

Eficácia da Reabilitação Cardiopulmonar na Função Cardiorrespiratória de Pacientes com Síndrome Pós-Covid

Efficacy of Cardiopulmonary Rehabilitation on Cardiorespiratory Function in Patients with Long COVID Syndrome

Silvia Sarullo,^{1,2,3} Cinzia Nugara,² Annamaria Lo Voi,² Antonino Zarcone,² Gabriele Di Francesco,² Sergio Bosco,² Sergio Carollo,² Luigi Mazzara,² Francesco Giallauria,⁴ Francesco Cappello,^{1,3} Filippo M. Sarullo²

Department of Biomedicine, Neurosciences and Advanced Diagnostics, University of Palermo,¹ Palermo – Itália

Cardiovascular Rehabilitation Unit, Buccheri La Ferla Fatebenefratelli Hospital,² Palermo – Itália

Euro-Mediterranean Institute of Science and Technology (IEMEST),³ Palermo – Itália

Federico II University of Naples, Department of Translational Medical Science,⁴ Naples – Itália

Resumo

Fundamento: A síndrome pós-covid (SPC) corresponde a sequelas persistentes após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2, afetando aproximadamente 5%-20% dos indivíduos acometidos.

Objetivo: Avaliar limitações de capacidade funcional em pacientes com SPC por meio do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) e quantificar os efeitos de um programa estruturado de reabilitação cardiorrespiratória (RC).

Métodos: Estudo observacional prospectivo envolvendo 67 pacientes ambulatoriais com SPC que realizaram TCPE antes e após participação em um programa supervisionado de RC. Na avaliação inicial, observaram-se reduções importantes na capacidade funcional: VO₂pico diminuído ($19,47 \pm 7,86$ mL/kg/min), pulso de O₂ reduzido ($10,65 \pm 3,11$ mL/batimento), aumento da inclinação VE/VCO₂ ($31,26 \pm 7,98$) e ventilação prejudicada (VE = $57,83 \pm 17,37\%$). A maioria dos participantes não atingiu o limiar anaeróbio (LA) ou o alcançou precocemente, embora a razão VO₂/carga permanecesse dentro da normalidade.

Resultados: Após intervenção em RC com duração mediana de 45 dias, foram observadas melhorias significativas: redução de 8,88% na frequência cardíaca de repouso ($p < 0,0001$), aumento de 30,46% na ventilação-minuto ($p < 0,0001$), elevação de 18,85% no VO₂pico ($p < 0,0001$) e incremento de 26,82% na carga de pico ($p < 0,0001$). Além disso, 95% dos pacientes atingiram o LA após a RC, com atraso de 16,21% em seu aparecimento ($p < 0,0001$). A inclinação VE/VCO₂ apresentou redução modesta, porém significativa, de 4,03% ($p = 0,0443$).

Conclusões: A RC baseada em exercício promoveu melhora substancial da capacidade funcional em pacientes com SPC, evidenciada pelo aumento do VO₂pico, do pulso de O₂ e da eficiência ventilatória. Apesar dos benefícios observados, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à SPC permanecem parcialmente compreendidos.

Palavras-chave: Síndrome de Pós-COVID-19 Aguda; Reabilitação Cardíaca; Teste de Esforço; Estado Funcional.

Abstract

Background: Long COVID syndrome (LCS) refers to persistent sequelae following acute SARS-CoV-2 infection and affects approximately 5%-20% of individuals.

Objective: This study evaluated functional capacity limitations in patients with LCS using cardiopulmonary exercise testing (CPET) and quantified the effects of a structured cardiorespiratory rehabilitation (CR) program.

Methods: In this prospective observational study, 67 outpatients with LCS completed CPET before and after participation in a supervised CR program. At baseline, patients demonstrated reduced functional capacity, including decreased VO₂peak (19.47 ± 7.86 mL/kg/min), lower O₂ pulse (10.65 ± 3.11 mL/beat), increased VE/VCO₂ slope (31.26 ± 7.98), and impaired ventilation (VE = $57.83 \pm 17.37\%$). Most participants either did not achieve the anaerobic threshold (AT) or reached it prematurely, although VO₂/work slope values remained within normal limits.

Correspondência: Filippo Maria Sarullo •

Cardiovascular Rehabilitation Unit, Buccheri La Ferla Fatebenefratelli Hospital – Via Messina Marine 197, 90123, Palermo – Itália

E-mail: sarullo.filippo@fbfpa.it, fsarullo@neomedia.it

Artigo recebido em 04/03/2025, revisado em 10/07/2025, aceito em 06/11/2025

Editor responsável pela revisão: Lídia Moura

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250007>

Results: After a median 45-day CR intervention, significant improvements were observed in several parameters: resting heart rate decreased by 8.88% ($p < 0.0001$), minute ventilation increased by 30.46% ($p < 0.0001$), VO_{2peak} rose by 18.85% ($p < 0.0001$), and peak workload increased by 26.82% ($p < 0.0001$). Additionally, 95% of patients achieved AT following CR, with a 16.21% delay in AT onset ($p < 0.0001$). The VE/VCO_2 slope showed a modest but significant reduction of 4.03% ($p = 0.0443$).

Conclusions: Exercise-based CR substantially improved functional capacity in patients with LCS, demonstrated by increases in VO_{2peak} , O_2 pulse, and ventilatory efficiency. Although these results support CR as a beneficial therapeutic strategy, the underlying pathophysiological mechanisms of LCS remain incompletely understood.

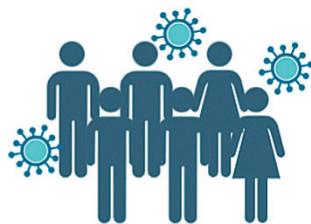
Keywords: Post-Acute COVID-19 Syndrome; Cardiac Rehabilitation; Exercise Test; Exercise Capacity.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Figura Central: Eficácia da Reabilitação Cardiorrespiratória na Função Cardiorrespiratória de Pacientes com Síndrome Pós-Covid



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



Pacientes diagnosticados com SPC.



Avaliação por meio do TCPE e classificação do grau de comprometimento cardiorrespiratório.



Participação em programa ambulatorial de reabilitação cardiorrespiratória, seguida de reavaliação pelo TCPE no período de acompanhamento.

ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(3):e20250007

SPC: síndrome pós-covid; TCPE: teste cardiorrespiratório de exercício.

