



Função pulmonar de pacientes hospitalizados com COVID-19, 45 dias após a alta hospitalar: primeiro relato de um estudo multicêntrico prospectivo no Brasil

Eliane Viana Mancuzo¹, Carolina Coimbra Marinho¹,
George Luiz Lins Machado-Coelho², Aline Priscila Batista²,
Jacqueline Ferreira Oliveira³, Bruno Horta Andrade¹,
Álvaro Lucca Torres Brandão¹, Ana Sophia Mitre Leite⁴,
Pedro Chaves Ferreira¹, José Reinaldo Corrêa Roveda¹,
Arnaldo Santos Leite¹, Valéria Maria Augusto¹

1. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP – Ouro Preto (MG) Brasil.
3. Hospital Eduardo de Menezes - Fundação Hospitalar de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 21 abril 2021.
Aprovado: 18 agosto 2021.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Como a infecção por SARS-CoV-2 pode afetar gravemente os pulmões e podem ocorrer alterações funcionais persistentes após doença grave, nosso objetivo foi determinar os parâmetros de função pulmonar de pacientes com COVID-19, 45 dias após a alta hospitalar e comparar as alterações de acordo com a gravidade da doença. **Métodos:** Estudo multicêntrico, prospectivo, descritivo e analítico. Os participantes foram alocados em três grupos: grupo internação em enfermaria (IE); grupo internação em UTI sem ventilação mecânica (UTI/VM-); e grupo internação em UTI com VM (UTI/VM+). Volumes pulmonares, DL_{CO} , $Pi_{máx}$, $PE_{máx}$ e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) foram medidos 45 dias após a alta. **Resultados:** A amostra foi composta por 242 pacientes (média de idade = $59,4 \pm 14,8$ anos; 52,1% do sexo masculino), e 232 (96%) apresentavam alteração da função pulmonar. Na coorte total, observou-se distúrbio restritivo em 96%, assim como redução da DL_{CO} (em 21,2% dos pacientes), VEF_1/CVF (em 39,7%) e $PE_{máx}$ (em 95,8%), sem diferença entre os grupos para todos. Na comparação entre os grupos, o grupo UTI/VM+ apresentou DL_{CO} reduzida em 50% dos pacientes ($p < 0,001$) e teve menor média da DTC6 do valor previsto ($p = 0,013$). Dessaturação de oxigênio no teste de caminhada de seis minutos foi observada em 32,3% da coorte e foi menos frequente no grupo IE. **Conclusões:** Este é o primeiro estudo sul-americano envolvendo sobreviventes de COVID-19 grave cuja função pulmonar foi avaliada 45 dias após a alta hospitalar. Alterações foram frequentes, principalmente naqueles em VM, o que destaca a importância da avaliação da função pulmonar após COVID-19 grave.

Descritores: COVID-19; Testes de função respiratória; Capacidade de difusão pulmonar; Vírus; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a infecção por SARS-CoV-2, uma doença respiratória viral altamente contagiosa descrita pela primeira vez em dezembro de 2019 e posteriormente denominada COVID-19, foi declarada uma pandemia pela OMS. Cerca de 5% dos casos necessitam de internação em UTI, e 2,3% necessitam de ventilação mecânica (VM).⁽¹⁾ Assim como a SARS e a síndrome respiratória do Oriente Médio, outras infecções por coronavírus, a COVID-19 pode afetar gravemente os pulmões, e podem ocorrer insuficiência respiratória aguda hipoxêmica e óbito.⁽²⁾ Além disso, estudos histopatológicos das formas graves da doença mostraram dano alveolar, causando insuficiência respiratória progressiva.⁽³⁾

Um estudo inicial avaliando a função pulmonar de pacientes hospitalizados por COVID-19 imediatamente após a alta constatou que o comprometimento da DL_{CO} foi

a alteração mais comum, seguido do distúrbio ventilatório restritivo, ambos associados à gravidade da doença.⁽⁴⁾ Um estudo de acompanhamento de três meses incluindo 39 pacientes com alterações tomográficas na fase aguda da doença encontrou redução de 16% na DL_{CO} e redução de 11% na CVF.⁽⁵⁾

Redução da capacidade de exercício no período de acompanhamento pós-COVID-19 já foi descrita. Em uma coorte de 225 pacientes que realizaram o teste de caminhada de seis minutos (TC6) dois meses após o início da doença, os pacientes com doença moderada ou grave apresentaram menor distância percorrida no TC6 (DTC6) em comparação àqueles com doença leve.⁽⁶⁾ Entre 186 pacientes submetidos ao TC6 30-90 dias após o início dos sintomas de COVID-19, aqueles com dispneia persistente apresentaram DTC6 em porcentagem dos valores previstos (%prev) menor do que aqueles sem dispneia.⁽⁷⁾

Endereço para correspondência:

Valéria Maria Augusto. Rua Guianas, 56/201, Sion, CEP 30320-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 55 31 3409-9746. E-mail: vmapneumo@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

A força muscular respiratória após a COVID-19 ainda precisa ser mais bem descrita. Em um estudo de sobreviventes da SARS durante a epidemia de 2003, foi observada uma redução da PImáx e da PEmáx em uma proporção significativa de pacientes aos 12 meses de acompanhamento.⁽⁸⁾

