



Impacto do comprometimento da função pulmonar nos desfechos clínicos em sobreviventes de COVID-19 grave sem doenças respiratórias preexistentes

Igor Gorski Benedetto¹, Ravena Maya Cardoso da Silva¹,
Guilherme Moreira Hetzel¹, Gabriel da Silva Viana¹,
Amanda Reis Guimarães¹, Luciano Folador¹, Vicente Bohrer Brentano¹,
Tiago Severo Garcia¹, Sergio Pinto Ribeiro¹, Paulo de Tarso Roth Dalcin¹,
Marcelo Basso Gazzana¹, Danilo Cortozi Berton¹

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 12 dezembro 2022.

Aprovado: 4 fevereiro 2023.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar o impacto do comprometimento da função pulmonar nos desfechos centrados no paciente após a alta hospitalar em pacientes sem doenças respiratórias preexistentes que foram hospitalizados em virtude de COVID-19 grave. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo de coorte em andamento, no qual pacientes com COVID-19 grave (com idade > 18 anos) são avaliados 2-6 meses depois da alta hospitalar. Avaliamos os sintomas respiratórios, a qualidade de vida relacionada à saúde, a função pulmonar e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. A definição de distúrbio ventilatório restritivo foi CPT abaixo do limite inferior da normalidade na pletismografia. As imagens de TC de tórax realizadas durante a hospitalização foram avaliadas quanto à presença e extensão de alterações parenquimatosas. **Resultados:** Em média 17,2 ± 5,9 semanas depois do diagnóstico de COVID-19, foram avaliados 120 pacientes. Destes, 23 (19,2%) relataram doenças respiratórias crônicas preexistentes e apresentaram pior função pulmonar e maior dispneia aos esforços na consulta de acompanhamento quando comparados aos outros participantes. Quando excluímos os 23 pacientes com doenças respiratórias preexistentes e mais 2 pacientes (sem medidas de volumes pulmonares), observamos distúrbio ventilatório restritivo em 42/95 pacientes (44%). Esse subgrupo de pacientes (52,4% dos quais eram do sexo masculino, com média de idade de 53,9 ± 11,3 anos) apresentou menor eficiência das trocas gasosas (DL_{CO}), maior dispneia na vida diária e dessaturação de oxigênio ao exercício e redução da qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com aqueles sem redução da CPT (50,9% dos quais eram do sexo masculino, com média de idade de 58,4 ± 11,3 anos). A necessidade de terapia intensiva e pontuações mais altas no escore de alterações parenquimatosas na TC de tórax apresentaram relação com distúrbio ventilatório restritivo subsequente. **Conclusões:** A presença de distúrbio ventilatório restritivo aproximadamente 4 meses depois da COVID-19 grave em pacientes sem comorbidades respiratórias prévias implica piores desfechos clínicos.

Descritores: Síndrome pós-COVID-19 aguda; Testes de função respiratória; Teste de esforço; Qualidade de vida; Seguimentos.

[Identificador no ClinicalTrials.gov: NCT04410107 (<http://www.clinicaltrials.gov/>)]

INTRODUÇÃO

Sintomas respiratórios duradouros e comprometimento da função pulmonar têm sido cada vez mais reconhecidos como sequelas da COVID-19.⁽¹⁾ Embora o acometimento do sistema respiratório durante a SARS seja grande, há relatos de que vários sistemas extrapulmonares também sofrem considerável perda de saúde.⁽²⁾ Em um estudo no qual a mediana do período de acompanhamento foi de 75 dias após o diagnóstico, o estado de saúde ruim percebido após a COVID-19 não apresentou relação nem

com alterações persistentes nos exames de imagem do tórax nem com a gravidade da doença na fase aguda.⁽²⁾ Por outro lado, o comprometimento da função pulmonar apresentou correlações significativas com piora da dispneia, avaliada por meio da escala modificada de dispneia do *Medical Research Council* (mMRC), e da pontuação obtida no domínio "capacidade funcional" do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) 45 dias depois da alta hospitalar.⁽³⁾

Endereço para correspondência:

Danilo Cortozi Berton. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Unidade de Fisiologia Pulmonar, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: dberton@hcpa.edu.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA; Processo n. 2020-0169). DCB é pesquisador bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 304061/2019-0). As fontes de financiamento não tiveram nenhuma participação no desenho do estudo, na análise dos dados ou na decisão de enviar o artigo para publicação.

O impacto de comorbidades respiratórias prévias na função pulmonar e sua relação com queixas respiratórias duradouras e prejuízo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) também foi menos explorado em estudos anteriores. É concebível que o ideal seria excluir pacientes com comorbidades respiratórias prévias para realizar uma análise imparcial dos efeitos das sequelas pulmonares da COVID-19 aguda nos desfechos clínicos.⁽⁴⁾ Além disso, a recomendação internacional padrão de que valores abaixo do limite inferior da normalidade⁽⁵⁾ (isto é, o 5 percentil de uma população saudável) sejam usados para definir o comprometimento da função pulmonar não tem sido consistentemente seguida^(1,6,7) ou relatada.⁽⁸⁾

Levantamos a hipótese de que a disfunção pulmonar persistente após a COVID-19 grave prejudicaria ainda mais os desfechos clínicos em pacientes que estivessem se recuperando da doença. Portanto, nosso objetivo principal foi avaliar o impacto do comprometimento ventilatório em repouso (isto é, valores abaixo do limite inferior da normalidade) na QVRS geral, nos sintomas respiratórios e no desempenho durante o exercício após a hospitalização por COVID-19 grave em pacientes sem doenças respiratórias crônicas. Os objetivos secundários foram comparar pacientes com e sem doenças respiratórias crônicas quanto a esses desfechos clínicos e identificar preditores de comprometimento ventilatório nos pacientes sem doenças respiratórias crônicas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte ainda em andamento, realizado em um único centro, com pacientes adultos hospitalizados entre 31 de março de 2020 e 23 de novembro de 2021 em virtude de pneumonia grave por COVID-19. A carga de comorbidades foi avaliada pelo Índice de Comorbidade de Charlson.⁽⁹⁾ Todos os procedimentos foram realizados durante uma única consulta, que ocorreu 2-6 meses depois da confirmação laboratorial da infecção por SARS-CoV-2. Durante a consulta, os participantes do estudo foram submetidos a teste de função pulmonar completo e teste de caminhada de seis minutos (TC6). Em seguida, os participantes preencheram questionários para avaliar a QVRS e os sintomas respiratórios, bem como sintomas de ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). As principais medidas de desfecho foram obtidas a partir da análise transversal dos dados supracitados. Os dados clínicos, laboratoriais e de exame de imagem do tórax obtidos durante a hospitalização foram extraídos dos prontuários médicos dos pacientes. Um escore semiquantitativo⁽¹⁰⁾ foi usado para avaliar o envolvimento pulmonar na primeira TC de tórax realizada durante a hospitalização. Cada um dos cinco lobos pulmonares foi avaliado visualmente em uma escala de 0 a 5: 0 = sem envolvimento; 1 = envolvimento < 5%; 2 = envolvimento de 5-25%; 3 = envolvimento de 26-49%; 4 = envolvimento de 50-75%; 5 = envolvimento > 75%. A pontuação total da TC foi calculada por meio da soma da pontuação

