43. doi: 10.1097/00005768-200203000-00023
52. Ranisavljev M, Todorovic N, Ostojic J, Ostojic SM. Reduced tissue creatine levels in patients with long COVID-19: A cross-sectional study. *J Postgrad Med*. (2023) 69(3):162-3. doi: 10.4103/jpgm.jpgm\_65\_23
53. Slankamenac J, Ranisavljev M, Todorovic N, Ostojic J, Stajer V, Ostojic SM. Effects of six-month creatine supplementation on patient- and clinician-reported outcomes, and tissue creatine levels in patients with post-COVID-19 fatigue syndrome. *Food Sci Nutr*. (2023) 11(11):6899-906. doi: 10.1002/fsn3.3597
54. Ostojic SM. Diagnostic and pharmacological potency of creatine in post-viral fatigue syndrome. *Nutrients*. (2021) 13(2):503. doi: 10.3390/nu13020503
55. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. (2020) 174:106197. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106197
56. Puh U. Age-related and sex-related differences in hand and pinch grip strength in adults. *Int J Rehabil Res*. (2010) 33(1):4-11. doi: 10.1097/MRR.0b013e328325a8ba
57. Van Gassel RJJ, Bels J, Remij L, Van Bussel BCT, Posthuma R, Gietema HA, et al. Functional Outcomes and Their Association With Physical Performance in Mechanically Ventilated Coronavirus Disease 2019 Survivors at 3 Months Following Hospital Discharge: A Cohort Study. *Crit Care Med*. (2021) 49(10):1726-38. doi: 10.1097/CCM.0000000000005089
58. Devries MC, Phillips SM. Creatine Supplementation during Resistance Training in Older

Adults—A Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* (2014) 46(6):1194–203. doi: 10.1249/MSS.0000000000000220

59. Wang Z, Qiu B, Li R, Han Y, Petersen C, Liu S, Zhang Y, et al. Effects of Creatine Supplementation and Resistance Training on Muscle Strength Gains in Adults <50 Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* (2024) 16(21):3665. doi: 10.3390/nu16213665

60. Ostojic SM, Ahmetovic Z. Gastrointestinal distress after creatine supplementation in athletes: Are side effects dose dependent? *Res Sports Med.* (2008) 16(1):15-22. doi: 10.1080/15438620701693280

61. Francaux M, Poortmans JR. Side effects of creatine supplementation in athletes. *Int J Sports Physiol Perform.* (2006) 1(4):311-23. doi: 10.1123/ijsp.1.4.311

62. Bizzarini E, De Angelis L. Is the use of oral creatine supplementation safe? *J Sports Med Phys Fitness.* (2004) 44(4):411-6.

63. Ma J, Bair E, Motsinger-Reif A. Nonlinear Dose–Response Modeling of High-Throughput Screening Data Using an Evolutionary Algorithm. *Dose–Response.* (2020) 18(2):1559325820926734. doi: 10.1177/1559325820926734

64. Jaramillo AP, Jaramillo L, Castells J, Beltran A, Garzon Mora N, Torres S, et al. Effectiveness of Creatine in Metabolic Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* (2023) 15(9):e45282. doi: 10.7759/cureus.45282

65. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: Safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr.* (2017) 14:18. doi: 10.1186/s12970-017-0173-z

66. Almulla AF, Thipakorn Y, Zhou B, Vojdani A, Maes M. Immune activation and immune-associated neurotoxicity in Long-COVID: A systematic review and meta-analysis of 103 studies comprising 58 cytokines/chemokines/growth factors. *Brain Behav Immun.* (2024) 122:75–94. doi: 10.1016/j.bbi.2024.07.036

#### Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Table 1. General baseline characteristics of the sample**

Variables	Control group N=21	Creatine 6 g /day N=24	Creatine 18 g/day N=22	p
Female sex, n (%)	15 (71.4)	17 (70.8)	17 (77.3)	0.866
Age, years, mean (SD)	48.6 (10.8)	54.6 (12.5)	52.9 (13.0)	0.217
Race/ethnicity, n (%)				
White	20 (95.2)	24 (100)	19 (86.4)	
Mixed-race	1 (4.8)	–	–	0.200
Black	–	–	2 (9.1)	
Asian	–	–	1 (4.5)	
BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	30.4 (28.3–35.9)	32.1 (28.6–37.2)	31.4 (27.2–35.5)	0.805
Smoking history, n (%)	7 (33.3)	10 (41.7)	4 (18.2)	0.223
CCI score, median (IQR)	1.0 (0.0–2.0)	1.5 (0.0–3.0)	1.5 (0.0–3.7)	0.584
COVID-19 hospitalization, n (%)	7 (33.3)	10 (41.7)	8 (36.4)	0.841
Intubation, n (%)	3 (4.4)	4 (5.9)	4 (5.9)	0.942
PFS-R score, median (IQR)	5.5 (4.7–7.0)	5.0 (4.3–6.5)	4.9 (4.1–6.5)	0.476
SGRQ %				
Symptoms, median (IQR)	21.2 (15.2–46.0)	36.1 (25.9–56.7)	31.9 (23.2–54.0)	0.370
Activities, mean (SD)	57.1 (22.4)	49.5 (25.3)	66.6 (23.5)	0.087
Impact, median (IQR)	23.9 (10.7–33.2)	23.7 (10.2–31.7)	25.9 (16.4–48.7)	0.387
Total, mean (SD)	34.3 (16.4)	33.9 (17.3)	43.1 (19.2)	0.217
mMRC Dyspnea Scale score, mean (SD)	1.3 (0.7)	1.1 (0.8)	1.7 (1.0)	0.190
BDI score, mean (SD)	8.0 (2.2)	8.0 (2.6)	6.5 (2.8)	0.120
6MWT				
Distance, meters, mean (SD)	437.4 (89.8)	469.8 (87.1)	406.1 (101.3)	0.092
% predicted, mean (SD)	80.0 (16.4)	87.1 (15.6)	76.8 (18)	0.117
Handgrip strength, kgf, mean (SD)	36.3 (11.8)	31.5 (11.2)	32.3 (11.6)	0.365
MIP, cmH <sub>2</sub> O, median (IQR)	-72 (-95 – -65)	-80 (-100 – -55)	-75 (-110 – -57)	0.980
MEP, cmH <sub>2</sub> O, median (IQR)	90 (60–133)	100 (80–110)	105 (70–130)	0.640
Pulmonary function pre-BD				
FEV <sub>1</sub> , %, mean (SD)	89.3 (13.2)	86.3 (17.0)	78.7 (18.3)	0.135
FVC, %, mean (SD)	90.5 (12.5)	89.6 (16.1)	81.7 (19.0)	0.237
FEV <sub>1</sub> /FVC, ratio	0.82 (0.77–0.85)	0.80 (0.75–0.83)	0.81 (0.76–0.84)	0.473
TLC, %, mean (SD)	89.1 (19.0)	91.9 (20.4)	86.9 (17.7)	0.748
DLCO, %, mean (SD)	91.1 (12.4)	87.8 (17.3)	81.3 (23.9)	0.328
HADS score				
Anxiety, mean (SD)	9.5 (4.7)	7.4 (4.1)	7.4 (3.9)	0.233
Depression, median (IQR)	6.0 (2.0–10.0)	4.5 (1.0–7.0)	3.5 (2.0–7.0)	0.487

BMI, Body mass index; SD, Standard deviation; IQR, Interquartile range 25–75%; CCI, Charlson Comorbidity Index; PFS-R, Revised Piper Fatigue Scale; SGRQ, St. George’s Respiratory Questionnaire; mMRC, Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; BDI, Baseline Dyspnea Index; 6MWT, Six-minute walk test; kgf, Kilogram-force; MIP, Maximal inspiratory pressure; MEP, Maximal expiratory pressure; BD, Bronchodilator; FEV<sub>1</sub>, Forced expiratory volume in 1 second; FVC, Forced vital capacity; TLC, Total lung capacity; DLCO, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale.