O acompanhamento clínico-funcional pode detectar disfunção pulmonar persistente e orientar estratégias para melhorar os desfechos de pacientes hospitalizados com COVID-19.⁽⁹⁾ Os objetivos do presente estudo foram descrever a função pulmonar de pacientes hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2 confirmada e SARS, 45 dias após a alta hospitalar e comparar os resultados entre os grupos de acordo com a gravidade da doença aguda. A hipótese era de que os pacientes que necessitaram de VM teriam pior desempenho no acompanhamento do que aqueles que não necessitaram de VM.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo multicêntrico, prospectivo, descritivo e analítico que avaliou para inclusão pacientes adultos internados em três hospitais públicos de referência para COVID-19 na cidade de Belo Horizonte (MG) com diagnóstico confirmado de COVID-19 por resultado positivo de RT-PCR de *swab* nasal ou de orofaringe e SARS, e SARS entre 16 de junho e 11 de novembro de 2020. Adotou-se a definição de SARS do Ministério da Saúde⁽¹⁰⁾: indivíduo hospitalizado com febre e tosse ou dor de garganta, associada a dispneia, sensação de aperto no peito ou $SpO_2 < 95\%$. Pacientes com indicação de cuidados paliativos foram considerados inelegíveis. Pacientes que estavam muito fracos para realizar os testes e aqueles que retiraram o consentimento não foram incluídos na análise.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o protocolo número 4.044.191. Foi obtido consentimento dos comitês de ética locais dos três hospitais. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

De uma amostra de 551 pacientes considerados elegíveis, foram inicialmente incluídos 294 (53,4%). No entanto, 49 tiveram perda de seguimento (9 morreram, 7 retiraram o consentimento, e 33 não compareceram ao acompanhamento), e 3 estavam muito fracos para realizar os testes. Portanto, a amostra final foi composta por 242 pacientes (43,9%).

Os pacientes foram estratificados em três grupos: grupo internação em enfermaria (IE); grupo internação em UTI sem ventilação mecânica (UTI/VM-); e grupo internação em UTI com VM (UTI/VM+).

Foram registrados dados demográficos, manifestações clínicas, comorbidades, medicamentos contínuos, tabagismo, data do início dos sintomas respiratórios, data da admissão hospitalar, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em UTI, tempo de VM e complicações durante a hospitalização. Exames laboratoriais e exames de imagem do tórax na admissão foram realizados a critério dos médicos assistentes. Resultados de gasometria arterial, hemograma

completo, proteína C reativa, LDH, albumina sérica, tempo de protrombina/razão normalizada internacional (RNI), dímero D, creatinina, ALT e AST foram registrados quando disponíveis. As trocas gasosas foram avaliadas pela relação PaO_2/FiO_2 . A proporção de comprometimento pulmonar nas tomografias foi registrada conforme informado nos laudos fornecidos pelos serviços de radiologia dos hospitais.

Os principais desfechos estudados foram função pulmonar (espirometria, volumes pulmonares e DL_{CO}), capacidade de exercício (DTC6) e força muscular respiratória (PImáx e PEmáx).

De acordo com o desenho do estudo, a avaliação para elegibilidade e inclusão ocorreu em até 24 horas após a admissão, e a avaliação de acompanhamento foi agendada para 45 dias após a admissão, com tolerância de ± 15 dias. Esse planejamento considerou um tempo médio esperado de internação hospitalar de 15 dias e um período de transmissão de até 30 dias após o início dos sintomas. A avaliação dos pacientes com internação prolongada foi programada e realizada o mais rápido possível após a alta.

Na consulta de acompanhamento, foram registrados a presença de tosse e dispneia (de acordo com a escala modificada do *Medical Research Council*)⁽¹¹⁾ e também dados vitais, peso e altura. Os testes de função pulmonar foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais. Um sistema Collins CPL (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA) foi utilizado para a determinação dos volumes pulmonares absolutos, parâmetros espirométricos e DL_{CO} , de acordo com critérios internacionais.^(12,13) O método de diluição de hélio em um sistema de volume constante foi utilizado para medir os volumes pulmonares. As seguintes variáveis foram estudadas: CPT, capacidade vital lenta (CVL), CVF, VEF_1 e relação VEF_1/CVF . As medidas foram expressas em valores absolutos e em %prev para a população brasileira.^(14,15) O método da respiração única foi utilizado para a determinação da DL_{CO} , considerando os valores sugeridos por Guimarães et al.⁽¹⁶⁾

O TC6 foi realizado em um corredor de 30 m utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA) de acordo com padrões internacionais.⁽¹⁷⁾ As seguintes variáveis foram registradas: SpO_2 , FC, FR, pontuação de dispneia na escala de Borg no início e ao final do TC6, FC em %prev em relação à FC máxima em %prev para adultos, FC ao final do TC6, FC após 1 min de recuperação do TC6 e DTC6. Dessaturação de oxigênio $\geq 4\%$ ou FC após 1 min de recuperação do TC6 < 12 bpm foram consideradas resultados alterados.⁽¹⁸⁾ A DTC6 foi expressa em valores absolutos e em %prev para a população brasileira.⁽¹⁹⁾

A PImáx e a PEmáx foram medidas com um manômetro analógico (Makil, Londrina, Brasil), conforme descrito por Laveneziana et al.⁽²⁰⁾ A manobra foi repetida de cinco a oito vezes, respeitando uma reprodutibilidade de 10%. Registrou-se o maior valor obtido. Os valores previstos foram calculados de acordo com Neder et

al.⁽²¹⁾ O limite inferior da normalidade (LIN) para cada variável foi calculado a partir de equações preditivas.⁽¹³⁾

O diagnóstico de COVID-19, medições da função pulmonar e viés de seleção foram considerados possíveis fontes de viés. O diagnóstico foi definido pelo teste padrão ouro RT-PCR; o equipamento utilizado foi calibrado de acordo com as recomendações dos fabricantes, e a avaliação clínica seguiu questionários padronizados aplicados por pessoal treinado. O viés de seleção foi minimizado pelo desenho multicêntrico.

Análise de dados

Os dados foram coletados utilizando a plataforma REDCap (Vanderbilt University, Nashville, TN, EUA) e analisados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis categóricas foram descritas como frequências e proporções. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como médias e desvios-padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal foram descritas como medianas e intervalos interquartílicos.