Introdução

A diretriz Stanford Hall para reabilitação pós-covid (2020)¹ destaca o papel essencial da reabilitação multidisciplinar para indivíduos em recuperação após infecção aguda pelo SARS-CoV-2. Essa recomendação é consistente com evidências de surtos anteriores de coronavírus, como SARS-CoV-1 (2003) e MERS-CoV (2012), nos quais infecções agudas foram frequentemente seguidas por sequelas multissistêmicas. De modo semelhante, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode gerar complicações persistentes que acometem diferentes sistemas orgânicos, especialmente os sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, musculoesquelético, nervoso central e periférico, e endócrino.²

Após 3 anos de emergência sanitária global, o espectro clínico heterogêneo da covid-19 foi amplamente documentado, variando desde manifestações críticas, como insuficiência respiratória, choque séptico e disfunção multiorgânica que

demandam cuidados intensivos, até quadros totalmente assintomáticos. Essa diversidade clínica reforça a necessidade de estratégias de reabilitação individualizadas, capazes de abordar as consequências fisiopatológicas específicas de cada paciente.

Pacientes com síndrome pós-covid (SPC) são definidos como indivíduos que se recuperaram da infecção aguda, mas continuam a apresentar sintomas nas semanas subsequentes. Duas condições relacionadas são reconhecidas: i) covid-19 sintomática persistente, caracterizada pela manutenção de sintomas entre 4 e 12 semanas após o evento agudo, e ii) SPC, caracterizada pela ausência de restabelecimento completo da saúde após mais de 12 semanas do primeiro teste antigênico negativo.² Aproximadamente 5%-20% dos pacientes relatam sintomas após a fase aguda, predominando astenia, dispneia, fadiga crônica e padrão hipercinético da frequência cardíaca.³

Essas manifestações parecem decorrer, ao menos em parte, de alterações na função imune que contribuem para a tempestade de citocinas,⁴ processo capaz de desencadear inflamação sistêmica e fenômenos autoimunes. Exercícios físicos de intensidade moderada demonstram modular a resposta imune a patógenos e reduzir o risco de atividade autoimune, principalmente pela diminuição das concentrações séricas de fator de necrose tumoral- α e interleucina-6.⁵ Nesse contexto, a reabilitação cardiorrespiratória (RC) representa uma intervenção não farmacológica adequada, dada sua capacidade de ajustar duração, intensidade e frequência das atividades conforme o estado funcional de cada paciente.

O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da RC baseada em exercícios sobre a capacidade funcional de pacientes ambulatoriais com sintomas relacionados à SPC, utilizando o teste cardiorrespiratório de exercício (TCPE) na avaliação basal e após um ou mais ciclos de terapia.

Métodos

Seleção dos pacientes e delineamento do estudo

Este estudo prospectivo, observacional e unicêntrico foi conduzido na Unidade de Reabilitação Cardiovascular do Hospital Ospedale Bucerri La Ferla Fatebenefratelli. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética institucional. Todos os pacientes incluídos foram acompanhados clinicamente por suas equipes ambulatoriais de referência. A participação foi voluntária, e a retirada do estudo pôde ocorrer a qualquer momento. O estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinque (1964) e as regulamentações nacionais pertinentes.

Foram considerados elegíveis os pacientes que atendessem aos seguintes critérios: i) presença de sintomas pelo menos 4 semanas após a recuperação da infecção por SARS-CoV-2, definida pelo primeiro teste antigênico rápido ou molecular negativo; ii) idade ≥ 18 anos; iii) fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE] $> 55\%$) à ecocardiografia; iv) ausência de condições agudas em curso, como febre, infecções virais ou bacterianas, insuficiência respiratória aguda, doença isquêmica aguda, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência hepática aguda ou insuficiência renal aguda.

Foram excluídos os indivíduos que apresentassem: i) condições agudas ativas; ii) comorbidades capazes de comprometer o desempenho no TCPE, como obesidade grau III (índice de massa corporal [IMC] > 40), doenças reumáticas ou fibrose pulmonar; iii) cardiomiopatias congênitas corrigidas ou não corrigidas; iv) FEVE reduzida ($< 55\%$); v) incapacidade de realizar o TCPE, incluindo dificuldade de adaptação ao cicloergômetro.

Protocolo do TCPE

O desempenho cardiovascular, respiratório e metabólico foi avaliado na linha de base e após a conclusão do programa de RC por meio de um TCPE realizado em cicloergômetro a 60 rotações por minuto. Utilizou-se protocolo em rampa, com 2 minutos de aquecimento a 10 Watts, seguidos de incrementos de carga a cada 60 segundos.

A análise *breath-by-breath* dos volumes de O_2 , CO_2 e ventilação foi realizada com o sistema Vyntus™ CPX (Vyaire Medical GmbH, Reino Unido). Monitoraram-se simultaneamente eletrocardiografia de 12 derivações, pressão arterial braquial por esfigmomanometria e saturação periférica de oxigênio por oximetria. Os pacientes foram encorajados a prosseguir até exaustão muscular ou até que critérios de interrupção fossem atendidos.⁶ O teste foi considerado máximo quando a razão de troca respiratória (VCO_2/VO_2) superou 1,05-1,10.⁷

O limiar anaeróbio (LA), correspondente ao início da acidose metabólica decorrente do aumento do lactato plasmático,⁸ foi determinado pelo método do V-inclinação. A variação do VO_2 em relação à carga de trabalho (ΔVO_2 /trabalho) foi calculada desde o primeiro minuto de exercício, considerando que tanto $\Delta VO_2/\Delta Work$ quanto LA- VO_2 refletem eficiência muscular.⁹

Foram analisados também: pulso de O_2 (VO_2 /frequência cardíaca), marcador indireto do volume sistólico;⁸ inclinação VE/VCO_2 sob condições isocápnicas;⁹ VO_2 de pico e ventilação de pico, obtidos pela média dos últimos 30 segundos de exercício. Os valores previstos de VO_2 foram estimados conforme sexo, etnia, idade, peso e altura, expressos como percentuais e calculados pelas equações de Wasserman e Hansen.⁹

Protocolo de RC

O protocolo intervalado de RC consistiu em quatro fases: i) aquecimento: 10 minutos até aproximadamente 60% do VO_{2pico} ; ii) intervalos: 4 minutos a 85%-95% do VO_{2pico} ; iii) recuperação: 3 minutos a 60% do VO_{2pico} , repetindo-se as fases ii e iii quatro vezes; iv) resfriamento: 5 minutos a 50% do VO_{2pico} .

As sessões ocorreram 5 dias por semana, totalizando 300 minutos semanais de exercício.

Análise estatística

As análises foram realizadas no GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). Variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana, conforme distribuição. Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e percentuais.