de cada lobo e variou de 0 (sem envolvimento) a 25 (envolvimento máximo). Dois radiologistas torácicos avaliaram as imagens de TC de tórax em um sistema de banco de dados digital (IMPAX, versão 8.1.2.SP&.1; *Agfa HealthCare*, Mortsels, Bélgica), e as pontuações finais foram determinadas por consenso.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 2020-0169) e foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque. Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo do estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT04410107).

Pacientes com idade ≥ 18 anos com COVID-19 grave confirmada laboratorialmente atendidos no departamento respiratório foram convidados a participar, constituindo uma amostra de conveniência. A confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 foi feita por teste de RT-PCR positivo em amostra obtida por meio de *swab* nasal. A definição adotada de COVID-19 grave foi febre ou suspeita de infecção do trato respiratório inferior mais um dos seguintes critérios: 1) frequência respiratória > 30 ciclos/min; 2) desconforto respiratório grave ou $SpO_2 \leq 93\%$ em ar ambiente; 3) infiltrados pulmonares > 50% em exame de imagem do tórax 24-48 h depois da internação hospitalar.⁽¹¹⁾ Foram excluídos os pacientes com instabilidade clínica 2 meses antes da entrada no estudo, aqueles com infecção ativa do trato respiratório e aqueles com qualquer quadro clínico que impedisse a realização dos procedimentos do estudo.

Procedimentos

A espirometria, a pletismografia corporal, a medição da DL_{CO} pelo método da respiração única e a oscilometria de impulso foram realizadas em conformidade com as normas estabelecidas pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society*, por meio de um sistema automatizado (*MasterScreen™ PFT; CareFusion*, Yorba Linda, CA, EUA). O último valor de hemoglobina medido durante a hospitalização foi usada para a correção da DL_{CO} . A espirometria, os volumes pulmonares e os parâmetros da DL_{CO} foram expressos em valores absolutos e porcentagem do previsto.⁽¹²⁻¹⁴⁾ As medidas de oscilometria de impulso também foram expressas em forma de valores absolutos e porcentagem do previsto.⁽¹⁵⁾ O distúrbio ventilatório obstrutivo (redução da relação VE_{T1}/CVF após a administração de broncodilatador), o distúrbio ventilatório restritivo (redução da CPT) e a redução da DL_{CO} foram caracterizados por medidas abaixo do limite inferior da normalidade (isto é, abaixo do escore Z de $-1,645$).⁽⁵⁾

O TC6 foi realizado em ambiente fechado, em um corredor plano de 25 m, em conformidade com as normas técnicas mais recentes da *European Respiratory Society/American Thoracic Society*. Todos os TC6 foram realizados pelo menos 30 min depois dos testes de função pulmonar. O monitoramento contínuo da SpO_2 foi realizado por meio de um sensor de oximetria de pulso (*PureLight® 8000AA; Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, EUA*). A distância percorrida no TC6 foi expressa

em porcentagem do valor previsto,⁽¹⁶⁾ e valores abaixo do limite inferior da normalidade definiram capacidade de exercício reduzida.

A mMRC foi usada para avaliar a dispneia durante as atividades cotidianas, indo de 0 (ausência de dispneia durante exercícios extenuantes) a 4 (falta de ar para sair de casa ou falta de ar ao se vestir ou se despir).⁽¹⁷⁾ A tosse e a produção de escarro foram avaliadas por meio de uma tradução adaptada do questionário de sintomas respiratórios da *American Thoracic Society*.⁽¹⁸⁾

A QVRS geral foi avaliada por meio do SF-36. O SF-36 é um questionário com 36 itens divididos em oito domínios que medem aspectos sociais, físicos e da saúde mental. A pontuação em cada domínio varia de 0 a 100; quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida.⁽¹⁹⁾ Valores de referência para a população brasileira⁽²⁰⁾ foram usados para a comparação com os valores obtidos no presente estudo.

Sintomas de depressão e ansiedade foram avaliados por meio do Inventário de Depressão de Beck (IDB) e do Inventário de Ansiedade de Beck (IAB), respectivamente. O IDB e o IAB consistem em 21 conjuntos de afirmações sobre sintomas de depressão e ansiedade nos últimos 7 dias, avaliados em uma escala ordinal de Likert de 0 a 3.^(21,22) Um IDB > 14 e um IAB > 8 indicam algum nível de depressão⁽²³⁾ e ansiedade,⁽²²⁾ respectivamente.

O TEPT foi avaliado por meio da *PTSD Checklist, Civilian Version* (lista de verificação de TEPT em civis) autoaplicável,⁽²⁴⁾ que compreende 17 itens que avaliam três grupos de sintomas durante o mês anterior, em uma escala de 1 a 5 (não a muito): re-experiências, comportamento de negação/torpor emocional e aumento do estado de agitação.⁽²³⁾ Uma pontuação ≥ 3 (média) em qualquer um dos 17 itens é considerada clinicamente significativa.⁽²⁵⁾

Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do programa *Predictive Analytics Software*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. A normalidade foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados contínuos foram apresentados em forma de média \pm dp ou mediana (IIQ), dependendo da distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram relatadas em forma de frequências e proporções. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste t de Student independente, do teste do qui-quadrado de Pearson ou do teste exato de Fisher. A análise de regressão logística passo a passo (*stepwise*) foi usada para identificar as variáveis de hospitalização relacionadas com função pulmonar alterada em indivíduos sem comorbidades respiratórias prévias.