Os valores previstos e o LIN foram utilizados como risco para categorizar as variáveis contínuas. As proporções foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. O teste de Kruskal-Wallis ou ANOVA foi utilizado para medidas de tendência central. Para verificar diferenças entre os grupos, foram realizadas comparações múltiplas *post hoc*, utilizando o teste paramétrico t de Student ou o teste não paramétrico U de Mann-Whitney. O teste de hipótese foi bilateral, e o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A análise incluiu 242 pacientes que receberam alta hospitalar durante o período do estudo. Os grupos IE, UTI/VM- e UTI/VM+ foram compostos por 141 (58,3%), 70 (28,9%) e 31 (12,8%) dos participantes, respectivamente. Os grupos foram homogêneos em relação à idade ($59,4 \pm 14,8$ anos), sexo (52,1% eram do sexo masculino), escolaridade, renda familiar, cor da pele autodeclarada, estado civil e comorbidades (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas e condições preexistentes na amostra estudada.^a

Variáveis	Total	Grupos			p
	(N = 242)	IE (n = 141)	UTI/VM – (n = 70)	UTI/VM + (n = 31)	
Sexo masculino	126 (52,1)	71 (50,4)	36 (51,4)	19 (61,3)	0,540
Idade, anos	59,4 ± 14,8	61,0 ± 14,3	57,8 ± 14,9	56,2 ± 16,4	0,146
Escolaridade, anos de estudo ^b					
> 12	20 (8,9)	11 (8,3)	8 (12,1)	1 (3,7)	0,444
9-12	102 (45,3)	64 (48,5)	28 (42,4)	10 (37,0)	
< 9	103 (45,8)	57 (43,2)	30 (45,5)	16 (59,3)	
Renda familiar, SM ^b					
> 3	36 (16,5)	17 (13,4)	16 (24,6)	3 (11,5)	0,107
≤ 3	182 (83,5)	110 (86,6)	49 (75,4)	23 (88,5)	
Cor da pele autodeclarada ^b					
Branca	63 (26,1)	39 (27,9)	17 (24,3)	7 (22,6)	0,915
Parda	128 (53,1)	71 (50,7)	38 (54,3)	19 (61,3)	
Negra	50 (20,8)	30 (21,4)	15 (21,4)	5 (16,1)	
Estado civil ^b					
Não casado(a)	108 (46,8)	68 (49,6)	31 (46,3)	9 (33,3)	0,299
Casado(a)	123 (53,2)	69 (50,4)	36 (53,7)	18 (66,7)	
Condições preexistentes					
Comorbidades	209 (86,4)	122 (86,5)	61 (87,1)	26 (83,9)	0,904
Hipertensão ^c	143 (68,8)	79 (65,3)	46 (75,4)	18 (69,2)	0,380
Obesidade ^c	75 (38,7)	40 (34,8)	26 (46,4)	9 (39,1)	0,340
Diabetes mellitus ^c	71 (34,0)	38 (71,1)	23 (37,7)	10 (38,5)	0,593
Outras DCV ^c	37 (17,8)	19 (15,7)	12 (19,7)	6 (23,1)	0,605
Asma ^c	23 (11,1)	15 (12,4)	5 (8,2)	15 (12,4)	0,693
DPOC ^c	15 (7,2)	10 (8,3)	3 (5,0)	2 (7,7)	0,724
Tabagismo ^b	62 (26,1)	40 (29,0)	15 (21,4)	7 (23,3)	0,470
Uso de medicação imunossupressora ^{c,d}	11 (5,4)	6 (5,1)	3 (5,0)	2 (7,7)	0,860
Outras ^{b,e}	108 (51,7)	66 (54,1)	28 (45,8)	14 (53,8)	0,563

IE: internação em enfermaria; UTI/VM-: internação em UTI sem ventilação mecânica; UTI/VM+: internação em UTI com ventilação mecânica; SM: salários mínimos; e DCV: doenças cardiovasculares. ^aValores expressos como n (%) ou média ± dp. ^bDados incompletos ≤ 10%. ^cDados incompletos = 11-20%. ^dPrednisona > 20 mg/dia por mais de duas semanas; ciclosporina; ciclofosfamida; micofenolato; rituximabe; azatioprina; quimioterapia nos últimos 30 dias. ^eCâncer de órgão sólido ou hematológico ativo, doença renal crônica, transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea e outras comorbidades.

A maioria dos participantes (86,4%) apresentava pelo menos uma comorbidade. Asma e DPOC ocorreram em 11,1% e 7,2%, respectivamente, e 62 pacientes (26,1%) eram fumantes (Tabela 1). Os sintomas mais comuns na admissão foram dispneia (em 80,2%) e tosse (em 68,6%), que foram mais frequentes no grupo UTI/VM-. Anosmia, disgeusia e diarreia foram mais frequentes no grupo IE (Tabela 2).

Complicações durante a hospitalização foram mais frequentes no grupo UTI/VM+. Lesão renal aguda ocorreu em 14 pacientes (5,9%), dos quais 7 necessitaram de hemodiálise. Trombose vascular

ocorreu em 27 (11,4%), sendo mais frequente no grupo UTI/VM+ (Tabela 2). A duração da VM foi de $11,5 \pm 10,8$ dias. Traqueostomia foi realizada em 20 pacientes (66,7%) do grupo UTI/VM+.

Com relação à triagem laboratorial e escores de gravidade na admissão, os marcadores de inflamação e de fase aguda — proteína C reativa, LDH, albumina sérica, leucócitos totais, neutrófilos e dímero D — mostraram as maiores alterações nos dois grupos UTI. A média da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foi significativamente maior no grupo IE do que nos dois grupos UTI. Por outro lado, a pontuação no SOFA foi maior nos pacientes de UTI.