As diferenças entre a linha de base e o final do acompanhamento foram avaliadas por ANOVA de medidas repetidas em dois fatores, com significância definida como $p < 0,05$. A regressão logística nominal investigou associações entre tolerância ao exercício, VO_2 , LA- VO_2 , frequência cardíaca de repouso, VE e VE/VCO_2 . Um aumento $\geq 6\%$ no VO_2 comparado ao basal foi considerado clinicamente relevante, conforme literatura prévia.⁷

Resultados

População do estudo

De dezembro de 2022 a dezembro de 2023, foram incluídos 74 pacientes consecutivos com SPC. A avaliação

basal foi realizada entre 1,5 e 6 meses após o primeiro teste antígeno rápido ou molecular negativo para SARS-CoV-2. Sete pacientes (9%) desistiram após o TCPE inicial por motivos pessoais ou profissionais que impediram a continuidade da RC. Os 67 pacientes restantes (91%) concluíram o protocolo de RC e realizaram novo TCPE em seguimento mediano de 45 dias (intervalo 45-90 dias).

As Tabelas 1 e 2 apresentam as características demográficas e clínicas da amostra. Homens corresponderam a 52% da coorte ($n = 35$), com idade média de $45,74 \pm 14,26$ anos. Nove participantes (13%) eram tabagistas ativos. Um total de 60 pacientes (89,55%) havia recebido pelo menos uma dose de vacina contra covid-19 antes da infecção pelo vírus *wild-type*.

Antes da infecção e de suas sequelas, 22 pacientes (33%) relatavam estilo de vida ativo (> 150 minutos/semana de atividade moderada ou > 75 minutos/semana de atividade intensa, conforme o posicionamento do American College of Sports Medicine de 2011).¹⁰ Vinte e

três pacientes (34%) referiam estilo de vida sedentário sem comorbidades (por exemplo, sobrepeso ou obesidade grau I-II, hipertensão, intolerância à glicose/diabetes melito tipo 2, dislipidemia, fibrilação atrial), enquanto 22 pacientes (33%) apresentavam sedentarismo associado a pelo menos uma dessas comorbidades.

Na avaliação basal, a astenia foi o sintoma residual mais frequente ($n = 58$; 85%), seguida por fadiga ($n = 53$; 79%) e dor torácica ($n = 30$; 45%). Todos os pacientes encontravam-se em ritmo sinusal, embora 3% estivessem em uso de antiarrítmicos por história conhecida de fibrilação atrial paroxística. Taquicardia sinusal de repouso foi documentada em 15 pacientes (22%).

Os valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica permaneceram dentro da normalidade, e 19 pacientes (28%) estavam em tratamento para hipertensão. O IMC médio da coorte foi de $26,46 \pm 5,31$ kg/m²; 18 pacientes (27%) apresentavam sobrepeso ou obesidade grau I-II. Nove pacientes (13%) estavam em tratamento para intolerância à

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas basais da população do estudo ($n = 67$)

Categoria	Variável	Valor
Dados demográficos	Idade, anos (média $\pm$ DP)	$45,74 \pm 14,26$
	Sexo masculino, n (%)	35 (52)
	Vacinados contra covid-19, n (%)	60 (89,55)
	Tabagistas, n (%)	9 (13)
	Estilo de vida ativo, n (%)	22 (33)
	Estilo de vida sedentário sem comorbidades, n (%)	23 (34)
	Estilo de vida sedentário com comorbidades, n (%)	22 (33)
Características antropométricas	Altura, cm (média $\pm$ DP)	$168,72 \pm 9,24$
	Peso, kg (média $\pm$ DP)	$75,45 \pm 16,39$
	IMC, kg/m ² (média $\pm$ DP)	$26,46 \pm 5,31$
	ASC, m ² (média $\pm$ DP)	$1,86 \pm 0,23$
Parâmetros vitais	PAS, mmHg (média $\pm$ DP)	$115,17 \pm 14,08$
	PAD, mmHg (média $\pm$ DP)	$71,67 \pm 9,74$
	Ritmo sinusal, n (%)	67 (100)
	Taquicardia sinusal, n (%)	15 (22)
	FC, bpm (média $\pm$ DP)	$85,89 \pm 16,95$
Comorbidades	Sobrepeso ou obesidade classe I-II, n (%)	18 (27)
	Hipertensão arterial, n (%)	19 (28)
	Tolerância à glicose reduzida ou diabetes, n (%)	9 (13)
	Dislipidemia, n (%)	19 (28)
	FA, n (%)	2 (3)

ASC: área de superfície corporal; DP: desvio-padrão; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Artigo Original

glicose ou diabetes melito, e 19 (28%) faziam uso de terapia para dislipidemia.

Durante a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2, 34% dos pacientes necessitaram de hospitalização, e 30% receberam anticoagulação com heparina de baixo peso molecular. Além disso, 64% receberam azitromicina profilática e 60% foram tratados com corticosteroides. Na admissão, a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax mostrou focos pulmonares unilaterais em sete pacientes (10,4%) e bilaterais em 30 pacientes (45%).

Após a fase aguda, todos os participantes realizaram espirometria. Disfunção de pequenas vias aéreas, definida por valores de FEF_{50} e $FEF_{75} < 65\%$ do previsto,¹¹ foi identificada em 22% da amostra, embora os volumes pulmonares permanecessem dentro da normalidade (Tabela 3).

Tabela 2 – Apresentação clínica da infecção por covid-19 e sintomas relacionados à SPC na população do estudo (n = 67)

Categoria	Variável	Valor
Apresentação clínica da infecção por covid-19 e tratamento agudo	Hospitalização, n (%)	23 (34)
	Pneumonia unilateral, n (%)	7 (10,4)
	Pneumonia bilateral, n (%)	30 (45)
	Corticoide, n (%)	41 (60)
	Heparina, n (%)	20 (30)
Sintomas relacionados à SPC	Antibiótico, n (%)	43 (64)
	Dispneia (Escala de Borg), média ± DP	5 ± 3
	Astenia, n (%)	57 (85)
	Fadiga, n (%)	53 (79)
	Dor torácica, n (%)	30 (45)

DP: desvio-padrão; SPC: síndrome pós-covid.