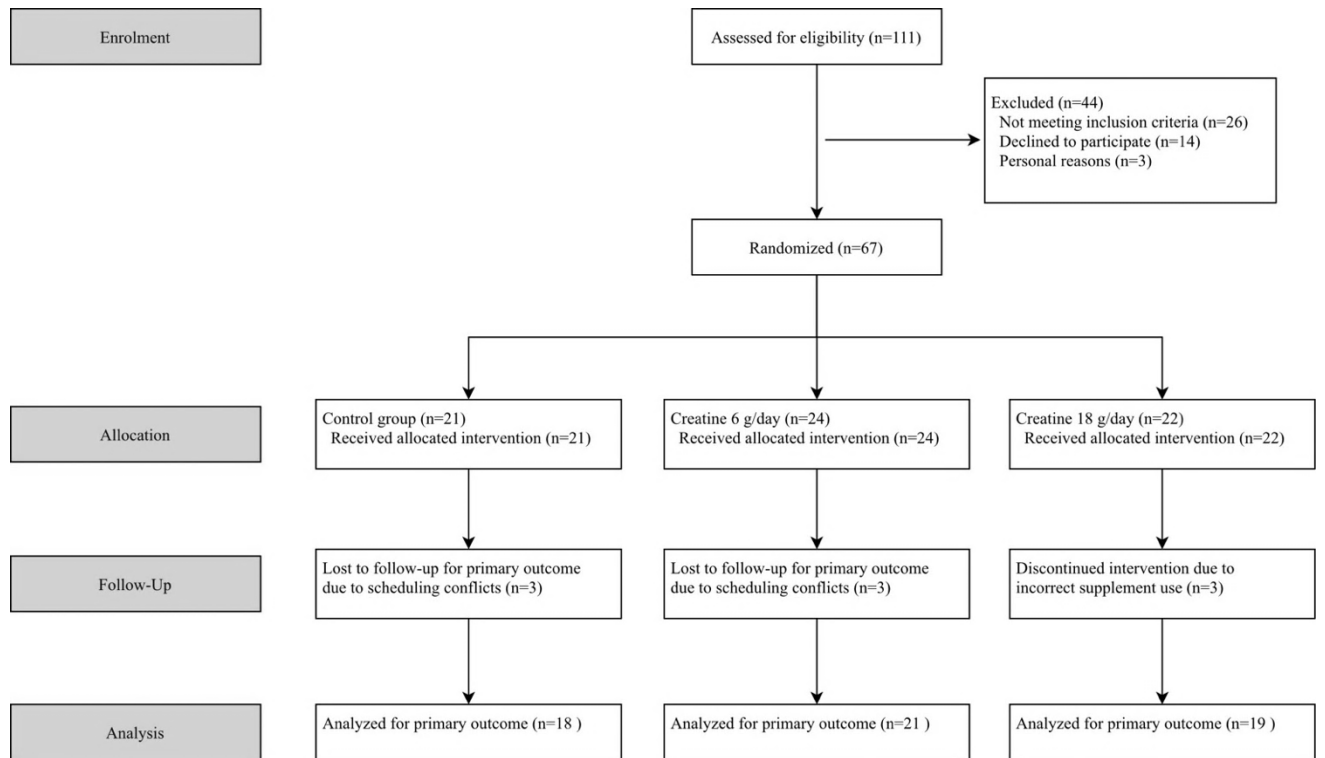
**Table 2. DID analysis comparing treatment groups (6 g/day and 18 g/day) with the control group**

Variables	DID: 6 g/day vs Control	p-value DID: 6 g/day vs Control	DID: 18 g/day vs Control	p-value DID: 18 g/day vs Control
-----------	----------------------------	---------------------------------------	-----------------------------	--

PFS-R score, mean (SD)	-2.05	0.005*	0.06	0.942
BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	0.24	0.832	0.41	0.519
FFM, kg, median (IQR)	0.15	0.715	0.32	0.470
FM, kg, median (IQR)	-0.19	0.732	0.15	0.787
Biceps brachii				
Long head R, median (IQR)	-0.01	0.905	0.04	0.449
Long head L, median (IQR)	0.02	0.812	0.04	0.653
Short head R, median (IQR)	0.00	0.671	0.20	0.365
Short head L, median (IQR)	-0.01	0.833	0.03	0.678
Pectoralis major R, median (IQR)	0.00	0.999	-0.11	0.540
Pectoralis major L, median (IQR)	0.02	0.802	-0.08	0.564
Quadriceps femoris				
Rectus femoris R, median (IQR)	-0.04	0.732	-0.03	0.725
Rectus femoris L, median (IQR)	0.07	0.631	0.06	1.000
Vastus medialis R, median (IQR)	0.07	0.770	0.05	0.766
Vastus medialis L, median (IQR)	0.07	0.479	-0.09	0.988
Diaphragm				
Right dome, median (IQR)	0.00	0.997	-0.02	0.367
Left dome, median (IQR)	-0.02	0.527	-0.03	0.474
SGRQ, %				
Symptoms, mean (SD)	-11.0	0.161	-0.2	0.976
Activities, mean (SD)	-4.7	0.605	0.6	0.948
Impact, mean (SD)	-8.8	0.098	-0.9	0.865
Total, mean (SD)	-8.3	0.167	-1.6	0.795
mMRC, score, median (IQR)	0.0	0.976	1.0	0.848
BDI, score, mean (SD)	0.8	0.418	0.3	0.760
6MWD, m, mean (SD)	-19.9	0.462	15.6	0.573
Handgrip strength <sup>†</sup> , kgf, mean (SD)	4.40	0.037*	0.68	0.751
MIP, cmH <sub>2</sub> O, median (IQR)	-11.51	0.200	-6.62	0.477
MEP, cmH <sub>2</sub> O, mean (SD)	8.21	0.341	-14.4	0.107
Pulmonary function				
FVC, %, mean (SD)	2.34	0.338	1.40	0.582
FEV <sub>1</sub> , %, mean (SD)	1.11	0.789	0.73	0.789
FEV <sub>1</sub> /FVC, ratio, mean (SD)	-0.02	0.132	-0.01	0.551
TLC, %, mean (SD)	-4.46	0.218	1.77	0.665
DLCO, %, median (IQR)	3.50	0.995	4.50	0.938
HADS				
Anxiety, score, mean (SD)	0.2	0.858	0.8	0.558
Depression, score, mean (SD)	-0.4	0.656	1.6	0.120

PFS-R, Piper Fatigue Scale – Revised; BMI, Body Mass Index; FFM, Fat-Free Mass; FM, Fat Mass; IQR, Interquartile range (25–75%); kgf, Kilogram-force; SD, Standard deviation; MIP, Maximal Inspiratory Pressure; MEP, Maximal Expiratory Pressure; 6MWD, Six-minute walk distance; m, meters; SGRQ, St George’s Respiratory Questionnaire; BDI, Baseline Dyspnea Index; mMRC, Modified Medical Research Council dyspnea scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; FVC, Forced Vital Capacity; FEV<sub>1</sub>, Forced Expiratory Volume in 1 second; TLC, Total Lung Capacity; DLCO, Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide. † Handgrip measured in dominant limb. \*p < 0.05 vs control.

Figure 1. Flow Diagram



## 8. Recursos Financeiros

Processo nº 2023/00463-2, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

## 9. Referências

1. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci.* 2022;18(12):4768–80.
2. Ramos Jr. AN. Desafios da COVID longa no Brasil: uma agenda inacabada para o Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública.* 2024;40(2):e00008724.
3. Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A, et al. Long COVID science, research and policy. *Nat Med.* agosto de 2024;30(8):2148–64.
4. World Health Organization. Post COVID-19 condition (long COVID) [Internet]. 2025. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid))
5. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 25 de outubro de 2022;328(16):1604.
6. Ford ND, Slaughter D, Edwards D, Dalton A, Perrine C, Vahratian A, et al. Long COVID and Significant Activity Limitation Among Adults, by Age — United States, June 1–13, 2022, to June 7–19, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 11 de agosto de 2023;72(32):866–70.
7. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* setembro de 2021;114(9):428–42.
8. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ.* 7 de setembro de 2020;m3489.
9. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* abril de 2021;27(4):626–31.
10. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* maio de 2021;15(3):869–75.
11. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.* julho de 2020;19(7):102573.
12. Forte G, Favieri F, Tambelli R, Casagrande M. COVID-19 Pandemic in the Italian Population: Validation of a Post-Traumatic Stress Disorder Questionnaire and Prevalence of PTSD Symptomatology. *Int J Environ Res Public Health.* 10 de junho de 2020;17(11):4151.
13. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group, Landi F, Gremese E, Bernabei R, Fantoni M, Gasbarrini A, et al. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res.* agosto de 2020;32(8):1613–20.

14. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. junho de 2020;20(6):363–74.
15. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Mol Psychiatry*. dezembro de 2021;26(12):7393–402.
16. Du P, Geng J, Wang F, Chen X, Huang Z, Wang Y. Role of IL-6 inhibitor in treatment of COVID-19-related cytokine release syndrome. *Int J Med Sci*. 2021;18(6):1356–62.
17. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, McIntyre RS, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun*. julho de 2020;87:40–8.
18. Almulla AF, Thipakorn Y, Zhou B, Vojdani A, Maes M. Immune activation and immune-associated neurotoxicity in Long-COVID: A systematic review and meta-analysis of 103 studies comprising 58 cytokines/chemokines/growth factors. *Brain Behav Immun*. novembro de 2024;122:75–94.
19. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. janeiro de 2021;146:110469.
20. Mollanji R, Bozanovic-Sosic R, Zakharov A, Makarian L, Johnston MG. Blocking cerebrospinal fluid absorption through the cribriform plate increases resting intracranial pressure. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 1º de junho de 2002;282(6):R1593–9.
21. Higgins N, Pickard J, Lever A. Lumbar puncture, chronic fatigue syndrome and idiopathic intracranial hypertension: a cross-sectional study. *JRSM Short Rep*. 21 de novembro de 2013;4(12):2042533313507920.
22. Higgins N, Pickard JD, Lever AM. What do lumbar puncture and jugular venoplasty say about a connection between chronic fatigue syndrome and idiopathic intracranial hypertension? *EJMINT Eur J Minim Invasive Neurol Ther*. 24 de novembro de 2014;2014:1443000223.
23. Higgins JNP, Pickard JD, Lever AML. Chronic fatigue syndrome and idiopathic intracranial hypertension: Different manifestations of the same disorder of intracranial pressure? *Med Hypotheses*. agosto de 2017;105:6–9.
24. Molnar T, Lehoczki A, Fekete M, Varnai R, Zavori L, Erdo-Bonyar S, et al. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches. *GeroScience*. 26 de abril de 2024;46(5):5267–86.
25. Ostojic SM. Diagnostic and Pharmacological Potency of Creatine in Post-Viral Fatigue Syndrome. *Nutrients*. 4 de fevereiro de 2021;13(2):503.
26. Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in Humans with Special Reference to Creatine