RESULTADOS

Foram avaliados para possível inclusão no estudo 152 pacientes. Destes, 120 (88,1%) foram incluídos em média 17,2 semanas depois do resultado positivo do teste de RT-PCR para infecção por SARS-CoV-2 (IC95%: 16,1-18,3; Figura 1). Vinte e três participantes

(19,2%) relataram que tinham doenças respiratórias crônicas antes da COVID-19 (asma, em 11; DPOC, em 9; tuberculose pulmonar, em 2; bronquiectasias, em 1). Outras comorbidades, dispneia na vida diária antes da COVID-19, duração dos sintomas da COVID-19 antes da internação hospitalar e características da hospitalização foram semelhantes naqueles com e sem doenças respiratórias preexistentes (dados não apresentados). Na consulta de acompanhamento, entretanto, apesar da semelhança quanto à QVRS e sintomas psicológicos, aqueles com doenças respiratórias preexistentes apresentaram pior função pulmonar, dispneia aos esforços e saturação de oxigênio. Nesse grupo, a prevalência de distúrbio ventilatório obstrutivo e redução anormal da DL_{CO} foi maior ($p < 0,001$ e $p = 0,10$, respectivamente; Tabela 1), assim como o foi a prevalência de tosse clinicamente relevante (4-6 vezes por dia, ≥ 4 dias por semana; 31,8% vs. 11,0%; $p = 0,01$) e catarro no peito ($>$ duas vezes por dia; 23,8% vs. 8,8%; $p = 0,06$).

Quando excluímos os pacientes com doenças respiratórias preexistentes ($n = 23$) e aqueles sem medidas de volumes pulmonares ($n = 2$), observamos uma prevalência de 42/95 pacientes (44,2%) com distúrbio ventilatório restritivo e uma prevalência de 37/95 pacientes (38,9%) com redução anormal da DL_{CO} . Dos 42 pacientes com distúrbio ventilatório restritivo, 14 (33,3%) não apresentaram DL_{CO} reduzida. Nenhum apresentou distúrbio ventilatório obstrutivo (com uso do limite inferior da normalidade ou de razão fixa abaixo de 0,7). Os pacientes com distúrbio ventilatório restritivo apresentaram menor duração dos sintomas antes da hospitalização e maiores proporções de internação na UTI e ventilação mecânica invasiva, além de maior tempo de internação, maior tempo de ventilação mecânica invasiva e maior pontuação na TC de tórax. Na consulta de acompanhamento, esses pacientes apresentaram pior dispneia na vida diária e pior DL_{CO} , além de maior prevalência de capacidade de exercício reduzida, dispneia aos esforços e dessaturação de oxigênio (Tabela 2). A QVRS geral foi pior em quase todos os domínios, à exceção de dor corporal, função emocional e saúde mental (Figura 2). Embora a prevalência de dispneia significativa (isto é, pontuação ≥ 2 na mMRC) tenha sido maior naqueles com distúrbio ventilatório restritivo, não houve diferenças entre aqueles com e sem distúrbio ventilatório restritivo no que se refere a tosse clinicamente relevante e produção de escarro (Figura 3). No que tange aos sintomas psicológicos, apenas as queixas relacionadas à ansiedade foram maiores naqueles com distúrbio ventilatório restritivo (Tabela 2).

A análise de regressão logística multivariada passo a passo com as variáveis idade, sexo e Índice de Comorbidade de Charlson revelou que a necessidade de terapia intensiva e a magnitude do envolvimento pulmonar (avaliada pela pontuação obtida nas imagens de TC de tórax) predisseram a presença de distúrbio ventilatório restritivo na consulta de acompanhamento (Tabela 3).

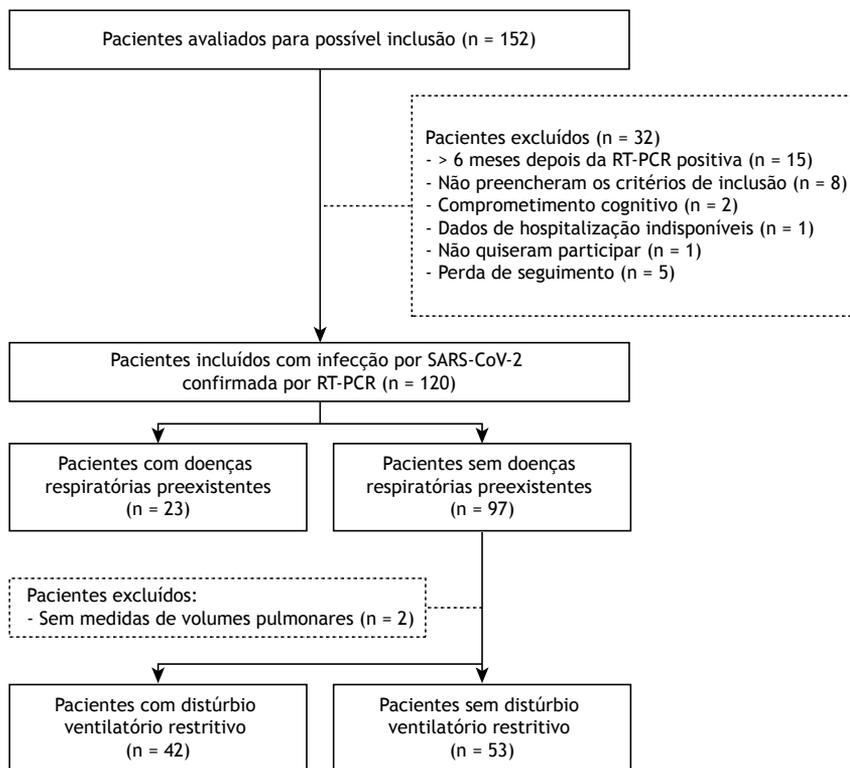


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de pacientes.