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais na admissão hospitalar e durante a fase aguda da COVID-19.^a

Variáveis	Total	Grupos			p
	(N = 242)	IE (n = 141)	UTI/VM- (n = 70)	UTI/VM+ (n = 31)	
Sintomas					
Tempo desde o início dos sintomas até a hospitalização, dias	7,8 ± 10,0	8,2 ± 12,4	7,3 ± 5,8	7,2 ± 3,9	0,785
Dispneia	194 (80,2)	103 (73,0)*	64 (91,4) ^{†‡}	27 (87,1) ^{*‡}	0,004
Tosse (seca ou produtiva)	166 (68,6)	90 (63,8)*	58 (82,9) [†]	18 (58,1)*	0,008
Febre	141 (58,5)	84 (59,6)	41 (59,4)	16 (51,6)	0,706
Mialgia	119 (49,2)	72 (51,1)	31 (44,3)	16 (51,6)	0,624
Alterações do paladar	103 (42,6)	73 (51,8)*	26 (37,1) [†]	4 (12,9) [‡]	< 0,0001
Alterações do olfato	94 (38,8)	64 (45,4)*	23 (32,9) ^{**}	7 (22,6) ^{†‡}	0,029
Diarreia	63 (26,0)	45 (31,9)*	16 (22,9)*	2 (6,5) [†]	0,011
Rinorreia	46 (19,0)	32 (22,7)	11 (15,7)	3 (9,7)	0,175
Dor de garganta	43 (17,8)	25 (17,7)	14 (20,0)	4 (12,9)	0,690
Dor abdominal	26 (10,7)	15 (10,6)	8 (11,4)	3 (9,7)	0,964
Complicações durante a hospitalização					
Trombose vascular	27 (11,4)	11 (7,9)*	8 (11,8) ^{**}	8 (26,7) ^{†‡}	0,014
Lesão renal aguda	14 (5,9)	1 (0,7)*	5 (7,4) [†]	8 (26,7) [‡]	< 0,0001
Uso de antibióticos	223 (94,1)	129 (92,8)	64 (94,1)	30 (100,0)	0,317
Exames laboratoriais					
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ^b	279,1 ± 122,3	322,7 ± 119,1*	227,81 ± 104,5 [†]	203,7 ± 90,1 [†]	< 0,0001
SOFA nas primeiras 24 h ^b	2,3 ± 2,1	1,6 ± 1,3*	2,3 ± 1,3 [†]	5,6 ± 3,5 [‡]	< 0,0001
Leucócitos totais/mm ^{3b}	8.367 ± 4.137	7.875 ± 3.893*	8.519 ± 4.138 ^{**}	10.277 ± 4.752 ^{†‡}	0,014
Linfócitos/mm ^{3b}	1.208 ± 815	1.275 ± 905	1.180 ± 720	970 ± 494	0,170
Proteína C reativa, mg/L ^b	97,9 ± 74,3	80,3 ± 59,4*	117,1 ± 82,8 [†]	134,1 ± 91,5 [†]	< 0,0001
LDH, U/L ^b	384,2 ± 159,9	336,5 ± 109,4*	422,5 ± 157,3 [†]	521,8 ± 245,5 [‡]	< 0,0001
Creatinina, mg/dL ^b	0,9 ± 0,6	0,8 ± 0,4*	0,9 ± 0,4*	1,4 ± 1,4 [†]	< 0,0001
AST, U/L ^c	45,0 [34,0-64,0]	43,0 [33,0-61,7]	46,0 [37,0-65,1]	37,0 [46,0-78,3]	0,131 [§]
ALT, U/L ^c	35,0 [25,0-62,7]	34,0 [23,0-62,0]	36,5 [27,0-61,7]	30,0 [36,0-65,0]	0,249 [§]
Dímero D, µg/mL ^d	1.000 [579-1.647]	945 [579-1.514]*	1.120 [551-1.667]*	1.566 [774-6.164] [†]	0,039 [§]
Comprometimento pulmonar na TC de tórax^e					
< 50%	111 (67,7)	79 (79,0)*	24 (51,1) [†]	8 (47,1) [†]	0,001
≥ 50%	53 (32,3)	21 (21,0)*	23 (48,9) [†]	9 (52,9) [†]	
Desfechos temporais					
Tempo de internação hospitalar, dias	13,7 ± 11,9	8,7 ± 4,4*	15,8 ± 9,6 [†]	31,4 ± 19,5 [‡]	< 0,0001
Tempo de internação em UTI, dias	9,6 ± 14,5	-	6,6 ± 12,6	16,4 ± 16,3	0,002
Intervalo entre alta e avaliação de acompanhamento, dias ^b	46,4 ± 22,5	48,8 ± 19,9	45,1 ± 26,7	38,7 ± 22,4	0,069

IE: internação em enfermaria; UTI/VM-: internação em UTI sem ventilação mecânica; e UTI/VM+: internação em UTI com ventilação mecânica. ^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. ^bDados incompletos ≤ 10%. ^cDados incompletos = 11-16%. ^dDados incompletos = 21%. ^e†,‡,§ Símbolos iguais indicam semelhanças entre as médias (teste *post hoc* t de Student), medianas (teste U de Mann-Whitney) ou proporções (teste do qui-quadrado de Pearson). [§]Teste não paramétrico.

Na admissão, foi realizada TC em 164 (67,8%) dos pacientes, e identificou-se comprometimento pulmonar > 50% em 53 (32,3%), mais comumente entre os pacientes de UTI.

O tempo de internação hospitalar foi maior nos pacientes mais graves e naqueles em VM (Tabela 2). O tempo médio até a avaliação de acompanhamento foi de $60,1 \pm 21,7$ dias (variação: 31-152 dias) após a admissão e de $46,4 \pm 22,5$ dias (variação: 4-136 dias) após a alta. Os intervalos foram menores no grupo UTI/VM+.