Tabela 3 – Valores espirométricos da população do estudo na avaliação basal (n = 67)

Categoria	Variável	Valor
Valores espirométricos	FVC (%), média ± DP	96,53 ± 12,66
	FEV ₁ (%), média ± DP	93,55 ± 14,01
	FEV ₁ /FVC (%), média ± DP	95,25 ± 12,39
	FEF ₂₅ (%), média ± DP	88,17 ± 23,23
	FEF ₅₀ (%), média ± DP	81,53 ± 25,98
	FEF ₇₅ (%), média ± DP	66,76 ± 20,71
	SAD, n (%)	15 (22)

DP: desvio-padrão; FVC: capacidade vital forçada; SAD: disfunção de pequenas vias aéreas.

RC e avaliação pelo TCPE

Todos os pacientes participaram de um programa ambulatorial supervisionado de RC baseada em treinamento intervalado, conduzido por equipe multidisciplinar composta por cardiologistas, médicos do esporte, fisioterapeutas, enfermeiros, nutricionistas e psicólogos. O programa incluía no mínimo três ciclos de tratamento (duração total de 1,5 mês), podendo ser estendido até seis ciclos (3 meses) quando parâmetros vitais (pressão arterial, saturação de oxi-hemoglobina, frequência cardíaca e tolerância ao cicloergômetro) e o TCPE de seguimento indicavam melhora insuficiente. Ao final de um seguimento mediano de 45 dias (intervalo 45-90 dias), 37 pacientes (55%) haviam concluído três ciclos e 30 pacientes (45%) haviam completado seis ciclos de RC.

O TCPE basal evidenciou capacidade funcional moderadamente reduzida, com diminuição de VO_{2pico} e $\%VO_{2pico}$, redução do pulso de O_2 , maior envolvimento vascular pulmonar ($VE/VCO_2 > 30$) e VE reduzida. Além disso, 13% dos pacientes com SPC não atingiram o limiar anaeróbio, e 27% apresentaram mudança metabólica precoce ($AT-VO_2 < 40\%$). Os valores de VO_2 /trabalho mantiveram-se dentro dos limites de normalidade.

A Tabela 4 apresenta os parâmetros do TCPE na fase basal e no seguimento. Ao término da RC, observou-se redução da frequência cardíaca de repouso (de $85,95 \pm 15,67$ para $78,31 \pm 13,23$ bpm; $\Delta\% = -8,88\%$; $p < 0,0001$) e aumento da ventilação (de $57,83 \pm 17,37$ para $75,45 \pm 18,85$ l/min; $\Delta\% = +30,46\%$; $p < 0,0001$). O VO_{2pico} elevou-se de $19,47 \pm 7,86$ para $23,14 \pm 7,88$ ml/kg/min ($\Delta\% = +18,85\%$; $p < 0,0001$), acompanhado de maior tolerância ao esforço, refletida pelo aumento da carga de pico (de $91,62 \pm 47,90$ para $116,19 \pm 45,80$ Watts; $\Delta\% = +26,82\%$; $p < 0,0001$). O pulso de O_2 também se elevou (de $10,65 \pm 3,11$ para $12,12 \pm 3,43$ ml/batimento; $\Delta\% = +13,68\%$; $p < 0,0001$).

Além disso, 95% dos pacientes atingiram o limiar anaeróbio após a RC, com valores mais altos de $AT-VO_2$ (de $15,15 \pm 6,49$ para $16,91 \pm 6,92$ ml/kg/min; $\Delta\% = +11,61\%$; $p < 0,0001$) e atraso no aparecimento do limiar anaeróbio (de $51,98 \pm 17,25\%$ para $60,41 \pm 19,33\%$ do VO_{2pico} ; $\Delta\% = +16,21\%$; $p < 0,0001$). As mudanças na inclinação VE/VCO_2 foram menores, porém estatisticamente significativas, com redução de $31,26 \pm 7,98$ para $30,00 \pm 5,50$ ($\Delta\% = -4,03\%$; $p = 0,0443$).

Resultados do TCPE em subgrupos estratificados por estilo de vida e comorbidades

Os achados do TCPE apresentaram diferenças relevantes entre os subgrupos definidos pelo nível de atividade física e pela presença de comorbidades. A amostra foi dividida em três grupos: Grupo A, composto por indivíduos ativos que realizavam > 150 minutos/semana de atividade física moderada ou > 75 minutos/semana de exercício vigoroso, sem comorbidades; Grupo B, formado por indivíduos sedentários abaixo desses limiares, também sem comorbidades; e Grupo C, composto por participantes sedentários com comorbidades documentadas. As características clínicas de cada subgrupo estão apresentadas na Tabela 5.

A comparação entre os valores basais e de seguimento (Tabela 6) mostrou que todos os subgrupos apresentaram aumento de VO_2 pico, carga máxima, pulso de O_2 , limiar

anaeróbio e ventilação, além de redução da frequência cardíaca de repouso. A melhora da eficiência metabólica foi mais evidente no Grupo C. O VO_2 pico aumentou em

Tabela 4 – Comparação dos parâmetros de TCPE antes e após o programa de reabilitação cardiorrespiratória (n = 67)

Variável	Basal (média ± DP)	Seguimento (média ± DP)	p-valor
VO_2 pico (ml/kg/min)	19,47 ± 7,86	23,14 ± 7,88	< 0,0001
VO_2 pico (%)	65,80 ± 16,02	80,22 ± 16,55	< 0,0001
Carga máxima (W)	91,62 ± 47,90	116,19 ± 45,80	< 0,0001
Pulso de O_2 (ml/batimento)	10,65 ± 3,11	12,12 ± 3,43	< 0,0001
Inclinação VE/VCO_2	31,26 ± 7,98	30,00 ± 5,50	0,0443
Inclinação VO_2 /trabalho	10,33 ± 2,26	10,63 ± 1,85	0,1129
RER	1,14 ± 0,15	1,15 ± 0,10	0,0002
FC de repouso (bpm)	85,95 ± 15,67	78,31 ± 13,23	< 0,0001
FC de pico (bpm)	136,74 ± 29,43	145,88 ± 25,57	< 0,0001
LA- VO_2 (ml/kg/min)	15,15 ± 6,49	16,91 ± 6,92	< 0,0001
LA- VO_2 (%)	51,98 ± 17,25	60,41 ± 19,33	< 0,0001
Carga no LA- VO_2 (W)	61,08 ± 38,71	76,28 ± 38,16	< 0,0001
Ausência de LA- VO_2 , n (%)	9 (13)	3 (5)	—
LA- VO_2 precoce, n (%)	18 (27)	7 (10)	—
$VE_{máx}$ (%)	57,83 ± 17,37	75,45 ± 18,85	< 0,0001

DP: desvio-padrão; FC: frequência cardíaca; LA: limiar anaeróbio; RER: respiratory exchange ratio. Considerou-se estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Tabela 5 – Características dos subgrupos da população do estudo (n = 67)