- Supplementation: *Sports Med.* outubro de 1994;18(4):268–80.
27. Peralta J, Amancio OMS. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. *Rev Nutr.* janeiro de 2002;15(1):83–93.
  28. Archard LC, Bowles NE, Behan PO, Bell EJ, Doyle D. Postviral Fatigue Syndrome: Persistence of Enterovirus RNA in Muscle and Elevated Creatine Kinase. *J R Soc Med.* junho de 1988;81(6):326–9.
  29. McCully KK, Natelson BH, Iotti S, Sisto S, Leigh JS. Reduced oxidative muscle metabolism in chronic fatigue syndrome. *Muscle Nerve.* maio de 1996;19(5):621–5.
  30. Brooks JC, Roberts N, Whitehouse G, Majeed T. Proton magnetic resonance spectroscopy and morphometry of the hippocampus in chronic fatigue syndrome. *Br J Radiol.* 1º de novembro de 2000;73(875):1206–8.
  31. Burgers J. “Long covid”: the Dutch response. *BMJ.* 14 de agosto de 2020;m3202.
  32. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 22 de janeiro de 2021;n136.
  33. Mock V. Fatigue management: Evidence and guidelines for practice. *Cancer.* 15 de setembro de 2001;92(S6):1699–707.
  34. Kos D, Duportail M, D’hooghe M, Nagels G, Kerckhofs E. Multidisciplinary fatigue management programme in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler J.* setembro de 2007;13(8):996–1003.
  35. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Musculoskeletal Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 23 de agosto de 2013 [citado 7 de setembro de 2025];2013(8). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008322.pub2>
  36. Fowler-Davis S, Platts K, Thelwell M, Woodward A, Harrop D. A mixed-methods systematic review of post-viral fatigue interventions: Are there lessons for long Covid? Kardeş S, organizador. *PLOS ONE.* 9 de novembro de 2021;16(11):e0259533.
  37. Tozato C, Ferreira BFC, Dalavina JP, Molinari CV, Alves VLDS. Cardiopulmonary rehabilitation in post-COVID-19 patients: case series. *Crit Care Sci [Internet].* 2021 [citado 7 de setembro de 2025];33(1). Disponível em: <https://criticalcarescience.org/article/cardiopulmonary-rehabilitation-in-post-covid-19-patients-case-series/>
  38. Liebl ME, Gutenbrunner C, Glaesener JJ, Schwarzkopf S, Best N, Lichti G, et al. Frühe Rehabilitation bei COVID-19 – Best Practice Empfehlungen für die frühe Rehabilitation von Patient/innen mit COVID-19. *Phys Med Rehabil Kurortmed.* junho de 2020;30(03):129–34.

39. Carvalho AC, Moreira J, Cubelo P, Cantista P, Branco CA, Guimarães B. Therapeutic respiratory and functional rehabilitation protocol for intensive care unit patients affected by COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. dezembro de 2021;22(1):268.
40. Bailly M, Pélissier L, Coudeyre E, Evrard B, Bingula R, Rochette C, et al. Systematic Review of COVID-19-Related Physical Activity-Based Rehabilitations: Benefits to Be Confirmed by More Robust Methodological Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 25 de julho de 2022;19(15):9025.
41. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. maio de 2020;39:101166.
42. Esparza W, Noboa A, Madera C, Acosta-Vargas P, Acosta-Vargas G, Carrión-Toro M, et al. Implementing a Pulmonary Telerehabilitation Program for Young Adults with Post-COVID-19 Conditions: A Pilot Study. *Healthcare*. 16 de setembro de 2024;12(18):1864.
43. Greenhaff PL, Casey A, Short AH, Harris R, Soderlund K, Hultman E. Influence of Oral Creatine Supplementation of Muscle Torque during Repeated Bouts of Maximal Voluntary Exercise in Man. *Clin Sci*. 1º de maio de 1993;84(5):565–71.
44. Alves CRR, Santiago BM, Lima FR, Otaduy MCG, Calich AL, Tritto ACC, et al. Creatine Supplementation in Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res*. setembro de 2013;65(9):1449–59.
45. Rawson ES, Wehnert ML, Clarkson PM. Effects of 30 days of creatine ingestion in older men. *Eur J Appl Physiol*. junho de 1999;80(2):139–44.
46. Smith SA, Montain SJ, Matott RP, Zientara GP, Jolesz FA, Fielding RA. Creatine supplementation and age influence muscle metabolism during exercise. *J Appl Physiol*. 1º de outubro de 1998;85(4):1349–56.
47. Stout JR, Sue Graves B, Cramer JT, Goldstein ER, Costa PB, Smith AE, et al. Effects of creatine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue threshold and muscle strength in elderly men and women (64- 86 years). *J Nutr Health Aging*. 2007;11(6):459–64.
48. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage FX, Dutheil F. Creatine Supplementation and Lower Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Sports Med*. setembro de 2015;45(9):1285–94.
49. Slankamenac J, Ranisavljev M, Todorovic N, Ostojic J, Stajer V, Candow DG, et al. Eight-Week Creatine-Glucose Supplementation Alleviates Clinical Features of Long COVID. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 30 de abril de 2024;70(2):174–8.
50. Slankamenac J, Ranisavljev M, Todorovic N, Ostojic J, Stajer V, Ostojic SM. Effects of six-month creatine supplementation on patient- and clinician-reported outcomes, and tissue

- creatine levels in patients with POST-COVID-19 fatigue syndrome. *Food Sci Nutr*. novembro de 2023;11(11):6899–906.
51. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35(3):307–15.
  52. Fox SM, Naughton JP. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Prev Med*. março de 1972;1(1–2):92–120.
  53. Silva-Jose C, Sánchez-Polán M, Díaz-Blanco Á, Pérez-Medina T, Carrero Martínez V, Alzola I, et al. Influence of a Virtual Exercise Program throughout Pregnancy during the COVID-19 Pandemic on Perineal Tears and Episiotomy Rates: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Med*. 11 de novembro de 2021;10(22):5250.
  54. Zeng B, Chen D, Qiu Z, Zhang M, Wang G, Rehabilitation Group of Geriatric Medicine branch of Chinese Medical Association, division of Management of Medical Rehabilitation Institution of Chinese Hospital Association, Rehabilitation Institution Management division of Chinese Rehabilitation Medical Association, division of Rehabilitation Psychology, Chinese Psychological Association, division of Disability Classification Research, Chinese Association of Rehabilitation of Disabled Persons. Expert consensus on protocol of rehabilitation for COVID-19 patients using framework and approaches of WHO International Family Classifications. *AGING Med*. junho de 2020;3(2):82–94.
  55. Vinícius Santana A, Daiane Fontana A, Pitta F. Pulmonary rehabilitation after COVID-19. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):e20210034–e20210034.
  56. Gosselink R, De Vos J, Van Den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J*. fevereiro de 2011;37(2):416–25.
  57. Hall M, Trojian TH. Creatine Supplementation: *Curr Sports Med Rep*. 2013;12(4):240–4.
  58. Gulick RM, Pau AK, Daar E, Evans L, Gandhi RT, Tebas P, et al. National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Perspectives and Lessons Learned. *Ann Intern Med*. novembro de 2024;177(11):1547–57.
  59. MOTA DDCDF. [Internet] [Tese]. USP; 2008. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7139/tde-25022008-121845/publico/Dalete\\_Mota\\_DO.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7139/tde-25022008-121845/publico/Dalete_Mota_DO.pdf)
  60. Mansano-Schlosser TC, Ceolim MF. Fadiga em idosos em tratamento quimioterápico. *Rev Bras Enferm*. agosto de 2014;67(4):623–9.
  61. Sousa TCD, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol*. junho de 2000;26(3):119–28.
  62. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validação do Modified

- Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol.* dezembro de 2008;34(12):1008–18.
63. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The Measurement of Dyspnea. *Chest.* junho de 1984;85(6):751–8.
64. Marcolino JÁM, Suzuki FM, Alli LAC, Gozzani JL, Mathias LADST. Medida da ansiedade e da depressão em pacientes no pré-operatório. Estudo comparativo. *Rev Bras Anestesiol.* abril de 2007;57(2):157–66.
65. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de outubro de 2019;200(8):e70–88.
66. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* junho de 1983;127(6):725–34.
67. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: Quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve.* junho de 2013;47(6):884–9.
68. Arts IMP, Pillen S, Schelhaas HJ, Overeem S, Zwarts MJ. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve.* janeiro de 2010;41(1):32–41.
69. Andrade-Junior MCD, Salles ICDD, De Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19. *Front Physiol.* 11 de março de 2021;12:640973.
70. Fess EE. 1992. 24 p. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Elaine-Fess/publication/303400806\\_American\\_Society\\_of\\_Hand\\_Therapists\\_Clinical\\_Assessment\\_Recommendations/links/57409a6208aea45ee847b254/American-Society-of-Hand-Therapists-Clinical-Assessment-Recommendations.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Elaine-Fess/publication/303400806_American_Society_of_Hand_Therapists_Clinical_Assessment_Recommendations/links/57409a6208aea45ee847b254/American-Society-of-Hand-Therapists-Clinical-Assessment-Recommendations.pdf)
71. Costa D, Gonçalves HA, Lima LPD, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MIDL. Novos valores de referência para pressões respiratórias máximas na população brasileira. *J Bras Pneumol.* junho de 2010;36(3):306–12.
72. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* junho de 1999;32(6):719–27.
73. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 1º de julho de 2002;166(1):111–7.
74. Heath EM. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales: *Med Sci Sports Exerc.* setembro de

1998;30(9):1461.