CPT abaixo do LIN foi a alteração mais frequente da função pulmonar, detectada em 96,8% da coorte. No entanto, a média da CPT %prev estava acima de 80% em 87,9%. Apenas o grupo UTI/VM+ apresentou média de CPT %prev abaixo de 80% (79,5%), significativamente menor do que nos outros grupos.

A relação VEF_1/CVF estava abaixo do LIN em 39,7% da coorte do estudo, mas não foi detectada diferença entre os grupos. O grupo UTI/VM+ apresentou menor CVL %prev e CVF %prev, bem como maior frequência de CVL, CVF e VEF_1 abaixo do LIN.

A DL_{CO} estava abaixo do LIN em 21% da coorte, mas em 50% dos pacientes do grupo UTI/VM+. A DL_{CO} %prev foi significativamente menor nesse grupo.

PE $\dot{m}ax$ abaixo do LIN foi observada em 95,8% da coorte. A média da PE $\dot{m}ax$ %prev foi de 53,5%. PI $\dot{m}ax$ abaixo do LIN foi encontrada em 59,3% dos pacientes do grupo UTI/VM+. A média da PI $\dot{m}ax$ %prev nesse grupo foi de 72,1%.

A DTC6 foi semelhante entre os grupos. No entanto, a DTC6 %prev foi significativamente menor no grupo UTI/VM+. Dessaturação de oxigênio foi observada em 32,3% da coorte e foi menos frequente no grupo IE (Tabela 3). A Tabela 4 apresenta outras variáveis estudadas.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a descrever parâmetros de função pulmonar em sobreviventes de COVID-19 grave na América do Sul. Os principais resultados deste estudo prospectivo com 242 pacientes acompanhados 45 dias após a alta mostraram que 96% deles apresentavam alguma alteração da função pulmonar, sendo que o comprometimento funcional foi maior e mais comum nos pacientes em VM. As alterações caracterizaram-se principalmente por distúrbio restritivo, redução da DL_{CO} , e redução da DTC6 em associação com dessaturação de oxigênio.

Informações sobre sintomas persistentes e alterações tardias da função pulmonar após a COVID-19 estão amplamente disponíveis.^(1,22-26) Em nossos resultados, o grupo UTI/VM+ apresentou maior frequência de tosse, mas não de dispneia, na avaliação de acompanhamento. Pontuação de dispneia ≥ 2 estava presente em 18% dos pacientes após a alta. Huang et al.⁽²⁶⁾ avaliaram 1.773 pacientes seis meses após a alta hospitalar e relataram que 26% deles apresentaram pontuação de dispneia > 1, com maior risco nos grupos que necessitaram de oxigênio de alto fluxo e VM.

Embora a maioria dos pacientes da presente coorte apresentasse alguma anormalidade da função pulmonar, as alterações eram leves. Distúrbio ventilatório restritivo foi a mais prevalente. Isso está de acordo com estudos que incluíram pacientes com COVID-19 moderada a grave.^(2,4,22,23) Todos os indivíduos do grupo UTI/VM+ apresentavam redução da CPT 45 dias após a alta, mas o distúrbio restritivo era leve (CPT% prev = $79,5 \pm 15,6\%$). Huang et al.⁽²⁾ relataram alteração da CPT em 12,6% de 30 pacientes avaliados 30 dias após a alta; no entanto, apenas 17 tiveram doença grave. No entanto, outro estudo relatou que 35% dos pacientes com histórico de internação em UTI ainda apresentavam CPT < 80% seis meses após a hospitalização.⁽²⁷⁾

Comprometimento pulmonar > 50% estava presente em 32% dos que foram submetidos a TC na admissão. Essa proporção foi maior no grupo UTI/VM+ (52,9%). Estudos de autópsia mostraram diferentes graus de destruição da estrutura alveolar e alterações fibróticas intersticiais em pacientes que morreram de COVID-19, sugerindo que esse poderia ser o mecanismo de restrição.⁽²⁶⁾ Além disso, lesão pulmonar induzida por VM é uma seqüela pós-SARS bem descrita, que pode afetar a recuperação da função pulmonar após doença grave.⁽²⁸⁾

Redução da DL_{CO} é a alteração mais frequentemente descrita após a COVID-19, seja nas formas leves ou graves.^(26,29-31) Redução da DL_{CO} foi observada em 21% dos pacientes de nossa coorte, com a maior proporção (50%) no grupo UTI/VM+. Outros estudos mostraram resultados semelhantes. Smet et al.⁽²³⁾ relataram redução da DL_{CO} em 21% de 220 pacientes às 10 semanas de acompanhamento. Foi descrita uma associação entre redução da DL_{CO} e COVID-19 grave.^(1,26,31) Guler et al.⁽²⁴⁾ relataram redução da DL_{CO} em pacientes com COVID-19 grave após ajuste da análise para idade, sexo e IMC. Foi sugerido que a redução da DL_{CO} após a COVID-19 não é secundária a anormalidades pulmonares intersticiais residuais ou vasculares, mas sim uma consequência da redução do volume alveolar.^(30,31) Outros argumentam que a redução da DL_{CO} poderia estar associada a anormalidades de pequenos vasos e formação de microtrombos.⁽²⁶⁾

Distúrbio ventilatório obstrutivo foi observado em 40% da presente coorte, o que não pôde ser explicado pelas frequências relacionadas de asma e DPOC na população estudada; é importante considerar que os valores previstos foram calculados de acordo com as recomendações nacionais.⁽¹⁴⁾ Os fumantes representaram 26% da coorte, e a frequência de padrão obstrutivo foi maior nos fumantes do que nos não fumantes (42% vs. 23%; $p = 0,008$; dados não apresentados). Um estudo de seguimento de 9 anos sobre DPOC no Brasil mostrou que essa doença pode ser subdiagnosticada em até 70% dos casos.⁽³²⁾ Isso poderia explicar o achado de obstrução em pacientes com DPOC prévia não diagnosticada relacionada ao tabagismo. No entanto, não foram coletadas informações sobre sintomas respiratórios prévios ou piora da sibilância após a COVID-19. Por fim, a coorte do estudo

Tabela 3. Tosse, dispneia, IMC, resultados de função pulmonar e resultados do teste de caminhada de seis minutos 45 dias após a alta hospitalar.