Categoria	Grupo A (n = 22)	Grupo B (n = 23)	Grupo C (n = 22)	p-valor
Dados demográficos				
Idade, anos (média ± DP)	38,59 ± 12,25	42,13 ± 12,18	56,68 ± 11,86	< 0,0001
Sexo masculino, n (%)	12 (55)	10 (43)	13 (59)	0,5695
Tabagistas, n (%)	4 (18)	2 (9)	3 (13)	0,6578
Características antropométricas				
Altura, cm (média ± DP)	169,22 ± 9,47	170,00 ± 10,46	166,86 ± 7,64	0,5049
Peso, kg (média ± DP)	67,04 ± 15,91	74,13 ± 12,70	85,22 ± 15,68	0,0006
IMC, kg/m ² (média ± DP)	23,21 ± 3,83	25,58 ± 3,80	30,60 ± 5,36	< 0,0001
ASC, m ² (média ± DP)	1,76 ± 0,22	1,88 ± 0,25	1,93 ± 0,18	0,0413
Parâmetros vitais				
PAS, mmHg (média ± DP)	107,95 ± 10,65	115,08 ± 8,79	122,50 ± 17,84	0,0019
PAD, mmHg (média ± DP)	66,81 ± 6,46	73,78 ± 9,54	74,31 ± 11,15	0,0147
FC, bpm (média ± DP)	86,45 ± 24,40	87,47 ± 12,81	83,68 ± 11,26	0,7467

ASC: área de superfície corporal; DP: desvio-padrão; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Artigo Original

Tabela 6 – Comparação entre os subgrupos da população do estudo antes e após o programa de reabilitação (n = 67)

Variável	Grupo	Basal (média ± DP)	Seguimento (média ± DP)	Δ%	p-valor
VO ₂ pico (ml/kg/min)	Grupo A (n = 22)	26,45 ± 8,72	29,50 ± 8,92	+11,53%	< 0,0001
	Grupo B (n = 23)	18,24 ± 4,30	22,17 ± 4,49	+21,57%	< 0,0001
	Grupo C (n = 22)	13,78 ± 3,48	17,79 ± 4,57	+29,10%	< 0,0001
VO ₂ pico (% previsto)	Grupo A	76,82 ± 16,07	88,18 ± 17,86	+14,79%	< 0,0001
	Grupo B	60,96 ± 13,60	75,52 ± 13,29	+23,88%	< 0,0001
	Grupo C	59,86 ± 12,82	77,18 ± 16,02	+28,93%	< 0,0001
Carga máxima (W)	Grupo A	128,00 ± 53,92	149,20 ± 52,02	+16,56%	< 0,0001
	Grupo B	85,74 ± 32,66	108,70 ± 27,00	+26,78%	< 0,0001
	Grupo C	61,45 ± 28,50	91,05 ± 35,47	+48,17%	< 0,0001
Pulso de O ₂ (ml/batimento)	Grupo A	11,58 ± 4,43	13,64 ± 3,90	+17,77%	< 0,0001
	Grupo B	10,37 ± 2,74	11,28 ± 2,65	+8,77%	< 0,0001
	Grupo C	10,04 ± 2,43	11,48 ± 2,53	+14,34%	< 0,0001
Inclinação VE/VCO ₂	Grupo A	28,57 ± 7,04	29,41 ± 4,00	+2,94%	0,5202
	Grupo B	34,13 ± 7,70	29,73 ± 5,34	□12,89%	0,0250
	Grupo C	30,97 ± 8,48	30,81 ± 6,89	□0,50%	0,1833
Inclinação VO ₂ /trabalho	Grupo A	10,20 ± 1,46	10,61 ± 1,98	+4,02%	0,0002
	Grupo B	9,91 ± 2,07	10,66 ± 1,58	+7,57%	0,3155
	Grupo C	10,92 ± 2,99	10,63 ± 2,06	−2,65%	0,3935
RQ (média ± DP)	Grupo A	1,18 ± 0,10	1,16 ± 0,07	−1,77%	0,1152
	Grupo B	1,09 ± 0,11	1,14 ± 0,09	+4,29%	0,0118
	Grupo C	1,13 ± 0,20	1,13 ± 0,12	+0,08%	0,0188
FC de repouso (bpm)	Grupo A	83,68 ± 18,94	73,23 ± 9,85	−12,48%	0,0018
	Grupo B	89,87 ± 16,05	84,78 ± 13,76	−5,66%	0,0001
	Grupo C	84,14 ± 10,83	76,64 ± 13,36	−8,91%	0,0321
FC de pico (bpm)	Grupo A	153,60 ± 24,20	157,20 ± 20,67	+2,34%	0,0001
	Grupo B	139,40 ± 29,19	151,40 ± 27,31	+8,60%	0,0001
	Grupo C	117,00 ± 23,02	128,80 ± 19,27	+10,08%	0,0200
LA-VO ₂ (ml/kg/min)	Grupo A	19,39 ± 7,81	22,39 ± 7,65	+15,47%	0,0001
	Grupo B	11,76 ± 5,89	15,61 ± 4,12	+32,73%	0,0576
	Grupo C	8,26 ± 5,86	12,88 ± 4,70	+55,88%	0,0354
LA-VO ₂ (% do VO ₂ pico)	Grupo A	57,86 ± 18,33	68,82 ± 18,74	+18,94%	0,0001
	Grupo B	42,61 ± 23,31	55,96 ± 16,57	+31,33%	0,0135
	Grupo C	34,64 ± 24,76	56,68 ± 20,63	+63,65%	0,1339
Carga no LA-VO ₂ (W)	Grupo A	85,18 ± 45,97	106,80 ± 39,92	+25,40%	0,0001
	Grupo B	45,17 ± 28,18	67,01 ± 23,91	+48,35%	0,5027
	Grupo C	28,64 ± 27,09	55,45 ± 29,33	+93,64%	0,0080

Ausência de LA-VO ₂ , n (%)	Grupo A	0 (0)	0 (0)	0%	–
	Grupo B	3 (13)	1 (4,5)	–67%	–
	Grupo C	6 (27)	2 (9)	–67%	–
LA-VO ₂ precoce, n (%)	Grupo A	5 (23)	1 (4,5)	–80%	–
	Grupo B	7 (30)	4 (17)	–42%	–
	Grupo C	6 (27)	2 (9)	–67%	–
VE _{máx} (% previsto)	Grupo A	70,49 ± 16,08	84,68 ± 18,89	+20,13%	0,0001
	Grupo B	51,98 ± 15,85	70,34 ± 15,22	+35,32%	0,0014
	Grupo C	51,28 ± 13,24	71,57 ± 19,58	+39,56%	0,0968

DP: desvio-padrão; FC: frequência cardíaca; LA: limiar anaeróbio; RQ: respiratory quotient. Considerou-se estatisticamente significativo $p < 0,05$.