## APÊNDICES E ANEXOS

### Apêndice 1. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TÍTULO DO ESTUDO	Estudo fase 2/3 randomizado, fechado, cego simples, de três braços para avaliar o efeito da suplementação de creatina na fadiga relacionada à Covid longa – Estudo FATIGUE
INVESTIGADORES	<p>Suzana Erico Tanni, MD, PhD Faculdade de Medicina de Botucatu Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Pneumologia Av. Professor Emérito Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n – Distrito de Rubião Júnior – Unesp, Campus de Botucatu – Botucatu, SP. CEP: 18.618-687.</p> <p>Robson Aparecido Prudente, PhD Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu Núcleo de Reabilitação/ Laboratório de Função Pulmonar Av. Professor Emérito Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n – Distrito de Rubião Júnior – Unesp, Campus de Botucatu – Botucatu, SP. CEP: 18.618-687.</p> <p>Maércio Souza Cícero dos Santos Faculdade de Medicina de Botucatu Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Pneumologia Av. Professor Emérito Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n – Distrito de Rubião Júnior – Unesp, Campus de Botucatu – Botucatu, SP. CEP: 18.618-687.</p>
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	<p>Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/UNESP. Endereço: Chácara Butignoli, s/n – Distrito de Rubião Júnior – Botucatu, SP. CEP: 18.618-970 Telefone(s) de contato: (14) 3880-1608 e 3880-1609 Dias e horários de atendimento: segunda à sexta-feira, das 8h às 12h e das 13h30 às 17h.</p>
COMISSÃO NACIONAL DE PESQUISA	<p>SRTV 701, Via W 5 Norte, Lote D – Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte – Brasília, DF. CEP: 70.719-040 Telefone: (61) 3315-5878 Dias e horários de atendimento: segunda à sexta-feira das 8h às 18h</p>

Este termo de consentimento livre e esclarecido é para uso em um estudo que envolverá participantes que podem ou não ter a capacidade de fornecer o consentimento para a sua participação. Neste documento de consentimento, “você” refere-se ao participante do estudo. Se você for um representante legalmente aceitável, lembre-se de que “você” refere-se ao participante da pesquisa. Este termo de consentimento livre e esclarecido descreve o objetivo, os procedimentos e os possíveis benefícios e riscos existentes. Este termo também explica como as suas informações médicas serão usadas e quem pode vê-las. Você também pode ficar com uma via deste termo para revisar ou para pedir o conselho de outras pessoas. Por favor, leia este documento cuidadosamente. A equipe de pesquisa responderá a quaisquer perguntas que você possa ter a respeito deste termo ou sobre o estudo. Leve quanto tempo precisar para tomar uma decisão sobre se você gostaria ou não de participar deste estudo. Pode ser útil conversar com seus amigos e sua família enquanto decide. Este termo pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça à equipe do estudo para explicar as palavras ou informações que você não entender. Após a leitura do termo de consentimento, se você quiser participar, será solicitado que você assine este termo. Este documento complementa as informações verbais que você recebeu do médico do estudo ou do seu designado. Se você escolher participar deste estudo, você e o médico do estudo (ou seu designado) rubricarão todas as páginas do documento e assinar duas vias originais deste termo de consentimento livre e esclarecido – uma será fornecida a você e a outra será mantida pelo médico do estudo.

Você está sendo convidado a participar de forma voluntária de um estudo clínico em que se propõe investigar a eficácia da suplementação de creatina para a melhora do sintoma de fadiga em pacientes com Covid longa. O suplemento em estudo é aprovado para ser comercializado ou vendido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. A decisão de participar deste estudo é sua. A sua participação é completamente voluntária e você pode deixar o estudo a qualquer momento, mesmo se você tiver assinado este termo. Você não precisa dar um motivo. A sua decisão de interromper não afetará o seu tratamento médico nem resultará em qualquer penalidade ou perda dos benefícios aos quais você tem direito.

#### 1. OBJETIVO DESTE ESTUDO

Este estudo está sendo realizado para descobrir se a suplementação com creatina é eficaz para a melhora do sintoma de fadiga em pacientes com Covid longa. Você está sendo convidado para participar deste estudo porque você foi diagnosticado com sintomas persistentes da Covid-19 (condição denominada como Covid longa) e pode atender aos requisitos de entrada no estudo.

Este estudo é desenhado para determinar a eficácia dessa suplementação, até então utilizada para ganho de força e condicionamento físico em indivíduos saudáveis.

#### 2. SUAS RESPONSABILIDADES

É importante que você informe o seu médico do estudo sobre quaisquer alterações na sua saúde, quer você ache ou não que estejam relacionadas ao suplemento em estudo. É importante que você siga as instruções do seu médico e equipe ao longo de todo o estudo.

#### 3. SOBRE O ESTUDO

Este é um estudo randomizado, fechado, de três braços. A sua participação ocorrerá além de qualquer outro tratamento que o seu médico considere que seja melhor e dentro das diretrizes do protocolo do estudo para o seu tratamento. O seu envolvimento não alterará ou limitará o seu tratamento.

Na primeira etapa do estudo você pode receber o suplemento em pesquisa, que se refere a creatina. Se você atender a todas as regras para participação, será aleatoriamente alocado para um de três grupos e receberá, por 28 a 30 dias:

- Grupo 1: Exercício físico + suplementação de creatina de 6g/ dia;
- Grupo 2: Exercício físico + suplementação de creatina de 18g/ dia;
- Grupo 3: Exercício físico + suplementação de maltodextrina de 6g/dia (placebo).

Na segunda etapa do estudo você pode receber o suplemento em pesquisa, que se refere a creatina e será aleatoriamente alocado para um de dois grupos e receberá, por 28 a 30 dias:

- Grupo 1: Exercício físico + suplementação de creatina de 6 ou 18g/ dia;
- Grupo 2: Exercício físico + suplementação de maltodextrina de 6g/dia (placebo).

Aleatoriamente alocado significa que um computador designará você para um dos três grupos por acaso, como jogar um dado. Existe uma mesma probabilidade de que você seja designado para entrar em um dos três grupos. Fechado significa que você não saberá qual tratamento receberá (grupo intervenção ou placebo).

#### 4. PROCEDIMENTOS

##### 4.1 Seleção

Você realizará uma visita de seleção, em que você precisará realizar os exames, testes ou procedimentos abaixo para descobrir se você pode participar do estudo. Essas avaliações serão realizadas no mesmo dia e esses testes frequentemente fazem parte de um check-up médico regular e, se você tiver recentemente realizado alguns deles, eles podem não precisar ser repetidos.

##### 4.2 Visita de seleção – D1±1

Se você tiver recentemente realizado uma dessas avaliações, o médico do estudo pode conseguir usar os resultados de tal teste.

- Você será convidado a assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Revisão de Saúde e Histórico de Medicamento: Faremos perguntas sobre a sua saúde, o seu histórico de doenças e cirurgias, o seu histórico de Covid-19, sintomas persistentes, medicamentos anteriores e atuais que você estiver tomando;
- Dados demográficos: faremos perguntas sobre a origem étnica, o ano de nascimento e o sexo;

- O médico do estudo e a equipe do estudo verificarão se você atende a todos os requisitos do estudo para participação;
- Exame Físico: Realizaremos uma verificação física dos órgãos e sistemas do seu corpo, da sua altura e do seu peso;
- O médico do estudo avaliará o seu risco de infecção/ os seus sinais e sintomas persistentes relacionados à Covid-19;
- Teste de gravidez: Se você for mulher, um teste de gravidez pode ser realizado para confirmar que você não está grávida;
- Os sinais vitais, incluindo frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, nível de oxigênio e temperatura corporal, serão coletados;
- Avaliação Clínica: O seu médico verificará os seus sinais e sintomas e a sua função respiratória. O seu médico documentará se você está usando oxigênio extra e o nível de atividades que você é capaz de realizar;
- Amostras de sangue e para testes laboratoriais clínicos serão coletadas (aproximadamente 4 colheres de chá, 20 mL) para medir o seu estado de saúde e o nível de inflamação no seu corpo. Os testes incluem hemograma completo, proteína C reativa (PCR), ureia, função renal e função hepática. Uma quantidade de sangue será coletada e guardada para possível análise futura de marcadores biológicos. Sobre o armazenamento de seu sangue, será montado um biorrepositório seguindo todas as recomendações referentes ao armazenamento de espécimes biológicas determinadas pela Resolução nº 441/2011, do Conselho Nacional de Saúde.
- Ultrassonografia poderá ser realizada para avaliação da espessura de alguns músculos do seu corpo;
- Prova de função pulmonar completa poderá ser realizada para avaliação da sua função pulmonar;
- A força muscular respiratória e periférica poderá ser avaliada de maneira não invasiva;
- Sua capacidade física será avaliada por meio de um teste de caminhada próprio para esta finalidade;
- Uma tomografia de tórax computadorizada poderá ser solicitada para complementação da avaliação de seus pulmões;
- Questionários de qualidade de vida, sensação de dispneia, fadiga e ansiedade e depressão serão aplicados para melhor compreensão de seu estado de saúde.