Variáveis	Total (N = 242)	Grupos			p
		IE (n = 141)	UTI/VM – (n = 70)	UTI/VM + (n = 31)	
Dispneia ^b	126 (52,3)	71 (50,7)	39 (55,7)	16 (51,6)	0,789
Dispneia, mMRC ≥ 2	74 (59,2)	40 (56,3)	23 (59)	11 (73,3)	0,477
Tosse ^b	60 (25,0)	25 (18,0)*	21 (30,0) [†]	14 (45,2) [†]	0,004
IMC	30,8 ± 6,9	30,6 ± 6,9	31,4 ± 6,5	30,2 ± 7,9	0,639
Espirometria^b					
CVL, %prev	83,7 ± 15,7	86,4 ± 14,6 [*]	82,1 ± 17,0 [*]	74,9 ± 14,0 [†]	0,001
CVL < LIN	80 (35,4)	33 (25,0) [*]	28 (42,4) ^{†*}	19 (67,9) [†]	< 0,0001
CVF, %prev	80,3 ± 15,1	82,7 ± 14,0 [*]	79,0 ± 16,3 ^{†*}	72,7 ± 14,8 [†]	0,003
CVF < LIN	93 (40,6)	42 (31,1) [*]	30 (46,2) [†]	21 (72,4) [†]	< 0,0001
VEF ₁ , %prev	78,2 ± 15,9	79,4 ± 16,1	77,8 ± 15,6	73,7 ± 14,7	0,192
VEF ₁ < LIN	96 (41,9)	48 (35,6) [*]	29 (44,6) [†]	19 (65,5) [†]	0,011
VEF ₁ /CVF, %prev	78,3 ± 8,9	77,0 ± 9,9 [*]	79,3 ± 6,7 [†]	82,0 ± 6,6 [†]	0,009
VEF ₁ /CVF < LIN	91 (39,7)	58 (43,0)	24 (36,9)	9 (31,0)	0,423
Volumes pulmonares^b					
CPT, %prev	87,9 ± 15,8	91,2 ± 14,9 [*]	85,0 ± 16,2 ^{†*}	79,5 ± 15,6 [†]	< 0,0001
CPT < LIN	211 (96,8)	123 (96,9)	63 (95,5)	25 (100,0)	0,546
VR, %prev	89,6 ± 27,2	90,9 ± 26,2	89,6 ± 29,4	83,4 ± 26,6	0,430
VR/CPT, %prev	36,7 ± 9,9	37,1 ± 9,8	36,4 ± 10,0	35,6 ± 9,9	0,720
DL_{co}^c					
DL _{co} , %prev	100,8 ± 26,0	107,1 ± 23,3 [*]	96,3 ± 27,0 [*]	81,9 ± 25,7 [†]	< 0,0001
DL _{co} < LIN	46 (21,2)	14 (11,1) [*]	19 (29,2) [†]	13 (50,0) [†]	< 0,0001
Força muscular respiratória^c					
PImáx, %prev	86,7 ± 30,5	86,6 ± 30,6 [*]	93,0 ± 28,7 [*]	72,1 ± 30,2 [†]	0,011
PImáx < LIN	88 (40,9)	52 (41,9) ^{†*}	20 (31,3) [*]	16 (59,3) [†]	0,043
PEmáx, %prev	53,6 ± 18,1	53,8 ± 18,0	54,7 ± 18,2	50,4 ± 18,8	0,579
PEmáx < LIN	204 (95,8)	119 (96,7)	59 (93,7)	26 (96,3)	0,604
Teste de caminhada de seis minutos^b					
DTC6, m	437,1 ± 111,7	439,1 ± 114,5	449,4 ± 104,3	396,3 ± 110,4	0,107
DTC6, %prev	83,8 ± 20,1	84,7 ± 19,6 [*]	86,2 ± 20,9 [*]	73,2 ± 18,3 [†]	0,013
Dessaturação de oxigênio durante o teste ≥ 4%	75 (32,3)	33 (24,1) [*]	30 (44,1) [†]	12 (44,4) [†]	0,006

IE: internação em enfermaria; UTI/VM–: internação em UTI sem ventilação mecânica; UTI/VM+: internação em UTI com ventilação mecânica; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CVL: capacidade vital lenta; %prev: % dos valores previstos; LIN: limite inferior da normalidade; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aValores expressos como n (%) ou média ± dp. ^bDados incompletos ≤ 10%. ^cDados incompletos = 11-12%. *,[†] Símbolos iguais indicam semelhanças entre as médias (teste *post hoc* t de Student) ou proporções (teste do qui-quadrado de Pearson).

foi selecionada em dois hospitais de referência para doenças respiratórias e um hospital de referência para doenças infecciosas. Isso pode ter introduzido um viés de seleção para doenças respiratórias.