DISCUSSÃO

Sintomas respiratórios persistentes e comprometimento da função pulmonar têm sido cada vez mais reconhecidos como sequelas da COVID-19 aguda.⁽¹⁾ É menos estabelecido o quanto a presença de doenças respiratórias preexistentes e o comprometimento da função pulmonar após a COVID-19 afetam os desfechos clínicos. O presente estudo mostrou que a presença de doenças respiratórias prévias implica pior função pulmonar e sintomas respiratórios. Mesmo excluindo esses pacientes, demonstramos que o distúrbio ventilatório restritivo foi encontrado em 44% da amostra, geralmente com comprometimento das trocas gasosas ($DL_{CO} \downarrow$) alguns meses (≈ 4 meses) depois da hospitalização em virtude de COVID-19 grave. O distúrbio ventilatório restritivo relacionou-se com efeitos negativos nos desfechos centrados no paciente, incluindo dispneia aos esforços e na vida diária (pontuação ≥ 2 na mMRC), capacidade de exercício e QVRS geral.

Fadiga, dispneia e tosse estão entre as queixas mais comuns em estudos nos quais se examinaram os sintomas após a hospitalização ou o início da doença.⁽²⁶⁾ Curiosamente, os sintomas supracitados também são altamente prevalentes em pacientes não hospitalizados durante a fase aguda. Um estudo recente mostrou que a dispneia persistente após a COVID-19 somente 13% da amostra havia sido hospitalizada não apresentava relação com comprometimento cardiopulmonar evidente ou intolerância ao exercício.⁽²⁷⁾ Por outro lado, dispneia persistente, fadiga e intolerância ao exercício já foram

relacionadas com desequilíbrio entre a oferta e a utilização de oxigênio periférico, limitação ventilatória ou ventilação disfuncional em amostras com taxas de internação hospitalar de 10-96% durante a fase aguda da COVID-19.⁽²⁸⁾ Em um estudo no qual foram incluídos apenas pacientes que não estavam em estado crítico (27% dos quais não apresentavam hipoxemia e foram tratados ambulatorialmente), aqueles com dispneia persistente apresentaram menor CVF, DL_{CO} e distância percorrida no TC6, além de aumento da dessaturação durante o exercício,⁽²⁹⁾ achados consistentes com os nossos. No entanto, os autores do estudo supracitado⁽²⁹⁾ não quantificaram a gravidade da dispneia persistente nem mediram a CPT para diagnosticar distúrbio ventilatório restritivo. A redução da CVF e/ou do VEF_1 e relação VEF_1/CVF normal sugerem a presença de padrão restritivo e geralmente são necessárias medidas de volumes pulmonares para confirmá-lo. A restrição é uma possível disfunção decorrente de lesão pulmonar grave e dos cuidados médicos relacionados, causada por alterações parenquimatosas (doença pulmonar intersticial) ou extraparenquimatosas (perda da força muscular respiratória resultando em atrofia e fraqueza).⁽⁵⁾ A redução da DL_{CO} na presença de redução da CPT (e do volume alveolar) pode ser decorrente de qualquer um dos mecanismos supracitados. Por outro lado, a redução da DL_{CO} em pacientes sem restrição (ou obstrução) indica comprometimento da eficiência das trocas gasosas, o que, no presente contexto, indica doença pulmonar intersticial (destruição alveolar, espessamento alveolar ou desequilíbrio entre ventilação e perfusão) sem alterações mecânicas, ou

Tabela 1. Comparação de pacientes com e sem doenças respiratórias preexistentes quanto à função pulmonar, desempenho durante o exercício e qualidade de vida relacionada à saúde na consulta de acompanhamento.^a

Dados demográficos/antropométricos	Pacientes com doenças respiratórias preexistentes n = 23	Pacientes sem doenças respiratórias preexistentes n = 97	p
Idade, anos	53,9 ± 17,1	56,7 ± 11,6	0,462
Peso, kg	87,4 ± 19,6	87,8 ± 17,4	0,926
Estatura, m	1,66 ± 0,05	1,66 ± 0,12	0,954
IMC, kg/m ²	31,6 ± 6,7	31,7 ± 5,5	0,918
Pontuação na mMRC	2 (0-4)	1 (0-3)	0,210
Espirometria	n = 23	n = 97	
Número de semanas após o diagnóstico de COVID-19	15,9 ± 8,0	17,2 ± 5,8	0,484
CVF, % do previsto	78,9 ± 16,5	87,6 (72,7-98,8)	0,661
VEF ₁ , % do previsto	76,7 ± 19,2	93,6 (83,6-106,6)	0,194
VEF ₁ /CVF	0,77 ± 0,11	0,87 ± 0,05*	< 0,001
VEF ₁ /CVF < LIN, n (%)	5 (21,7)	0*	< 0,001
Pletismografia	n = 23	n = 95	
CPT, % do previsto	85,7 ± 18,4	83,8 (74,5-92,7)	0,959
CPT < LIN, n (%)	11 (47,8)	42 (44,2)	0,754
CRF, % do previsto	98,8 (71,2-109,5)	81,7 (69,2-91,6)	0,255
VR, % do previsto	126,4 ± 59,9	94,7 (78,7-110,2)*	0,019
Capacidade pulmonar de difusão	n = 23	n = 95	
DL _{CO} , % do previsto	68,3 ± 22,3	83,3 (67,6-93,9)	0,149
DL _{CO} < LIN, n (%)	13 (59,1)	38 (40,0)	0,104
Oscilometria de impulso	n = 14	n = 62	
Resistência a 5 Hz, % do previsto	187,5 ± 60,8	127,5 (105,4-170,1)*	< 0,001
Resistência a 20 Hz, % do previsto	138,8 ± 43,2	123,2 ± 34,9	0,153
R ₅ -R ₂₀ , Kpa/L/s	0,24 ± 0,14	0,08 (0,06-0,13)*	0,004
Reatância a 5 Hz, Kpa/L/s	-0,25 ± 0,15	-0,11 (-0,15 a -0,08)*	0,008
Frequência de ressonância, 1/s	22,4 ± 7,0	16,3 ± 4,3*	0,008
Área de ressonância, Kpa/L	2,13 ± 1,52	0,53 (0,3-1,0)*	0,011
TC6	n = 23	n = 95	
DTC6, m	377,4 ± 117,8	410,0 ± 104,0	0,201
DTC6, % do previsto	69,0 ± 20,5	74,7 ± 25,1	0,329
DTC6 < LIN, n (%)	14 (60,9)	37 (38,9)	0,057
SpO ₂ em repouso, %	94,5 ± 1,9	96 (94-97)	0,568
SpO ₂ final, %	91,1 ± 4,7	94 (92-96)*	0,033
Pontuação final na escala de dispneia de Borg	3,0 ± 2,4	0 (0-3,2)	0,071
Pontuação final na escala de fadiga dos membros inferiores de Borg	2 (0-4)	0 (0-3)	0,698
Pontuação final na escala de dispneia de Borg/DTC6, n/km	8,1 (0,0-12,6)	0,0 (0,0-0,9)*	0,014
SF-36	n = 16	n = 70	
Capacidade funcional	46,2 ± 27,6	42,5 (30-61)	0,541
Função física	12 (0-81)	0 (0-75)	0,637
Dor corporal	56,9 ± 25,3	51,0 (31-74)	0,689
Estado geral de saúde	56,6 ± 22,8	62,0 (45-82)	0,411
Vitalidade	58,7 ± 25,0	55 (43-70)	0,542
Aspectos sociais	53,1 ± 30,7	62 (25-87)	0,489
Função emocional	66 (0-100)	33,3 (0-75)	0,116
Saúde mental	68,5 ± 24,4	58,4 ± 24,2	0,139
Sintomas psicológicos	n = 16	n = 70	
Inventário de Ansiedade de Beck	18,3 ± 16,6	11,5 (4-24,2)	0,584
Inventário de Depressão de Beck	8,5 (6,5-15,5)	9,0 (5,2-17,4)	0,934
PCL-C	25,0 (23-31)	28,0 (22,5-40)	0,328

mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*; LIN: limite inferior da normalidade (abaixo do percentil 5); CRF: capacidade residual funcional; R₅-R₂₀: resistência a 5 Hz-resistência a 20 Hz; TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no TC6; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*; e PCL-C: *Posttraumatic Stress Disorder Checklist, Civilian Version* (lista de verificação de transtorno de estresse pós-traumático em civis). ^aDados apresentados em forma de média ± dp, mediana (IIQ) ou n (%). *Valores de p < 0,05.

Tabela 2. Comparação de pacientes sem doenças respiratórias preexistentes que apresentaram ou não apresentaram distúrbio ventilatório restritivo na consulta de acompanhamento.^a

Variável	DVR n = 42	Sem DVR n = 53	p
Idade, anos	53,9 ± 11,3	58,4 ± 11,3	0,061
Sexo masculino, n (%)	22 (52,4)	27 (50,9)	0,527
Peso, kg	93,6 ± 17,9	84,0 ± 15,7*	0,007
Estatuta, m	1,68 ± 0,1	1,64 ± 0,1	0,084
IMC, kg/m ²	33,0 ± 5,8	30,9 ± 5,0	0,067
Fumante ou ex-fumante, n (%)	10 (24,4)	24 (45,3)*	0,037
Comorbidades			
Hipertensão	24 (57,1)	24 (45,3)	0,251
Diabetes	13 (31)	12 (22,6)	0,361
Obesidade	24 (57,1)	17 (32,1)*	0,014
Doença cardiovascular	4 (9,5)	3 (5,7)	0,371
Doença cerebrovascular	3 (7,1)	2 (3,8)	0,390
Doença hepática crônica	0 (0,0)	1 (1,9)	0,558
Doença renal crônica	2 (4,8)	1 (1,9)	0,413
Câncer	3 (7,1)	3 (5,7)	0,545
Índice de Comorbidade de Charlson	1 (0-3)	2 (1-3)	0,784
Pontuação na mMRC antes da COVID-19	0 (0-1)	0 (0-0)	0,070
Sintomas antes da internação, dias	6 (4-10)	8 (6-10)*	0,028
Dados durante a hospitalização			
Tempo de internação, dias	24 (15-45)	10 (9-15)*	< 0,001
Admissão na UTI, n (%)	31 (73,8)	17 (32,1)*	< 0,001
VNI, n (%)	11 (26,2)	19 (35,8)	0,315
VMI, n (%)	19 (45,2)	4 (7,5)*	< 0,001
Duração da VMI, dias	0 (0-20)	0 (0-0)*	0,002
Pontuação na TC de tórax	21 (16-24)	13 (11-18)*	< 0,001
Consulta de acompanhamento			
Número de semanas após o diagnóstico de COVID-19	17,7 ± 5,9	16,8 ± 5,6	0,489
Pontuação na mMRC	2 (0-3)	1 (0-2)*	0,008
Pontuação ≥ 2 na mMRC, n (%)	24 (57,1)	13 (24,5)*	0,001
Espirometria			
CVF, % do previsto	72,3 ± 15,9	100,9 ± 60,0*	0,006
VEF ₁ , % do previsto	80,0 ± 17,7	103,4 (93,2-111,5)*	0,007
VEF ₁ /CVF	0,87 ± 0,00	0,85 ± 0,00	0,061
VEF ₁ /CVF, % do previsto	110,2 ± 7,2	107,5 (104-11,5)	0,569
VEF ₁ /CVF < LIN, n (%)	0	0	
Pletismografia			
CPT, % do previsto	72,7 (61,6-77,6)	91,7 (87,8-96,1)*	< 0,001
CRF, % do previsto	71,41 ± 13,10	88,7 (80,7-99,8)	0,071
VR, % do previsto	84,4 ± 18,9	101,6 (92,2-119,1)*	0,009
Capacidade pulmonar de difusão	n = 40	n = 53	
DL _{CO} , % do previsto	70,73 ± 18,40	90,6 (79,2-98,4)*	0,001
DL _{CO} < LIN, n (%)	28 (66,7)	9 (17,3)*	< 0,001
Oscilometria de impulso	n = 24	n = 38	
Resistência a 5 Hz, % do previsto	140,8 ± 41,7	134,9 ± 41,2	0,587
Resistência a 20 Hz, % do previsto	110,5 (94,2-143,2)	125 ± 35,6	0,601
R ₅ -R ₂₀ , Kpa/L/s	0,12 ± 0,00	0,07 (0,0-0,1)*	0,027
Reatância a 5 Hz, Kpa/L/s	-0,13 ± 0,00	-0,10 (-0,10 a 0,00)	0,116
Frequência de ressonância, 1/s	17,4 ± 4,4	15,6 ± 4,2	0,108
Área de ressonância, Kpa/L	0,67 (0,4-1,6)	0,48 (0,2-0,8)	0,124
TC6	n = 38	n = 52	
DTC6, m	385,7 ± 94,6	430,2 ± 109,1	0,051
DTC6, % do previsto	72,2 ± 15,7	77,9 ± 28,5	0,275
DTC6 < LIN, n (%)	20 (52,6)	15 (28,8)*	0,020
SpO ₂ em repouso, %	95 (2)	96 (3)*	0,030
SpO ₂ final, %	93 (6)	95 (3)*	0,006
Pontuação final na escala de dispneia de Borg	2 (0-5)	0 (0-2)*	0,014
Pontuação final na escala de fadiga dos membros inferiores de Borg	2 (0-4)	0 (0-2)	0,164
Pontuação final na escala de dispneia de Borg/DTC6, n/km	6,06 (0-13)	0 (0-5,3)*	0,011
Sintomas psicológicos	n = 29	n = 40	
Inventário de Ansiedade de Beck	22,0 ± 17,4	8 (3-21)*	0,008
Inventário de Depressão de Beck	11 (6-17)	8 (3-16)	0,128
PCL-C	29 (23-42)	28 (22-39)	0,952