Depois que todos esses exames tiverem sido concluídos, a equipe do estudo revisará com você ou com o seu representante legalmente autorizado se você atende aos requisitos para participação. Se você não atender aos requisitos, você será informado do motivo. Se você atender aos requisitos, será realizada a randomização e iniciado o tratamento do protocolo dentro das próximas 24 horas.

#### 4.3 Início do Estudo – Semanas 1 a 4

O programa de reabilitação será direcionado conforme sua avaliação inicial e poderá ser constituído de exercícios aeróbicos, de fortalecimento, de flexibilidade, equilíbrio, controle neuromuscular e exercícios respiratórios. As sessões ocorrerão três vezes na semana, sendo duas sessões de maneira presencial, no centro de pesquisa e outra de maneira remota, domiciliar. Esperamos que você faça, pelo menos, 60% da proposta de exercícios programados e, caso apresente dificuldade de realização em sua casa, uma chamada de vídeo poderá ser realizada para sanar suas dúvidas e acompanhar os exercícios até familiarização.

Durante a primeira sessão de reabilitação da semana, você será abordado para conferência e esclarecimentos em relação ao suplemento recebido anteriormente.

#### 4.4 Visita final – Dia 28±3 dias

Nesse dia ocorrerá o seguinte:

- Verificados e registrados os eventos adversos (caso ocorram);
- Revisão do último suplemento recebido;
- Serão repetidos os procedimentos realizados na visita de seleção (D1±1)

#### 4.5 Visita não programada

Uma visita não programada pode ser necessária. Durante essa visita você será reavaliado e serão verificadas e registradas alterações nos medicamentos que você estiver usando. Esta visita não será contada como uso de recurso de saúde (desfecho do estudo). Caso você apresente indicações de hospitalizações ou busca de

serviço de emergência, a equipe direcionará ao hospital de referência para que tenha acesso aos seus dados. Em relação ao uso do suplemento durante hospitalização, este deve ser interrompido.

Se o seu médico acreditar que testes adicionais são necessários para tratá-lo apropriadamente, após seu consentimento, procedimentos adicionais podem ser realizados durante as visitas e/ou acompanhamentos.

## 5. POTENCIAIS RISCOS, EFEITOS ADVERSOS, DESCONFORTOS E INCONVENIÊNCIAS

Efeitos adversos são quaisquer efeitos indesejáveis e não intencionais de um medicamento ou tratamento. É importante que você informe a equipe do centro de estudo/ da clínica a respeito de quaisquer efeitos adversos que você apresentar.

### 5.1 Riscos decorrentes da suplementação com creatina e maltodextrina (placebo)

Embora não haja estudos definitivos, com o consumo de creatina já foram relatados ligeiros aumentos nos níveis séricos de creatinina, aumento na excreção urinária de creatinina e diminuições no volume total de urina. Ganho de peso e retenção de água, aumento significativo de metilamina e formaldeído (conhecidas substâncias citotóxicas), insuficiência hepática aguda, síndrome compartimental e nefrite intersticial, em especial quando em altas doses e por período prolongado.

Em relação à maltodextrina, na dose proposta, seu consumo em geral é reconhecido como seguro.

### 5.2 Riscos relacionados a procedimentos do estudo

Coletas de Sangue: você será submetido a coletas de sangue em alguns momentos no estudo. Alguns problemas que você poderia apresentar em decorrência dessas coletas incluem os seguintes:

- Dor no local da picada da agulha, caroço, inchaço, hematoma ou cicatrizes que podem não desaparecer;
- Tontura ou desmaio;
- Infecção no local da picada da agulha

Caso você apresente qualquer um desses efeitos, solicita-se que você notifique o seu médico do estudo. O seu médico do estudo o aconselhará a respeito de como tratar esses eventos.

Exposição à Radiação: A tomografia computadorizada expõe o seu corpo à radiação. Você também é exposto à radiação na vida cotidiana. Cada radiografia realizada durante o estudo fornece a você aproximadamente tanta radiação quanto você receberia durante um voo transatlântico de 6 horas. Para mais informações, pergunte ao seu médico do estudo ou à equipe do estudo sobre esses riscos

Sessões de reabilitação: a realização dos exercícios é importante para uma melhor qualidade de vida, contudo, quando realizados de forma incorreta e não seguindo as orientações profissionais, podem proporcionar ou aumentar os riscos de lesões em especial nos seus músculos, ossos ou articulações.

## 6. POTENCIAIS BENEFÍCIOS

É possível que os seus sintomas persistentes em decorrência da Covid-19 possam melhorar durante o estudo; no entanto, não há nenhuma garantia de que a sua condição vá melhorar. É possível que você possa não receber nenhum benefício adicional da participação neste estudo. Os dados obtidos a partir deste estudo, por meio da sua participação, podem complementar nosso conhecimento sobre a condição denominada como Covid longa, podendo ajudar outras pessoas nessas condições.

## 7. COMPENSAÇÃO E CUSTOS PARA VOCÊ

A sua participação neste estudo é inteiramente voluntária. Não serão cobrados quaisquer itens que forem necessários para o estudo, como procedimentos do estudo, exames médicos e laboratoriais e suplemento. Pesquisas médicas podem resultar em novos produtos, novos testes ou novas descobertas. Esses podem ter valor para outras pessoas, mas você não terá participação em nenhum benefício financeiro resultante desses produtos, desses testes ou dessas descobertas.

## 8. PARTICIPAÇÃO/RETIRADA VOLUNTÁRIAS

Você pode se recusar a participar ou você pode se retirar do estudo a qualquer momento sem qualquer consequência, penalidade ou perda dos benefícios aos quais você, de outra maneira, tem direito.

## 9. RETIRADA INVOLUNTÁRIA E TERMINO DO ESTUDO

A sua participação pode ser interrompida sem o seu consentimento pelo médico do estudo ou pela autoridade sanitária por qualquer motivo. Por exemplo, a sua participação pode ser interrompida:

- Se isso for considerado o melhor para a sua saúde e o seu bem-estar
- Se a sua doença se agravar ou você apresentar efeitos adversos severos ou inaceitáveis
- Se você falhar em seguir as instruções (incluindo consultas programadas ou sessões de reabilitação)

Em qualquer situação, o estudo só será interrompido após a revisão e a concordância do Sistema CEP / CONEP / CNS / MS que aprovou o estudo, das razões para esta descontinuidade, exceto em casos de urgência justificada para seu benefício, por exemplo, problema de segurança grave que exija a sua interrupção imediata.

## 11. COMO INFORMAÇÕES SOBRE VOCÊ E A SUA PARTICIPAÇÃO SERÃO MANTIDAS EM SIGILO?

A confidencialidade e o sigilo dos seus dados e registros de saúde relacionados serão garantidos de acordo com a legislação em vigor no Brasil. As suas informações de saúde coletadas no âmbito do presente estudo serão usadas por pesquisadores e pelo investigador, bem como por indivíduos envolvidos na pesquisa dentro da sua função especificada, tais como monitores de pesquisa clínica e auditores, obedecendo aos critérios de sigilo e confidencialidade em pesquisa clínica. As suas informações pessoais serão tornadas anônimas pelo software usado pelo seu médico ou pela equipe do estudo antes que os seus dados clínicos sejam transferidos para terceiros, para a finalidade do estudo, para garantir que o seu sigilo e a sua confidencialidade sejam mantidos. Isso significa que os dados não conterão seus dados de identificação e serão reconhecidos unicamente por meio de um código. A ligação entre o código e as suas informações pessoais será mantida no centro clínico e não será compartilhada. As suas informações pessoais e o seu nome não aparecerão em qualquer formulário, relatório, publicação ou divulgação futura fora da metodologia clínica e dos critérios deste estudo. Caso você se retire do estudo, não será coletada nenhuma informação nova sobre você. As informações já reunidas sobre você serão usadas de acordo com a finalidade da pesquisa e tratadas como secretas e confidenciais.

### 11.1 Uso contínuo de dados do estudo

O investigador pode continuar usando os dados do estudo depois que o estudo acabar. Se você se retirar do estudo, os dados já coletados com o seu consentimento, incluindo quaisquer dados coletados usando o seu sangue enquanto o investigador tinha consentimento para usar essas amostras, permanecerão parte do estudo. Contudo, você poderá solicitar a retirada das suas informações a qualquer momento, sem necessidade de justificativa, inclusive no que diz respeito à permissão do investigador para usar os dados do estudo para fins relacionados aos seus negócios, desenvolvimento e potencial comercialização do medicamento em estudo. Você não será proprietário de nenhuma das informações coletadas, contudo, poderá solicitar a retirada das mesmas a qualquer momento.