A obstrução também poderia ser explicada pelas anormalidades enfisematosas presentes em áreas que mostram o sinal do “vacúolo” em exames de imagem iniciais, bem como em áreas sem infiltração pulmonar. O primeiro achado pode ser explicado pela destruição direta do parênquima pela infecção, e o último, como uma manifestação de lesão pulmonar induzida por VM.⁽²²⁾

O comprometimento da força muscular expiratória foi semelhante em todos os grupos, mas redução da força muscular inspiratória foi observada principalmente

no grupo UTI/VM+. Isso poderia ser consequência de alterações transitórias nas propriedades mecânicas da parede torácica e dos músculos respiratórios após a doença crítica e ser atribuído à síndrome pós-terapia intensiva, que é caracterizada pela presença de comprometimento físico, cognitivo ou mental em pacientes submetidos a internação prolongada em UTI,⁽³³⁾ incluindo aqueles com COVID-19.^(31,34) Outra possível explicação para a fraqueza respiratória poderia ser a ocorrência de doença pulmonar intersticial após a COVID-19, o que não podemos confirmar em virtude da falta de exames de imagem pulmonar concomitantes com a avaliação funcional.⁽³⁵⁾ A PEmáx estava baixa em quase todos os pacientes (95,8%), enquanto apenas 40,9% apresentavam redução da PImáx. Essa discrepância não deve ser esperada ao se avaliar a força

Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais na admissão hospitalar e durante a fase aguda da COVID-19, bem como resultados de função pulmonar e do teste de caminhada de seis minutos 45 dias após a alta hospitalar.

Variáveis	Total (N = 242)	Grupos			p
		IE (n = 141)	UTI/VM – (n = 70)	UTI/VM + (N = 242)	
Exames laboratoriais					
Neutrófilos/mm ^{3b}	6.550 ± 3.695	6.056 ± 3.471*	6.717 ± 3.752*	8.441 ± 4.030†	0,005
Plaquetas, ×1.000/mm ^{3b}	248 ± 93	248 ± 99	258 ± 86	225 ± 87	0,279
Bilirrubina, mg/dL ^c	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,5 ± 0,2	0,234
RNI ^b	1,05 [1,0-1,11]	1,03 [1,0-1,09]*	1,06 [1,0-1,13]†	1,07 [1,02-1,14]†	0,011
Espirometria^b					
CVL, L	3,1 ± 0,9	3,1 ± 0,9	3,0 ± 0,8	3,0 ± 0,9	0,831
CVF, L	2,9 ± 0,8	2,9 ± 0,8	2,9 ± 0,8	2,9 ± 0,9	0,921
VEF ₁ , L	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,6	0,782
Volumes pulmonares^b					
CPT, L	4,8 ± 1,2	4,9 ± 1,2	4,7 ± 1,2	4,6 ± 1,2	0,435
VR, L	1,7 ± 0,6	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,6	0,323
DL_{co}^b					
DL _{co} , mL.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹	22,1 ± 7,4	22,9 ± 7,0	21,6 ± 8,3	19,4 ± 6,9	0,077
Força muscular respiratória^d					
PImáx, cmH ₂ O	78,7 ± 29,9	77,4 ± 30,3	85,0 ± 28,0	69,6 ± 30,0	0,061
PEmáx, cmH ₂ O	93,1 ± 34,6	93,0 ± 36,7	94,4 ± 32,7	90,9 ± 29,8	0,910
Teste de caminhada de seis minutos^b					
RFC ₁ , bpm	95,6 ± 16,8	95,7 ± 16,1	94,5 ± 19,2	97,6 ± 13,9	0,715
ΔFC final - RFC ₁ , bpm	17,2 ± 14,7	16,6 ± 13,5	19,5 ± 16,9	15,07 ± 15,21	0,309
FCmáx, %	70,0 ± 12,1	70,2 ± 12,5	70,3 ± 10,8	68,5 ± 13,4	0,773
Borg final ± 4	92 (39,7)	61 (44,5)	24 (35,5)	27 (25,9)	0,134

IE: internação em enfermaria; UTI/VM–: internação em UTI sem ventilação mecânica; UTI/VM+: internação em UTI com ventilação mecânica; RNI: razão normalizada internacional; CVL: capacidade vital lenta; RFC₁: recuperação da FC no 1º min após o término do teste; FC final: FC ao final do teste; FCmáx: FC máxima atingida; e Borg final: pontuação de dispneia na escala de Borg ao final do teste. ^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. ^bDados incompletos ≤ 10%. ^cDados incompletos = 25%. ^dDados incompletos = 11-16%. *† Símbolos iguais indicam semelhanças entre as médias (teste *post hoc* t de Student) ou medianas (teste U de Mann-Whitney).

muscular respiratória. De fato, a avaliação volitiva da força muscular depende de colaboração do paciente e da coordenação entre o paciente e o examinador.⁽³⁶⁾ Assim, nosso achado pode estar sujeito a resultados falso-positivos em virtude da realização inadequada da técnica, como vedação incompleta do bocal.

A média de DTC6 %prev foi significativamente menor no grupo UTI/VM+. Resultados semelhantes foram relatados em coortes que incluíram pacientes que necessitaram de VM.^(6,33) Por outro lado, Daher et al.⁽²⁵⁾ encontraram valores ainda menores em uma amostra de pacientes que não estavam em VM. No entanto, esses pacientes preenchiam os critérios para COVID-19 grave e tinham média de idade de 64 anos, o que pode reduzir a capacidade de exercício.⁽²⁵⁾ Outro estudo com pacientes com COVID-19 (média de idade = 46,7 anos) relatou média de DTC6 de 562 ± 45,3 m, e apenas 30% da amostra teve COVID-19 grave.⁽²⁾ O pior desempenho dos pacientes que necessitaram de VM no TC6 pode ser consequência da polineuropatia da doença crítica.⁽³⁷⁾ Além disso, esse fato pode estar associado à fadiga, manifestação mais comum da síndrome pós-COVID.⁽³⁷⁾ Mais de 50 manifestações da doença foram descritas e foram provisoriamente denominadas "COVID-19 tardia", "COVID-19 pós-aguda" ou "síndrome

pós-COVID-19". Fadiga foi o sintoma mais comum em uma meta-análise de pacientes pós-COVID-19, e foram descritas suas semelhanças com a síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica (SFC/EM).⁽³⁸⁾ A SFC/EM pode estar associada a infecções virais, como por vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, enterovírus e herpesvírus. Assim, o SARS-CoV-2 também poderia causar SFC/EM.