$\Delta\%$ = +29,10% nesse grupo (de $13,78 \pm 3,48$ para $17,79 \pm 4,57$ ml/kg/min; $p < 0,0001$), em comparação com } $\Delta\%$ = +11,53% no Grupo A (de $26,45 \pm 8,72$ para $29,50 \pm 8,92$ ml/kg/min; $p < 0,0001$) e $\Delta\%$ = +21,57% no Grupo B (de $18,24 \pm 4,30$ para $22,17 \pm 4,49$ ml/kg/min; $p < 0,0001$) (Figura 1, Painel A).

A carga máxima também aumentou nos três grupos: $\Delta\%$ = +16,56% no Grupo A (de $128,00 \pm 53,92$ para $149,20 \pm 52,02$ W; $p < 0,0001$), $\Delta\%$ = +26,78% no Grupo B (de $85,74 \pm 32,66$ para $108,70 \pm 27,00$ W; $p < 0,0001$) e $\Delta\%$ = +48,17% no Grupo C (de $61,45 \pm 28,50$ para $91,05 \pm 35,47$ W; $p < 0,0001$).

O aumento do pulso de O₂ foi mais significativo no Grupo A (de $11,58 \pm 4,43$ para $13,64 \pm 3,90$ ml/batimento; $\Delta\%$ = +17,77%; $p < 0,0001$), indicando maior capacidade de extração periférica de oxigênio entre indivíduos com melhor condicionamento prévio. Esse aumento foi de $\Delta\%$ = +8,77% no Grupo B (de $10,37 \pm 2,74$ para $11,28 \pm 2,65$ ml/batimento; $p < 0,0001$) e de $\Delta\%$ = +14,34% no Grupo C (de $10,04 \pm 2,43$ para $11,48 \pm 2,53$ ml/batimento; $p < 0,0001$) (Figura 1, Painel B).

A frequência cardíaca de repouso apresentou redução mais expressiva no Grupo B (de $89,87 \pm 16,05$ para $84,78 \pm 13,76$ bpm; $\Delta\%$ = –5,66%; $p < 0,0001$), seguida pelo Grupo A (de $83,68 \pm 18,94$ para $73,23 \pm 9,85$ bpm; $\Delta\%$ = –12,48%; $p = 0,0018$) e pelo Grupo C (de $84,14 \pm 10,83$ para $76,64 \pm 13,36$ bpm; $\Delta\%$ = –8,91%; $p = 0,0321$).

O maior aumento do consumo de oxigênio no limiar anaeróbio (AT-VO₂) foi observado no Grupo A ($\Delta\%$ = +15,47%; de $19,39 \pm 7,81$ para $22,39 \pm 7,65$ ml/kg/min; $p < 0,0001$). No Grupo C, a melhora atingiu significância limítrofe ($\Delta\%$ = +55,88%; de $8,26 \pm 5,86$ para $12,88 \pm 4,70$ ml/kg/min; $p = 0,0354$). No Grupo B, a variação não alcançou significância estatística ($\Delta\%$ = +32,73%; de $11,76 \pm 5,89$ para $15,61 \pm 4,12$ ml/kg/min; $p = 0,0576$).

A ventilação também apresentou maior incremento no Grupo C ($\Delta\%$ = +39,56%; de $51,28 \pm 13,24$ para $71,57 \pm 19,58$), porém sem significância estatística ($p = 0,0968$). Já os aumentos observados nos Grupos A ($\Delta\%$ = +20,13%;

de $70,49 \pm 16,08$ para $84,68 \pm 18,89$; $p = 0,0001$) e B ($\Delta\%$ = +35,32%; de $51,98 \pm 15,85$ para $70,34 \pm 15,22$; $p = 0,0014$) foram significativos.

Mudanças discretas, porém significativas, foram observadas na inclinação VE/VCO₂ no Grupo B, com redução de $34,13 \pm 7,70$ para $29,73 \pm 5,34$ ($\Delta\%$ = –12,89%; $p = 0,0250$). Nos demais subgrupos, não houve diferença significativa: no Grupo A foi registrado aumento de $\Delta\%$ = +2,94% (de $28,57 \pm 7,04$ para $29,41 \pm 4,00$; $p = 0,5202$), enquanto o Grupo C apresentou pequena redução ($\Delta\%$ = –0,50%; de $30,97 \pm 8,48$ para $30,81 \pm 6,89$; $p = 0,1833$) (Figura 1, Painel C).

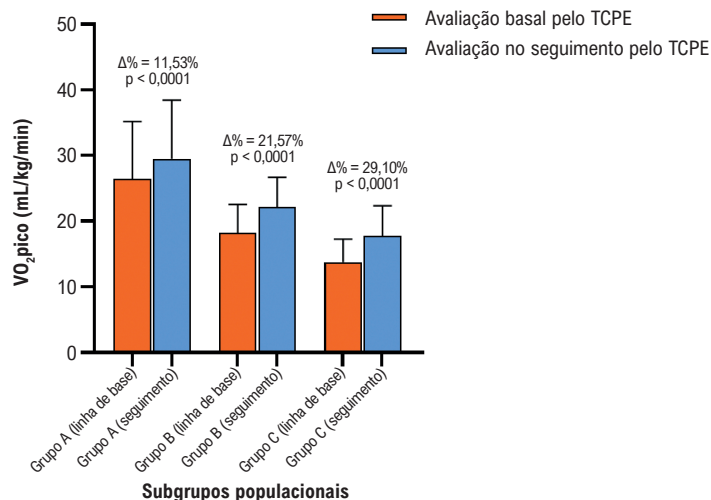
Discussão

Este estudo demonstrou que a RC baseada em exercício melhorou a capacidade funcional de pacientes com tolerância reduzida ao esforço em decorrência de seqüela tardia da infecção por SARS-CoV-2, evidenciada pelos aumentos de VO₂pico, pulso de O₂ e ventilação.