DVR: distúrbio ventilatório restritivo; mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*; VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; LIN: limite inferior da normalidade (abaixo do percentil 5); CRF: capacidade residual funcional; R₅-R₂₀: resistência a 5 Hz-resistência a 20 Hz; TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no TC6; e PCL-C: *Posttraumatic Stress Disorder Checklist, Civilian Version* (lista de verificação de transtorno de estresse pós-traumático em civis). ^aDados apresentados em forma de média ± dp, mediana (IIQ) ou n (%). *p < 0,05.

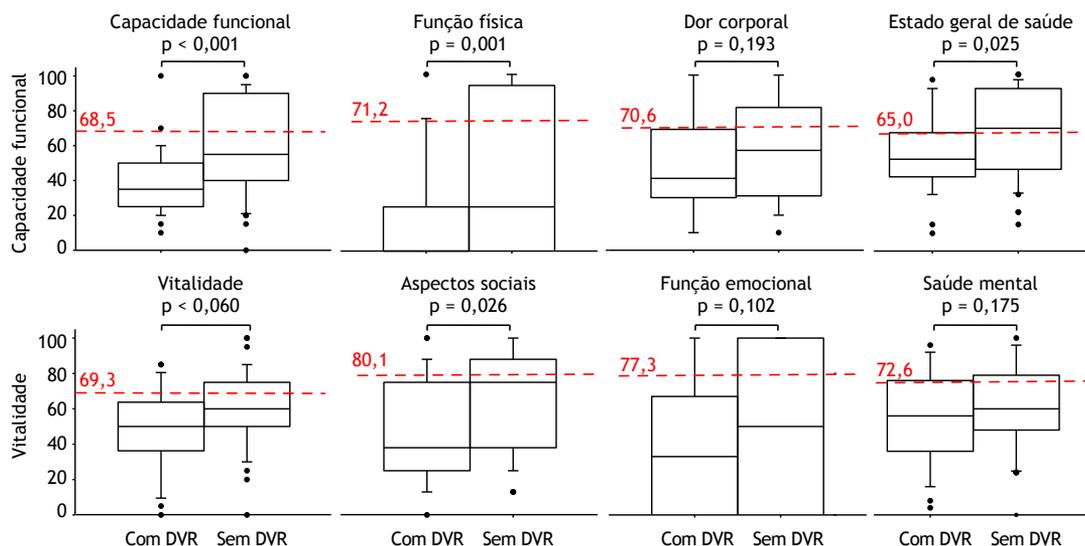


Figura 2. Comparação da qualidade de vida relacionada à saúde geral [avaliada pela pontuação obtida nos domínios do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36)] em pacientes com e sem distúrbio ventilatório restritivo (DVR) na consulta de acompanhamento, após exclusão daqueles com comorbidades respiratórias prévias. As linhas pontilhadas vermelhas representam as médias dos valores de referência para cada domínio do SF-36, derivados de homens e mulheres brasileiros selecionados aleatoriamente, na mesma faixa etária dos pacientes incluídos no presente estudo (isto é, a faixa etária de 55 a 64 anos).⁽²⁰⁾

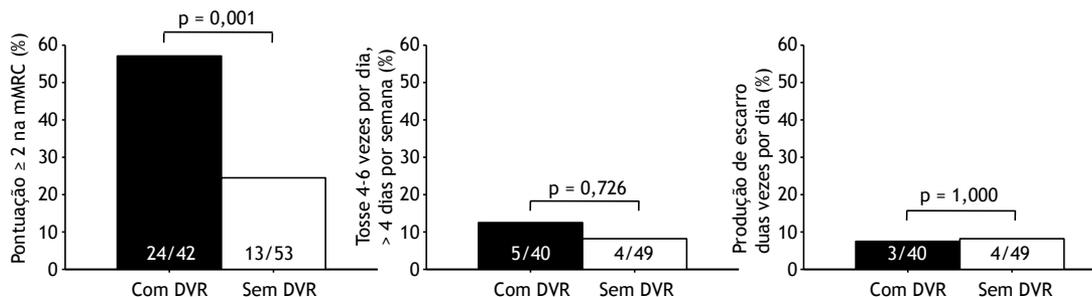


Figura 3. Comparação de sintomas respiratórios em pacientes sem comorbidades respiratórias prévias que apresentaram ou não apresentaram distúrbio ventilatório restritivo (DVR) na consulta de acompanhamento. mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*.