### 11.2 Registros Médicos

O seu médico e equipe do estudo terão acesso aos seus registros médicos completos em conexão com o estudo. Todas as informações de identificação serão removidas dos seus dados antes que eles sejam compartilhados com terceiros que trabalham com o investigador. Agências regulatórias e Comitês de Ética, como a ANVISA e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP no Brasil e em outras agências regulatórias e éticas em outros países, também podem ter acesso aos seus registros médicos. A sua identidade não será liberada, exceto com a sua permissão, a menos que necessário para os interesses vitais da sua segurança, se o médico do estudo considerar que isso é necessário.

### 11.3 Fornecimento do suplemento pós-estudo

O suplemento investigado é destinado a tratar uma condição por um curto período de tempo, desse modo, você não precisará receber suplemento adicional depois que finalizar a sua participação no estudo.

### 11.4 Publicação

Os resultados do estudo, incluindo dados com a identificação removida obtidos a partir da sua participação, também podem ser apresentados em reuniões ou em artigos ou outras divulgações por escrito (publicações). Se os resultados do estudo (incluindo as suas informações da pesquisa ou de saúde) forem publicados, a sua identidade permanecerá confidencial. Uma descrição deste estudo clínico estará disponível em <http://www.ClinicalTrials.gov>. A descrição do estudo clínico também estará disponível na Plataforma Brasil (<http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>), com todas as informações em português. Esse site não incluirá informações que possam identificá-lo. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados. Você pode pesquisar esse site a qualquer momento.

## 12. PERGUNTAS

Se você tiver perguntas, preocupações ou queixas a respeito do estudo ou se você apresentar um dano relacionado à pesquisa, entre em contato com a Dra. Minamoto ou a equipe do estudo (coordenador do estudo: Maércio Santos) em (14) 3811-6033 em horário comercial. Se você precisar de mais informações a respeito dos seus direitos como um participante do estudo e se tiver qualquer pergunta relacionada à ética no estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética (CEP) da instituição:

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu

Endereço: Chácara Butgnolli s/n - Rubião Junior - Botucatu/SP, CEP: 18618-970

Telefone: (14) 3880-1609

E-mail do CEP: cep@fmb.unesp.br

Horário de funcionamento: Segunda à Sexta-feira das 08h00 às 12h00 e das 13h30 às 17h00

O CEP é um comitê formado por membros médicos/ científico e não científico, cuja responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes envolvidos em estudos clínicos. O CEP aprova o estudo e controla a sua condução.

Você também pode entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP – se você ainda tiver qualquer consideração ou dúvida a respeito da ética no estudo ou a respeito dos seus direitos como um participante de pesquisa. Informações de contato: CONEP – SRTVN 701 – Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO700 3º Andar - Asa Norte, Brasília, DF, CEP 70.719-040; telefone (61)3315 – 5877, das 08:00 às 18:00; e-mail conep@saude.gov.br. A CONEP está diretamente ligada ao Conselho Nacional de Saúde e é uma comissão estabelecida para proteger os direitos de participantes de pesquisa.

## 13. DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Você leu, ou a equipe do estudo leu para você, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e você concordou em participar voluntariamente deste estudo. Você dá sua permissão para que a equipe de estudo colete, use, transfira e armazene os seus dados pessoais, incluindo as suas informações de saúde, conforme descrito neste termo de consentimento livre e esclarecido.

1. Você declara o seu consentimento para que o investigador e os seus representantes que são obrigados a manter a confidencialidade, bem como para que a autoridade regulatória e o Comitê de Ética competentes, tenham acesso aos seus dados pessoais, especialmente os seus dados de saúde, na posse do médico do estudo, se isso for necessário para a pesquisa da condução apropriada do estudo.

2. Você foi informado e você concordou que os seus dados pessoais possam ser transferidos para fora do seu país, conforme descrito neste documento. Você foi informado de que os seus dados pessoais serão enviados para fora do centro de estudo somente de maneira codificada, o que significa que a sua identidade não será divulgada. Os dados do estudo, incluindo as suas informações médicas codificadas, podem ser retidos e usados posteriormente para pesquisa adicional na sua indicação médica.

3. Você recebeu uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinada e rubricada em cada página por você e pelo médico do estudo ou pelo representante dele.

Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu não desisto a nenhum dos meus direitos legais ao assinar este documento.

[Assinaturas]

## Apêndice 2. Roteiro de exercícios para serem realizados em casa

### Orientações

Abaixo haverá alguns exercícios que você pode executar com segurança e facilidade. Todas as atividades podem ser realizadas em ambiente domiciliar desde que não haja limitações do espaço por barreiras arquitetônicas como tapetes, mesas de centro e/ou de canto, estantes, poltronas e sofás muito próximos, assim como quaisquer móveis da casa que limitem o espaço. Tente manter uma distância de qualquer objeto onde você possa dar um passo para frente e para trás, para um lado e para outro com os braços abertos na altura do ombro.

Caso você tenha dúvida na realização de algum exercício NÃO O EXECUTE e entre em contato com o pesquisador do estudo para obter orientação adequada. UM EXERCÍCIO MAL EXECUTADO PODE SER PREJUDICIAL PARA A SUA SAÚDE.

CASO TENHA ALGUM DESCONFORTO DURANTE OS EXERCÍCIOS, EM ESPECIAL DOR NO PEITO, INTERROMPA A ATIVIDADE IMEDIATAMENTE E, SE PERSISTIR APÓS INTERRUPTÃO, PROCURE AUXÍLIO MÉDICO

### Aquecimento:

A1: Coloque a mão direita no ombro esquerdo e a mão esquerda no cotovelo direito. Em seguida, puxe o cotovelo direito para o lado esquerdo do corpo. Mantenha por 40 segundos. Repita o mesmo movimento trocando os lados.

A2: Cruze as duas mãos atrás do corpo. Em seguida, ele as mãos cruzadas em direção a cabeça. Mantenha por 40 segundos.

A3: Leve a mão direita por cima da cabeça em direção a parte superior das costas. Em seguida, coloque a mão esquerda no cotovelo direito e faça uma leve pressão para baixo. Mantenha por 40 segundos. Repita o mesmo movimento do outro lado.

A4: Cruze as duas mãos leve-as em cima da cabeça. Mantenha por 40 segundos.

A5: Cruze as mãos e leve-as até a nuca. Em seguida, abaixe a cabeça aproximando o queixo em direção ao peito. Mantenha por 40 segundos.

A6: Aproxima a orelha direita no ombro direito, puxando a cabeça com a mão direita para o mesmo lado. Mantenha por 40 segundos. Repita o mesmo movimento no lado esquerdo.

A7: Junte as palmas das mãos e leve a ponta dos dedos em direção ao queixo. Em seguida estenda a cabeça olhando para cima e empurrando o queixo com as mãos no mesmo sentido. Mantenha por 40 segundos.

A8: Olhe para o lado direito acima dos ombros. Mantenha por 40 segundos. Repita o mesmo movimento para o lado esquerdo.

A9: Sentado(a) cruze as mãos e leve-as em direção a nuca. Em seguida leve o peito para frente e mantenha por 40 segundos.

A10: Em pé leve as mãos em direção aos pés e mantenha por 40 segundos.

A11: Apoiando-se na parede ou em qualquer superfície estável, puxe o pé direito com a mão direita em direção as nádegas. Mantenha por 40 segundos. Repita o mesmo movimento do lado esquerdo

#### Exercícios Aeróbicos:

EA1: Em pé, com os pés alinhados na direção dos quadris, execute o movimento de corrida elevando os joelhos alternadamente em direção ao abdômen. Repita o mesmo movimento por 1 minuto. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

EA2: Em pé, com os pés unidos e as mãos apoiadas nas laterais do corpo, afaste os pés e eleve as duas mãos lateralmente em direção a cabeça. Retorne a posição inicial. Repita o mesmo movimento por 1 minuto. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

#### Exercícios de Fortalecimento:

EF1: Em frente de uma cadeira, realize o movimento de sentar sem encostar na cadeira, em seguida, volte a ficar em pé e repita o mesmo movimento 12 vezes. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

EF2: Apoiado(a) numa cadeira ou em qualquer superfície estável e segura, com as pernas unidas, eleve a perna direita lateralmente e, em seguida, retorne para a posição inicial e repita o mesmo movimento 12 vezes. Faça o mesmo movimento do outro lado. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

EF3: Apoiado(a) numa cadeira ou em qualquer superfície estável e segura, com as pernas unidas, eleve a perna direita para trás e retorne para posição inicial. Repita o mesmo movimento 12 vezes. Faça o mesmo movimento do outro lado. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

EF4: Apoiado(a) numa cadeira ou em qualquer superfície estável e segura, com as pernas unidas, eleve a perna direita para frente e retorne para posição inicial. Repita o mesmo movimento 12 vezes. Faça o mesmo movimento do outro lado. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

EF5: Apoiando-se nos braços do sofá ou na parede, e com as mãos alinhadas ao ombro, mantenha o corpo inclinado e realize uma flexão de braço, retornando em seguida para a

posição inicial. Repita o mesmo movimento 10 vezes. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

EF5: Sentado (a) no sofá, com as mãos apoiadas ao lado dos quadris e os pés apoiados no chão, levante e se desloque sutilmente para frente, mantendo as mãos apoiadas no sofá. Em seguida, desça o corpo em direção ao chão e suba novamente. Repita o movimento 10 vezes. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

EF6: Deitado(a) no chão sobre alguma superfície macia (colchonete, edredom, etc), dobre as duas pernas e mantenha os pés apoiados, posicionando as mãos na coxa. Em seguida, deslize as mãos em direção aos joelhos e desencoste as costas do colchonete, elevando o corpo e mantendo a cabeça alinhada. Retorne para a posição inicial. Repita o movimento 10 vezes. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

Relaxamento:

R1: Sentado (a) com a coluna ereta, posicione as duas mãos sobre o abdômen e sinta os movimentos da respiração. Em seguida, puxe o ar o máximo que for possível. Mantenha por 3 segundos e solte o ar. Repita o mesmo movimento por 1 minuto. Descanse por 1 minuto. Repita a mesma sequência 3 vezes.