Os pontos fortes do presente estudo são o número de participantes (N = 242), a inclusão de pacientes com diferentes níveis de gravidade da doença, e a avaliação de diferentes aspectos da função pulmonar e o desenho multicêntrico. No entanto, há algumas limitações. Em primeiro lugar, há falta de informações sobre sintomas respiratórios e função pulmonar prévios, particularmente nos fumantes. Os distúrbios obstrutivos foram mais comuns nos fumantes, sugerindo que alguns deles poderiam ter doença prévia não diagnosticada. A falta de exames de imagem do tórax no acompanhamento também limitou a correlação dos distúrbios ventilatórios com as alterações morfológicas. Em segundo lugar, a investigação apropriada da fraqueza muscular respiratória como causa da redução da PImáx e da PEmáx deve incluir técnicas não volitivas, como a ultrassonografia diafragmática e a medição da pressão

transdiafragmática, que não estavam disponíveis. Em terceiro lugar, houve variações no intervalo entre a alta hospitalar e a avaliação de acompanhamento. Os pacientes internados em UTI permaneceram mais tempo hospitalizados (Tabela 3) e possivelmente foram avaliados posteriormente. Poderia-se especular que os resultados teriam sido distorcidos pelo maior intervalo de tempo entre a admissão e o acompanhamento. Para verificar essa possibilidade, comparamos os desfechos em dois grupos de acordo com o tempo até a avaliação de acompanhamento após a alta: ≤ 60 dias e > 60 dias. Como não foi encontrada nenhuma associação entre esse tempo e qualquer uma das variáveis demográficas, clínicas ou de desfecho, essa possibilidade pode ser desconsiderada.

Em conclusão, encontramos uma alta frequência de alterações da função pulmonar nos pacientes hospitalizados por COVID-19 na avaliação de acompanhamento 45 dias após a alta, especialmente nos que foram submetidos a VM. As principais alterações foram distúrbio restritivo, redução da DL_{CO} , redução da força muscular, redução da DTC6 e dessaturação de oxigênio. Esses achados destacam a importância

da avaliação de acompanhamento dos parâmetros de função pulmonar em longo prazo em sobreviventes de COVID-19 grave.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EVM: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação e revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. CCM e GLLMC: concepção e desenho do estudo; coleta e análise dos dados; redação e revisão crítica do manuscrito quanto a conteúdo intelectual relevante; e aprovação da versão final. ABP: concepção e desenho do estudo; análise estatística e tabelas; e aprovação da versão final. JGFO, BHA, ALTB, ASML, PCF e JRRC: coleta, análise e interpretação dos dados; revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. ASL: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; organização do banco de dados; revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. VMA: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito quanto a conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final; e autora responsável pelo artigo.

REFERÊNCIAS

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- 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>
- Ńamendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30110-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30110-7)
- Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
- Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
- Wong AW, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Vazquez-Lopez S, Milne KM, Ryerson CJ, et al. Predictors of reduced 6-minute walk distance after COVID-19: a cohort study in Mexico. *Pulmonology*. 2021;S2531-0437(21)00080-5. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.004>
- 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>
- Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247-2261. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2247>
- Biehler M, Sese D. Post-intensive care syndrome and COVID-19 - Implications post pandemic. *Cleve Clin J Med*. 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc055. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc055>
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2020 [cited 2021 Mar 1]. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV). [Adobe Acrobat document, 32p.]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>
- Lareau SC, Meek PM, Roos PJ. Development and testing of the modified version of the pulmonary functional status and dyspnea questionnaire (PFSQD-M). *Heart Lung*. 1998;27(3):159-168. [https://doi.org/10.1016/S0147-9563\(98\)90003-6](https://doi.org/10.1016/S0147-9563(98)90003-6)
- 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*. 2019;200(8):e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- Lessa T, Pereira CAC, Soares MR. Reference equations for plethysmographic lung volumes in White adults in Brazil as derived by linear regression. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):e20200359. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200359>
- Guimarães VP, Miranda DM, Reis MAS, Andrade TL, Matos RL, Soares MR, et al. Reference values for the carbon monoxide diffusion (transfer factor) in a Brazilian sample of white race. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180262. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180262>
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447-1478. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150414>
- Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-583. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000500003>
- Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1801214. <https://doi.org/10.1183/13993003.01214-2018>

21. 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.* 1999;32(6):719-727. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
22. van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO, et al. High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):371-374. <https://doi.org/10.1164/rccm.202010-3823LE>
23. Smet J, Stylemans D, Hanon S, Ilsen B, Verbanck S, Vanderhelst E. Clinical status and lung function 10 weeks after severe SARS-CoV-2 infection. *Respir Med.* 2021;176:106276. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106276>
24. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003690. <https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020>
25. 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. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>
26. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
27. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series [published correction appears in *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):312]. *Lancet.* 2020;396(10247):320-332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
28. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1293-1304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011802>
29. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax.* 2021;76(4):402-404. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216308>
30. Nusair S. Abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001832. <https://doi.org/10.1183/13993003.01832-2020>
31. Kenyon CC, Hill DA, Henrickson SE, Bryant-Stephens TC, Zorc JJ. Initial effects of the COVID-19 pandemic on pediatric asthma emergency department utilization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2774-2776.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.045>
32. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AM, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):30-37. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100005>
33. Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, Cosma P, Fugagnoli A, Rossi G, et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J.* 2021;2004015. <https://doi.org/10.1183/13993003.04015-2020>
34. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J; European Academy of Rehabilitation Medicine. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med.* 2020;52(4):jrm00044. <https://doi.org/10.2340/16501977-2677>
35. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms?. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):750-752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8)
36. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol.* 2015;41(2):110-123. <https://doi.org/10.1590/S1806-3713201500004474>
37. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID [published correction appears in *Nat Med.* 2021 Jun;27(6):1116]. *Nat Med.* 2021;27(4):626-631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
38. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>