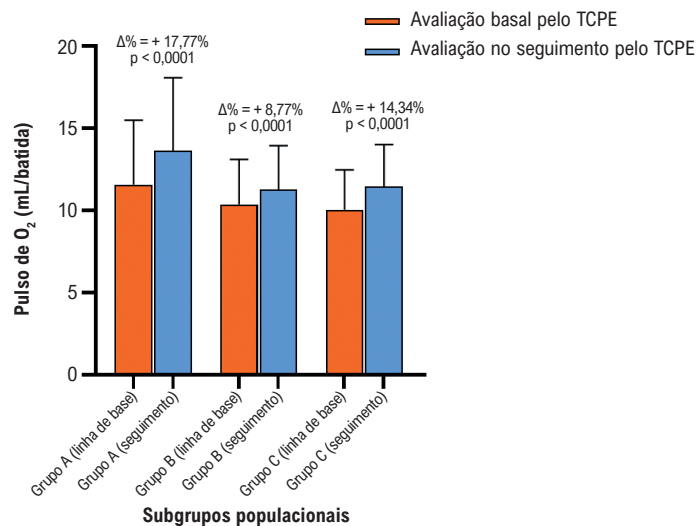
O TCPE é uma ferramenta bem estabelecida para avaliação diagnóstica, estratificação de risco, avaliação pré e pós-operatória e prescrição de exercício, tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com doenças cardiovasculares ou respiratórias. Por esse motivo, o TCPE é considerado o padrão-ouro para avaliação abrangente do desempenho cardiorrespiratório. Em julho de 2020, a American Thoracic Society e a European Respiratory Society passaram a recomendar especificamente seu uso para avaliação de pacientes com SPC.^{12,13}

Conforme proposto por Kucuk et al. (2020),¹⁴ o SARS-CoV-2 pode afetar múltiplos sistemas orgânicos – coração, cérebro, pulmões, rins, musculatura lisa vascular e musculatura esquelética – por meio da expressão do receptor ACE2. Embora o mecanismo de lesão muscular não esteja completamente elucidado, hipotetiza-se a ocorrência tanto de dano celular direto quanto de isquemia transitória, o que poderia levar à redução da extração periférica de oxigênio e à dor muscular resistente a analgésicos. Rinaldo et al. (2021)¹⁵ reforçaram essa hipótese em uma coorte de 73 pacientes recentemente hospitalizados por covid-19, avaliados com

Painel A Variações do VO_2 pico



Painel B Variações do pulso de O_2



Painel C Variações da VE/VC_{O_2}

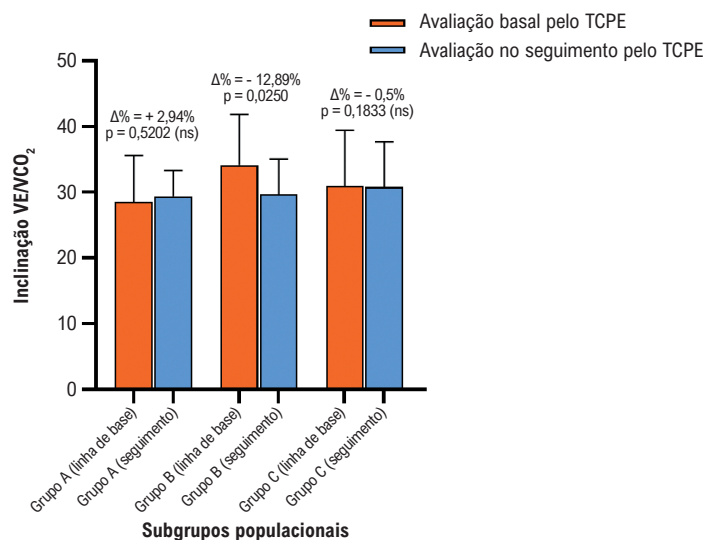


Figura 1 – Variações no seguimento entre os subgrupos populacionais.

TCPE após a alta. Nessa população, a presença de limiar anaeróbio ($AT-VO_2$) precoce, sobrecarga reduzida, pulso de O_2 baixo e menor inclinação VO_2 /trabalho foi compatível com descondicionamento físico e síndrome pós-hospitalização.

Além disso, Sørensen et al. (2024)¹⁶ observaram que não há recuperação espontânea da capacidade funcional em 1 ano de seguimento em pacientes com SPC, o que sugere anormalidades circulatórias persistentes e prejuízo da extração periférica de oxigênio como mecanismos centrais. No entanto, a fisiopatologia exclusivamente vascular não parece explicar integralmente os padrões de TCPE observados na nossa amostra. Apenas 34% dos pacientes necessitaram de hospitalização aguda, e a inclinação VO_2 /trabalho, marcador de eficiência anaeróbia,¹⁵ apresentou melhora não significativa ($\Delta = +17,29\%$; $p = 0,1129$).

Nossa hipótese de trabalho foi que a SPC pode ser parcialmente mediada por desregulação autoimune e que o exercício de intensidade moderada teria efeito imunomodulador. Essa premissa é compatível com o consenso de Stanford Hall sobre reabilitação pós-covid,¹ que recomenda a implementação precoce de programa multiprofissional, dentro de 30 dias após a fase aguda, para otimizar a recuperação funcional.

Os achados deste estudo sustentam essas recomendações. A RC contribuiu de forma importante para restaurar a capacidade funcional mesmo na ausência de doença cardíaca estrutural, ao reduzir o descondicionamento físico e a disfunção muscular periférica, frequentemente implicados na SPC. O TCPE também se mostrou fundamental para a prescrição individualizada do exercício.

Após 45 dias de seguimento, foram observadas melhoras significativas em $VO_{2\text{pico}}$ ($\Delta = +18,85\%$; $p < 0,0001$), sobrecarga ($\Delta = +26,82\%$; $p < 0,0001$), pulso de O_2 ($\Delta = +13,68\%$; $p < 0,0001$), limiar anaeróbio ($\Delta = +11,61\%$; $p < 0,0001$) e frequência cardíaca de repouso ($\Delta = -8,88\%$; $p < 0,0001$). A ventilação minuto também aumentou de forma expressiva ($\Delta = +30,46\%$; $p < 0,0001$).

Embora, em indivíduos saudáveis, a relação VE/VCO_2 apresente padrão hiperbólico inverso em função da carga de trabalho,⁸ nossa coorte apresentou redução modesta, porém estatisticamente significativa, da inclinação ($\Delta = -4,03\%$; $p = 0,0443$). Os dados disponíveis não permitem distinguir com precisão se a principal contribuição decorre de aumento da resistência vascular pulmonar ou de limitação da musculatura respiratória. A análise de subgrupos sugere que o discreto aumento de VE/VCO_2 no Grupo A ($\Delta = +2,94\%$; $p = 0,5202$) pode estar relacionado à melhor adaptação à carga de trabalho, enquanto a leve redução observada no Grupo C ($\Delta = -0,5\%$; $p = 0,1833$) pode refletir a combinação entre acomodação da carga e persistência de alterações vasculares atribuíveis à microangiopatia relacionada ao SARS-CoV-2.