Anexo 1. Escala da Fadiga de Piper – Revisada

**Instruções:** Para cada questão a seguir, circule o número que melhor descreve a fadiga que você está sentindo AGORA. Por favor esforce-se para responder cada questão da melhor maneira possível. Muito obrigada.

1. Há quanto tempo você está sentindo fadiga? (*assinale somente UMA resposta*)

Dias \_\_\_ Semanas \_\_\_ Meses \_\_\_  
Horas \_\_\_ Minutos \_\_\_ Outro (*por favor descreva*): \_\_\_

2. Quanto estresse a fadiga que você sente agora causa?

Nenhum estresse Muito estresse  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Quanto a fadiga interfere na sua capacidade de completar suas atividades de trabalho ou escolares?

Nada Muito  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Quanto a fadiga interfere na sua habilidade de visitar ou estar junto com seus amigos?

Nada Muito  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Quanto a fadiga interfere na sua habilidade de ter atividade sexual?

Nada Muito  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. De modo geral, quanto a fadiga interfere na capacidade de realizar qualquer tipo de atividade que você gosta?

Nada Muito  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Como você descreveria a intensidade ou a magnitude da fadiga que você está sentindo agora?

Leve Intensa  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Como você descreveria a fadiga que você está sentindo agora?

8.

Agradável											Desagradável
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

9.

Aceitável											Inaceitável
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

10.

Protetora											Destruidora
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

11.

Positiva											Negativa
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

12.

Normal											Anormal
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

13. Quanto você está se sentindo...

Forte											Fraco
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

14. Quanto você está se sentindo...

Acordado											Sonolento
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

15. Quanto você está se sentindo...

Com vida											Apático
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

16. Quanto você está se sentindo...

Com vigor											Cansado
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

17. Quanto você está se sentindo...

Com energia											Sem energia
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

18. Quanto você está se sentindo...

Paciente											Impaciente
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

19. Quanto você está se sentindo...

Relaxado											Tenso
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

20. Quanto você está se sentindo...

Extremamente feliz											Deprimido
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

21. Quanto você está se sentindo...

Capaz de se concentrar											Incapaz de se concentrar
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

22. Quanto você está se sentindo...

Capaz de se lembrar											Incapaz de se lembrar
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

23. Quanto você está se sentindo...

Capaz de pensar com clareza											Incapaz de pensar com clareza
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

24. De modo geral, o que você acha que contribui ou causa a sua fadiga? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

25. De modo geral, o que mais alivia a sua fadiga é: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

26. Existe mais alguma coisa que você gostaria de dizer para descrever melhor sua fadiga? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

27. Você está sentindo qualquer outro sintoma agora?

( ) Não ( ) Sim. Por favor descreva \_\_\_\_\_

Anexo 2. Questionário do Hospital St. Georg para doenças respiratórias

The St. George's Respiratory Questionnaire – Paul Jones

PARTE 1

Nas questões abaixo assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios no último ano.

Obs.: Assinale um só quadrado para as questões de 1 a 8.

	Maioria dos dias da semana (5-7 dias)	Vários dias da semana (2-4 dias)	Alguns dias no mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1. Durante o último ano Tossi	( ) 80,6	( ) 63,2	( ) 29,3	( ) 28,1	( ) 0
2. Durante o último ano tive catarro	( ) 76,8	( ) 60,0	( ) 34,0	( ) 30,2	( ) 0
3. Durante o último ano tive falta de ar	( ) 87,2	( ) 71,4	( ) 43,7	( ) 35,7	( ) 0
4. Durante o último ano tive "chiado no peito"	( ) 86,2	( ) 71,0	( ) 45,6	( ) 36,4	( ) 0

5. Durante o último ano, quantas crises graves de problemas respiratórios você teve:

Mais de 3	3	2	1	Nenhuma
( ) 86,7	( ) 73,5	( ) 60,3	( ) 44,2	( ) 0

6. Quanto tempo durou a pior dessas crises?

(passe para pergunta 7 se não teve crises graves)

1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	Menos de 1 dia
( ) 89,7	( ) 73,5	( ) 58,8	( ) 41,9

7. Durante o último ano, em uma semana considerada como habitual, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve:

Nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	Quase todos os dias	Todos os dias
( ) 93,3	( ) 76,6	( ) 61,5	( ) 15,4	( ) 0

8. No caso de ter tido “chiado no peito”, ela é pior de manhã?

Não	Sim
( ) 0	( ) 62,0

## PARTE 2

### Seção 1

A) Assinale um só quadrado para descrever sua doença respiratória:

É o meu maior problema	Causa-me muitos problemas	Causa-me alguns problemas	Não me causa nenhum problema
( ) 83,2	( ) 82,5	( ) 34,6	( ) 0

B) Em relação ao seu trabalho, assinale um dos quadrados:

(passe para a Seção 2, se você não trabalha)

Minha doença respiratória obrigou-me a parar de trabalhar	( ) 88,9
Minha doença respiratória interfere com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	( ) 77,6
Minha doença respiratória não afeta meu trabalho	( ) 0

### Seção 2

As respostas abaixo se referem às atividades que podem provocar falta de ar.

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, de acordo com o seu caso atualmente:

	Sim	Não
Sentado ou deitado	( ) 90,6	( ) 0

Tomando banho ou vestindo-se	<input type="checkbox"/> 82,8	<input type="checkbox"/> 0
Caminhando dentro de casa	<input type="checkbox"/> 80,2	<input type="checkbox"/> 0
Caminhando em terreno plano	<input type="checkbox"/> 81,4	<input type="checkbox"/> 0
Subindo um lance de escada	<input type="checkbox"/> 76,1	<input type="checkbox"/> 0
Subindo ladeiras	<input type="checkbox"/> 75,1	<input type="checkbox"/> 0
Praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/> 72,1	<input type="checkbox"/> 0

### Seção 3

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, para definir o estado de sua tosse e falta de ar atualmente:

	Sim	Não
Minha tosse causa-me dor	<input type="checkbox"/> 81,1	<input type="checkbox"/> 0
Minha tosse deixa-me cansado	<input type="checkbox"/> 79,1	<input type="checkbox"/> 0
Falta-me o ar quando falo	<input type="checkbox"/> 84,5	<input type="checkbox"/> 0
Falta-me o ar quando dobro o corpo para frente	<input type="checkbox"/> 76,8	<input type="checkbox"/> 0
Minha tosse ou falta de ar perturba o meu sono	<input type="checkbox"/> 87,9	<input type="checkbox"/> 0
Fico exausto com facilidade	<input type="checkbox"/> 84,0	<input type="checkbox"/> 0

### Seção 4

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, para definir o efeito que a doença respiratória tem sobre você:

	Sim	Não
Minha tosse ou falta de ar deixam-me envergonhado em público	<input type="checkbox"/> 74,1	<input type="checkbox"/> 0
Minha doença respiratória é inconveniente para minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/> 79,1	<input type="checkbox"/> 0
Tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	<input type="checkbox"/> 87,7	<input type="checkbox"/> 0
Sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	<input type="checkbox"/> 90,1	<input type="checkbox"/> 0
Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	<input type="checkbox"/> 82,3	<input type="checkbox"/> 0
Minha doença debilitou-me física e mentalmente, o que faz com que eu precise de ajuda de alguém	<input type="checkbox"/> 89,9	<input type="checkbox"/> 0
Parece-me perigoso fazer exercício	<input type="checkbox"/> 75,7	<input type="checkbox"/> 0
Tudo o que faço parece ser demais para minha capacidade	<input type="checkbox"/> 84,5	<input type="checkbox"/> 0

### Seção 5

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, para definir os efeitos da medicação na sua doença respiratória: (passe para a Seção 6 se não toma medicamentos)

	Sim	Não
Minha medicação não está me ajudando muito	<input type="checkbox"/> 88,2	<input type="checkbox"/> 0
Fico envergonhado ao tomar medicamentos em público	<input type="checkbox"/> 53,9	<input type="checkbox"/> 0
Minha medicação provoca-me efeitos colaterais desagradáveis	<input type="checkbox"/> 81,1	<input type="checkbox"/> 0
Minha medicação interfere muito com o meu dia a dia	<input type="checkbox"/> 70,3	<input type="checkbox"/> 0

### Seção 6

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não para indicar as atividades que podem ser afetadas pela sua respiração:

	Sim	Não
Levo muito tempo para lavar-me ou vestir-me	<input type="checkbox"/> 74,2	<input type="checkbox"/> 0
Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na Banheira	<input type="checkbox"/> 81,0	<input type="checkbox"/> 0
Ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar descansar	<input type="checkbox"/> 71,7	<input type="checkbox"/> 0
Demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho de casa, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/> 70,6	<input type="checkbox"/> 0
Quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/> 71,6	<input type="checkbox"/> 0
Se estou apressado ou caminho mais depressa, tenho que parar descansar ou ir mais devagar	<input type="checkbox"/> 72,3	<input type="checkbox"/> 0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar, praticar esporte leve	<input type="checkbox"/> 74,5	<input type="checkbox"/> 0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldades para desenvolver atividades como: carregar grandes pesos, fazer “cooper” ou nadar	<input type="checkbox"/> 71,4	<input type="checkbox"/> 0
Por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: trabalho manual pesado, correr, andar de bicicleta, nadar rápido ou praticar esportes de competição	<input type="checkbox"/> 63,5	<input type="checkbox"/> 0

### Seção 7

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada questão abaixo, indicando a resposta Sim ou Não, para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória:

	Sim	Não
Praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/> 64,8	<input type="checkbox"/> 0
Sair de casa para me divertir	<input type="checkbox"/> 79,8	<input type="checkbox"/> 0

Sair de casa para fazer compras	( ) 81,0	( ) 0
Fazer o trabalho da casa	( ) 79,1	( ) 0
Sair da cama ou da cadeira	( ) 94,0	( ) 0

Das questões abaixo relacionadas, assinale somente aquela que melhor define a forma como você é afetado pela sua doença respiratória:

Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de Fazer	( ) 0
Impede-me de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	( ) 42,0
Impede-me de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	( ) 84,2
Impede-me de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	( ) 96,7

### Anexo 3. Medical Research Council Modificado (mMRC)

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

## Anexo 4. Baseline Dyspnea Index (BDI)

### 1. INCAPACIDADE FUNCIONAL

Grau 4. Nenhuma incapacidade: Capaz de realizar atividades (do cotidiano) e ocupação sem falta de ar

Grau 3. Incapacidade discreta: Prejuízo em, pelo menos, uma atividade mas nenhuma atividade abandonada. Redução das atividades no trabalho ou nas atividades usuais do cotidiano que parece leve ou não claramente causada pela falta de ar.

Grau 2. Incapacidade moderada: O paciente trocou atividades do trabalho e/ou abandonou a maioria ou todas as atividades do cotidiano pela falta de ar.

Grau 1. Incapacidade acentuada: Paciente incapaz de trabalhar e/ou abandonou a maioria ou todas as atividades costumeiras pela falta de ar.

Grau 0. Incapacidade muito acentuada: Incapaz de trabalhar e abandonou a maioria ou todas as atividades habituais pela falta de ar.

W. Quantidade incerta: O paciente tem incapacidade devido á dispneia, mas a intensidade não pode ser especificada, os detalhes disponíveis não são suficientes para que a incapacidade seja categorizada.

X. Desconhecida: Informação não disponível sobre dispneia e incapacidade

Y. Incapacidade por outras razões: por exemplo, problemas neuromusculares ou dor torácica.

### 2. MAGNITUDE DA TAREFA

Grau 4. Extraordinária: Tem falta de ar apenas com atividades extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras, escadas ou correndo. Nenhum falta de ar com tarefas ordinárias.

Grau 3. Maior: Tem falta de ar com atividades tais como subindo ladeira forte, mais de 3 lances de escadas, ou carregando carga no plano.

Grau 2. Moderada: Tem falta de ar com atividades moderadas tais como subir uma ladeira suave, menos de três lances de escadas ou carregando uma carga leve no plano.

Grau 1. Leve: tem falta de ar com atividades leves tais como andando no plano, tomando banho, permanecendo em pé ou fazendo compra.

Grau 0. Nenhuma tarefa: Falta de ar em repouso, enquanto sentado ou deitado.

W. Quantidade incerta: a capacidade de o paciente realizar tarefa esta prejudicada devido à dispneia, mais a intensidade não pode ser especificada. Os detalhes não são suficientes para a incapacidade ser categorizada.

X. Desconhecida: ausência da informação disponível relacionada à intensidade da tarefa.

Y. Incapacidade por outras razões: por exemplo, problemas neuromusculares ou dor torácica.

### 3. MAGNITUDE DO ESFORÇO

Grau 4. Extraordinário: Tem falta de ar com o maior esforço imaginável. Sem falta de ar com esforços ordinários.

Grau 3. Maior: Tem falta de ar com esforço distintamente submáximo, mais de proporção maior. Tarefas realizadas sem pausa a menos que requeiram esforço extraordinários

Grau 2. Moderado: tem falta de ar com esforço moderado. Tarefas realizadas com pausa ocasionais e precisando de mais tempo do que as pessoas normais.

Grau 1. Leve: Tem falta de ar com pouco esforço. Tarefas realizadas com muito esforço ou tarefas mais difíceis realizadas com pausa frequentes, requerendo um tempo de 50 a 100% maior que uma pessoa média.

Grau 0. Nenhum esforço: Falta de ar em repouso, enquanto sentado ou deitado.

W. Quantidade incerta: A capacidade de se exercitar do paciente está prejudicada devido à dispneia, mas a intensidade de esforço não pode ser especificada.

X. Desconhecida: Ausência de informação disponível relacionada à intensidade do esforço.

Y. Incapacidade por outras razões: por exemplo, problemas neuromusculares ou dor torácica.

Anexo 5. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

DADOS PESSOAIS			
NOME			
ORIENTAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TESTE			
Assinale com "X" a alternativa que melhor descreve sua resposta a cada questão.			
<b>1. Eu me sinto tensa (o) ou contraída (o):</b>			
( ) a maior parte do tempo[3]	( ) boa parte do tempo[2]	( ) de vez em quando[1]	( ) nunca [0]
<b>2. Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:</b>			
( ) sim, do mesmo jeito que antes [0]	( ) não tanto quanto antes [1]	( ) só um pouco [2]	( ) já não consigo ter prazer em nada [3]
<b>3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer</b>			
( ) sim, de jeito muito forte [3]	( ) sim, mas não tão forte [2]	( ) um pouco, mas isso não me preocupa [1]	( ) não sinto nada disso [0]
<b>4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas</b>			
( ) do mesmo jeito que antes[0]	( ) atualmente um pouco menos[1]	( ) atualmente bem menos[2]	( ) não consigo mais[3]
<b>5. Estou com a cabeça cheia de preocupações</b>			
( ) a maior parte do tempo[3]	( ) boa parte do tempo[2]	( ) de vez em quando[1]	( ) raramente[0]
<b>6. Eu me sinto alegre</b>			
( ) nunca[3]	( ) poucas vezes[2]	( ) muitas vezes[1]	( ) a maior parte do tempo[0]
<b>7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:</b>			
( ) sim, quase sempre[0]	( ) muitas vezes[1]	( ) poucas vezes[2]	( ) nunca[3]
<b>8. Eu estou lenta (o) para pensar e fazer coisas:</b>			
( ) quase sempre[3]	( ) muitas vezes[2]	( ) poucas vezes[1]	( ) nunca[0]
<b>9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:</b>			
( ) nunca[0]	( ) de vez em quando[1]	( ) muitas vezes[2]	( ) quase sempre[3]
<b>10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:</b>			
( ) completamente[3]	( ) não estou mais me cuidando como eu deveria[2]	( ) talvez não tanto quanto antes[1]	( ) me cuido do mesmo jeito que antes[0]
<b>11. Eu me sinto inquieta (o), como se eu não pudesse ficar parada (o) em lugar nenhum:</b>			
( ) sim, demais[3]	( ) bastante[2]	( ) um pouco[1]	( ) não me sinto assim[0]
<b>12. Fico animada (o) esperando animado as coisas boas que estão por vir</b>			
( ) do mesmo jeito que antes[0]	( ) um pouco menos que antes[1]	( ) bem menos do que antes[2]	( ) quase nunca[3]
<b>13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</b>			
( ) a quase todo momento[3]	( ) várias vezes[2]	( ) de vez em quando[1]	( ) não senti isso[0]
<b>14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:</b>			
( ) quase sempre[0]	( ) várias vezes[1]	( ) poucas vezes[2]	( ) quase nunca[3]
RESULTADO DO TESTE			
OBSERVAÇÕES:			
Ansiedade: [ ] questões (1,3,5,7,9,11,13)		Escore: 0 – 7 pontos: improvável	
Depressão: [ ] questões (2,4,6,8,10,12 e 14)		8 – 11 pontos: possível – (questionável ou duvidosa)	
		12 – 21 pontos: provável	
NOME RESPONSÁVEL PELA APLICAÇÃO DO TESTE			
DATA			

Referências:

Zigmond, A.S.7 Snaith,R.P.The Hospital Anxiety and Depression Scale.Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67,361 -370  
 Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia JR C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. Revista de Saúde Pública, 29(5): 355-63, 1995.