Tabela 3. Modelo de regressão logística multivariada para prever distúrbio ventilatório restritivo na visita de seguimento em pacientes sem comorbidades respiratórias crônicas preexistentes.^a

	Exp (β)	IC95%		Valores de p
		Inferior	Superior	
Terapia intensiva (referência: não)	5,522	1,997	15,273	0,001
Pontuação na TC de tórax	1,135	1,033	1,247	0,008

^aOutras variáveis incluídas no primeiro passo do modelo de regressão logística passo a passo para trás (*backward stepwise*) foram idade, sexo e o Índice de Comorbidade de Charlson.

indica doença vascular pulmonar.⁽³⁰⁾ Finalmente, a presença de CPT reduzida com DL_{CO} preservada indica restrição extraparenquimatosa.⁽⁵⁾ A complexidade de interpretar a DL_{CO}, o volume pulmonar (ou melhor, o volume alveolar) e a relação entre os dois, torna difícil determinar a alteração (ou alterações) subjacente(s) com base nos dados disponíveis.⁽³¹⁾ A avaliação muscular respiratória e medidas mais específicas da membrana alveolocapilar (a combinação de medidas de DL_{CO} e capacidade pulmonar de difusão de óxido nítrico ou técnicas avançadas de imagem do tórax, por exemplo) podem ser úteis para avaliar a contribuição

de alterações pulmonares intersticiais, lesão vascular pulmonar e alterações extraparenquimatosas para a redução da DL_{CO} em casos individuais.⁽³¹⁾

O impacto que a gravidade da doença aguda e a extensão da pneumonia desempenham no comprometimento da função pulmonar e sintomas respiratórios posteriores também são contraditórios. Há relatos de relação significativa entre gravidade da doença e função pulmonar alterada em alguns estudos,^(6,29) mas não em outros.⁽³²⁾ Em consonância com os achados de um estudo no qual foram avaliados fatores de risco de fibrose pulmonar pós-COVID-19,⁽³³⁾

nossos achados mostram que a necessidade de terapia intensiva e maior extensão de inflamação pulmonar aguda (isto é, maior pontuação no escore da TC de tórax) independentemente predisseram distúrbio ventilatório restritivo na consulta de acompanhamento.

O estresse psicológico é altamente prevalente após a COVID-19.⁽³⁴⁾ Apresenta relação com falta de ar e pior estado funcional na população geral.⁽³⁵⁾ No presente estudo, questionários autoaplicáveis foram usados para avaliar a modulação de sintomas de TEPT, depressão e ansiedade na relação entre comprometimento da função respiratória e piores desfechos clínicos. A média da pontuação obtida no IDB indicou depressão leve ou ausência de depressão. Embora os sintomas de TEPT tenham sido clinicamente significativos, não houve diferenças entre os pacientes com e sem distúrbio ventilatório restritivo. Os sintomas de ansiedade foram significativamente maiores nos pacientes com distúrbio ventilatório restritivo, o que levanta a questão da contribuição dos sintomas de ansiedade para a piora dos desfechos clínicos. Independentemente da direção dessa relação (causa ou consequência), parece valioso avaliar e tratar os sintomas de ansiedade, sendo necessários mais estudos para explorar o impacto do controle da ansiedade no alívio dos sintomas pós-COVID-19.

A prevalência previamente descrita de asma e DPOC antes da COVID-19 foi de 5-15% e de 1-9%, respectivamente.⁽²⁶⁾ Dos pacientes que compuseram nossa amostra, 19% relataram comorbidades respiratórias basais e foram excluídos de análises posteriores. Dispneia significativa (pontuação ≥ 2 na mMRC) foi mais comum nos pacientes com distúrbio ventilatório restritivo do que naqueles sem (57% vs. 24%). A proporção total de pacientes com tosse clinicamente significativa e produção de escarro não foi desprezível nos pacientes sem doenças respiratórias preexistentes (8-12%). No entanto, essa taxa não foi pior na presença de distúrbio ventilatório restritivo. Tosse e expectoração são sintomas típicos de inflamação das vias aéreas decorrente de traqueobronquite ou pneumonia. As infecções virais do trato respiratório podem estar relacionadas com bronquiolite aguda em adultos, e a bronquiolite constrictiva pode ser observada como sequela tardia de infecções virais do trato respiratório inferior.⁽³⁶⁾ A prevalência de padrão ventilatório obstrutivo pós-COVID-19 foi de 7% em uma revisão sistemática anterior.⁽¹⁾ No entanto, as diferenças entre os estudos quanto aos critérios para definir obstrução e a presença de doenças respiratórias crônicas prévias justificam a cautela ao considerar a obstrução persistente do fluxo aéreo expiratório como uma possível sequela tardia da COVID-19. Por exemplo, dos estudos incluídos na revisão sistemática supracitada,⁽¹⁾ apenas um⁽³²⁾ empregou o critério de limite inferior da normalidade abaixo do quinto percentil da população saudável para definir obstrução, e nenhum dos pacientes desse estudo apresentaram padrão ventilatório obstrutivo. Em outro estudo no qual foram usadas medidas de oscilometria de impulso, relatou-se que as médias dos valores de resistência das vias aéreas na frequência de oscilação

de 5 Hz e de 20 Hz foram normais 30 dias depois da alta hospitalar ($127 \pm 29\%$ do previsto e $133 \pm 31\%$ do previsto, respectivamente).⁽³⁷⁾ Como se esperava, a prevalência de distúrbio ventilatório obstrutivo foi maior em nossos pacientes com doenças respiratórias preexistentes (21,7%), os quais apresentaram medidas de oscilometria de impulso piores do que aqueles sem doenças respiratórias preexistentes. Embora as médias dos valores de resistência das vias aéreas na frequência de oscilação de 5 Hz e de 20 Hz tenham ficado dentro da faixa de normalidade em nossos pacientes sem doenças respiratórias preexistentes, as médias de frequência de ressonância e área de ressonância mostraram-se alteradas. Esses achados sugerem envolvimento do parênquima pulmonar periférico sem doença das vias aéreas.⁽³⁸⁾

Do ponto de vista clínico, demonstramos que o comprometimento persistente da função pulmonar implica piora da dispneia e da capacidade funcional após a COVID-19, representada principalmente por distúrbio ventilatório restritivo com alteração das trocas gasosas. Portanto, testes de função pulmonar podem ser úteis para revelar fatores que contribuam para tais queixas; para monitorar as alterações ao longo do tempo e para orientar futuros estudos cujo objetivo seja avaliar possíveis intervenções para o alívio dessas queixas.

Uma das limitações do presente estudo é a ausência de avaliação de outros possíveis mecanismos para sintomas respiratórios e comprometimento da QVRS após a COVID-19. Disfunção cardíaca, disfunção musculoesquelética, resposta imune ao SARS-CoV-2⁽³⁴⁾ e comprometimento do metabolismo oxidativo⁽³⁹⁾ já foram sugeridos como explicações da dispneia, fadiga e intolerância ao exercício para além das alterações da função pulmonar. Outra limitação é o tempo relativamente curto de acompanhamento. Embora dados provenientes de acompanhamento de longo prazo de surtos anteriores de coronavírus⁽⁴⁰⁾ e de 12 meses de acompanhamento da atual pandemia de COVID-19⁽⁶⁾ sugiram que alguns pacientes apresentarão complicações respiratórias de longo prazo, a melhoria da função pulmonar é comumente observada ao longo do tempo.⁽⁶⁾ Não obstante, este é um estudo prospectivo de coorte em andamento durante o qual se realizará um acompanhamento de longo prazo (> 12 meses) da função pulmonar, da capacidade de exercício, da QVRS e da interação entre elas. Finalmente, não sabemos se nossos achados se aplicam a casos de doença mais leve, porque foram incluídos no presente estudo somente pacientes hospitalizados em virtude de pneumonia grave por COVID-19.

Nesta coorte prospectiva de pacientes acompanhados durante aproximadamente 4 meses após o diagnóstico confirmado de COVID-19 grave, aqueles com comorbidades respiratórias crônicas preexistentes apresentaram função pulmonar e sintomas respiratórios piores. Quando esses pacientes foram excluídos, observamos maior comprometimento das trocas gasosas em repouso (DL_{CO} reduzida), maior dispneia, bem como pior QVRS e desempenho durante o exercício naqueles

com distúrbio ventilatório restritivo. A necessidade de terapia intensiva e maior envolvimento pulmonar na fase aguda estiveram associados à presença de distúrbio ventilatório restritivo na consulta de acompanhamento.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DCB, MBG, PTRD e SPR: concepção/desenho do estudo e revisão da literatura. IGB, RMCS, GMH, GSV e ARG: coleta de dados. LF, VBB e TSG: análise e

interpretação das imagens de TC de tórax. DCB, IGB e RMCS: análise e interpretação estatística. DCB, RMCS, GMH e ARG: redação da primeira versão do manuscrito. Todos os autores revisaram criticamente e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-337. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
2. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997-1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>
3. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med*. 2021;176:106272. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106272>
4. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):863-876. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
5. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
6. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747-754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)
7. Faverio P, Luppi F, Rebora P, Busnelli S, Stainer A, Catalano M, et al. Six-Month Pulmonary Impairment after Severe COVID-19: A Prospective, Multicentre Follow-Up Study. *Respiration*. 2021;100(11):1078-1087. <https://doi.org/10.1159/000518141>
8. Abdallah SJ, Voduc N, Corrales-Medina VF, McGuinty M, Pratt A, Chopra A, et al. Symptoms, Pulmonary Function, and Functional Capacity Four Months after COVID-19. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(11):1912-1917. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202012-1489RL>
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
10. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000370>
11. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Mar 13; cited 2022 Dec 1]. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> <https://doi.org/10.15557/PIMR.2020.0003>
12. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
13. Hall GL, Filipow N, Ruppel G, Okitika T, Thompson B, Kirkby J, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2000289. <https://doi.org/10.1183/13993003.00289-2020>
14. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians [published correction appears in *Eur Respir J*. 2020 Oct 15;56(4):]. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700010. <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>
15. Vogel J, Smidt U. Impulse Oscillometry. Analysis of lung mechanics in general practice and clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt: PMI-Verlagsgruppe; 1994.
16. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-563. <https://doi.org/10.1590/S1413-3552012005000122>
17. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>
18. Comstock GW, Tockman MS, Helsing KJ, Hennesy KM. Standardized respiratory questionnaires: comparison of the old with the new. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(1):45-53.
19. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36) [Article in Portuguese]. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-150.
20. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najjar AL, Anjos LA, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(4):889-897. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000400009>
21. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(4):389-394. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.03.005>
22. Rector N, Arnold P. Assessment of Patients with Anxiety Disorders. In: Goldbloom D, editor. *Psychiatric Clinical Skills*. Maryland Heights: Mosby; 2006. p. 71-89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03123-3.50012-0>
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
24. Grubaugh AL, Elhai JD, Cusack KJ, Wells C, Frueh BC. Screening for PTSD in public-sector mental health settings: the diagnostic utility of the PTSD checklist. *Depress Anxiety*. 2007;24(2):124-129. <https://doi.org/10.1002/da.20226>
25. Berger W, Mendlowicz MV, Souza WF, Figueira I. Semantic equivalence of the Portuguese version of the Post-Traumatic Stress Disorder Checklist - Civilian Version (PCL-C) for the screening of post-traumatic stress disorder. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul*. 2004;26(2):167-175. <https://doi.org/10.1590/S0101-81082004000200006>
26. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021;92:55-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>
27. Beaudry RI, Brotto AR, Varughese RA, de Waal S, Fuhr DP, Damant RW, et al. Persistent dyspnea after COVID-19 is not related to cardiopulmonary impairment; a cross-sectional study of persistently dyspneic COVID-19, non-dyspneic COVID-19 and controls. *Front Physiol*. 2022;13:917886. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.917886>

28. Frésard I, Genecand L, Altarelli M, Gex G, Vremaroiu P, Vremaroiu-Coman A, et al. Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in 'long COVID' patients with persistent dyspnoea. *BMJ Open Respir Res.* 2022;9(1):e001126. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001126>
29. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;288:103644. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103644>
30. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Integrating measurements of pulmonary gas exchange to answer clinically relevant questions. *J Bras Pneumol.* 2020;46(1):e20200019. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20200019>
31. Chapman DG, Badal T, King GG, Thamrin C. Caution in interpretation of abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2021;57(1):2003263. <https://doi.org/10.1183/13993003.03263-2020>
32. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001754. <https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020>
33. Aul DR, Gates DJ, Draper DA, Dunleavy DA, Ruickbie DS, Meredith DH, et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2021;188:106602. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106602>
34. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:686029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029>
35. Currow DC, Chang S, Reddel HK, Kochovska S, Ferreira D, Kinchin I, et al. Breathlessness, Anxiety, Depression, and Function-The BAD-F Study: A Cross-Sectional and Population Prevalence Study in Adults. *J Pain Symptom Manage.* 2020;59(2):197-205.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.09.021>
36. Ryu JH, Azadeh N, Samhoury B, Yi E. Recent advances in the understanding of bronchiolitis in adults. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-568. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21778.1>
37. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
38. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 2003;22(6):1026-1041. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00089403>
39. de Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Olin JT, Keith RC, Modena B, et al. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(1):126-129. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1903LE>
40. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010;15(3):543-550. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x>