Essa interpretação é compatível com as evidências de Bonaventura et al.¹⁷ sobre disfunção endotelial na fase aguda da infecção por SARS-CoV-2, bem como com estudos de necropsia que demonstram lesão endotelial disseminada.¹⁸ A desregulação endotelial parece ter papel central tanto na fase

aguda quanto na fase pós-aguda da doença, e comorbidades pré-existentes, como hipertensão arterial e diabetes melito, podem agravar o comprometimento microvascular e a inflamação sistêmica.¹⁸ Em pacientes com SPC, essas condições podem atenuar os benefícios do exercício e retardar a resolução dos sintomas e a recuperação funcional.

Estudos prospectivos futuros, com amostras maiores de pacientes com SPC, seguimento prolongado (≥ 6 -12 meses) e caracterização detalhada do perfil inflamatório, serão necessários para confirmar essas observações e esclarecer de forma mais abrangente os mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo é a ausência de um grupo controle, que idealmente incluiria indivíduos sem exposição prévia ao SARS-CoV-2, participantes de forma voluntária em um programa estruturado de RC. Diversos fatores práticos impediram a formação desse grupo comparador: i) capacidade assistencial limitada, priorizada para pacientes com SPC ou outras condições cardiorrespiratórias; ii) o elevado tempo de dedicação exigido dos participantes (1 hora/dia, 5 dias/semana, por pelo menos 6 semanas); e iii) os custos financeiros pessoais associados à participação no programa.

Adicionalmente, deve-se reconhecer o possível viés de seleção. Como a conclusão bem-sucedida do TCPE foi um dos critérios de inclusão, indivíduos incapazes de finalizar o teste foram excluídos, o que pode ter levado à sub-representação de pacientes com limitações funcionais mais graves.

Conclusões

Este estudo observacional prospectivo demonstra que a RC é uma intervenção não farmacológica eficaz para SPC, condição que pode envolver desregulação imune e inflamação sistêmica. Em virtude das propriedades imunomoduladoras do exercício de intensidade moderada, a RC não apenas reduziu sintomas persistentes, como também promoveu melhora significativa da capacidade funcional em subgrupos com diferentes níveis de condicionamento prévio.

Foram observadas melhoras relevantes em $VO_{2\text{pico}}$, limiar anaeróbio, tolerância ao exercício (expressa pelo aumento da carga máxima e pela maior frequência de transição para a glicólise anaeróbia), pulso de O_2 e eficiência ventilatória.

Apesar desses resultados encorajadores, os mecanismos fisiopatológicos que sustentam a SPC permanecem parcialmente compreendidos. Estudos adicionais, com seguimento prolongado e caracterização biológica mais abrangente, são necessários para refinar as estratégias terapêuticas e favorecer a recuperação funcional plena dessa população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sarullo S, Nugara C, Sarullo FM; Obtenção de dados: Sarullo S, Nugara C, Lo Voi A, Zarcone A, di Francesco G, Bosco S, Carollo S, Sarullo FM; Análise e interpretação dos dados: Sarullo S, Nugara C, Giallauria F, Cappello F, Sarullo FM; Análise estatística: Sarullo

Artigo Original

S; Redação do manuscrito: Sarullo S, Nugara C, Giallauria F, Sarullo FM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Sarullo S, Nugara C, Lo Voi A, Zarcione A, di Francesco G, Giallauria F, Cappello F, Sarullo FM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Palermo 1 sob o número de protocolo 150109. Todos os procedimentos envolvidos neste estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall Consensus Statement for Post-COVID-19 Rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949-59. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596.
2. Roma. Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni ad Interim sui Principi di Gestione del Long-COVID. Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021.
3. Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, MacDermott N, Morsella A, et al. In the Wake of the Pandemic: Preparing for Long COVID [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2021.
4. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines: Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Bethesda: National Institutes of Health; 2021.
5. Zheng Q, Cui G, Chen J, Gao H, Wei Y, Uede T, et al. Regular Exercise Enhances the Immune Response Against Microbial Antigens Through Up-Regulation of Toll-Like Receptor Signaling Pathways. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(2):735-46. doi: 10.1159/000430391.
6. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise Standards. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation.* 1995;91(2):580-615. doi: 10.1161/01.cir.91.2.580.
7. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Leiro MGC, Boer RA, et al. Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Clinical Stratification in Heart Failure. A Position Paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):3-15. doi: 10.1002/ehf.979.
8. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77. doi: 10.1164/rccm.167.2.211.
9. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY. Normal Values. In: Weinberg R, editor. *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 160-82.
10. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213fefb.
11. Xiao D, Chen Z, Wu S, Huang K, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and Risk Factors of Small Airway Dysfunction, and Association with Smoking, in China: Findings from a National Cross-Sectional Study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1081-93. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30155-7.
12. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation.* 2016;133(24):e694-711. doi: 10.1161/CIR.0000000000000406.
13. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, Alba GA, Ginns LC, Krishnan JA, et al. Updated Guidance on the Management of COVID-19: From an American Thoracic Society/European Respiratory Society Coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):200287. doi: 10.1183/16000617.0287-2020.
14. Kucuk A, Cure MC, Cure E. Can COVID-19 Cause Myalgia with a Completely Different Mechanism? A Hypothesis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2103-4. doi: 10.1007/s10067-020-05178-1.
15. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, et al. Deconditioning as Main Mechanism of Impaired Exercise Response in COVID-19 Survivors. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2100870. doi: 10.1183/13993003.00870-2021.
16. Sørensen L, Pedersen CL, Andersen MJ, Oestergaard LG, Schiøtz-Christensen B, Sperling S, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Long COVID. Evaluating Functional Capacity and Exercise Limitations. *CHEST Pulmonary.* 2024;2(2):100036. doi: 10.1016/j.chpulm.2024.100036.
17. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, et al. Endothelial Dysfunction and Immunothrombosis as Key Pathogenic Mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319-29. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
18. Barone R, Gammazza AM, Paladino L, Pitruzzella A, Spinoso G, Salerno M, et al. Morphological Alterations and Stress Protein Variations in Lung Biopsies Obtained from Autopsies of COVID-19 Subjects. *Cells.* 2021;10(11):3136. doi: 10.3390/cells10113136.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons