



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE DESPORTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

MABEL DIESEL

**EFEITOS DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO MULTICOMPONENTE
EM PARÂMETROS DA COMPOSIÇÃO CORPORAL, ÂNGULO DE FASE E
QUALIDADE MUSCULAR EM SOBREVIVENTES DA COVID-19: UM RECORTE
DO *COvid-19 and REhabilitation Study (CORE-Study)***

Florianópolis
2024

Mabel Diesel

**EFEITOS DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO MULTICOMPONENTE
EM PARÂMETROS DA COMPOSIÇÃO CORPORAL, ÂNGULO DE FASE E
QUALIDADE MUSCULAR EM SOBREVIVENTES DA COVID-19: UM RECORTE
DO *COvid-19 and REhabilitation Study (CORE-Study)***

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Educação Física.

Área de concentração: Atividade física e Saúde
Orientador(a): Prof. Dr. Rodrigo Sudatti Delevatti

Florianópolis

2024

Diesel, Mabel

Efeitos de um programa de treinamento físico multicomponente em parâmetros da composição corporal, ângulo de fase e qualidade muscular em sobreviventes da COVID-19: um recorte do COvid-19 and REhabilitation Study (CORE-Study) / Mabel Diesel ; orientador, Rodrigo Sudatti Delevatti, 2024.

122 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Desportos, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Educação Física. 2. Exercício Físico. 3. COVID-19. 4. Composição corporal. 5. Reabilitação. I. Delevatti, Rodrigo Sudatti. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.

Mabel Diesel

EFEITOS DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO
MULTICOMPONENTE EM PARÂMETROS DA COMPOSIÇÃO CORPORAL,
ÂNGULO DE FASE E QUALIDADE MUSCULAR EM SOBREVIVENTES DA COVID-
19: UM RECORTE DO *COvid-19 and REhabilitation Study (CORE-Study)*

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 01 de março de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Cíntia de la Rocha Freitas, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Fernanda Hansen, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Mariana Ferreira de Souza, Dr.(a)
Universidade Federal do Vale do São Francisco

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Educação Física.

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof. Dr. Rodrigo Sudatti Delevatti
Orientador

Florianópolis, 2024.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos de que de alguma forma contribuíram na minha jornada até hoje, pois, são parte dessa conquista. Porém, como não caberia nessas poucas linhas, algumas pessoas especiais, nesse momento, merecem ser recordadas.

Luis Antônio Medina Del Gatto, obrigada por aceitar esse desafio, por deixar tua terra, tua gente, teus costumes, em busca de um desejo de crescimento profissional da tua parceira. Sem ti, nada disso seria possível, ou teria sido muito mais difícil.

Obrigada minha “migue” querida Gabriela Fischer por ser uma grande incentivadora acadêmica, que me deu aquele “empurrãozinho” inicial em toda essa jornada.

Obrigada ao meu orientador Rodrigo Sudatti Delevatti, por acreditar no meu potencial, abrir-me as portas do GPEC, orientar-me com maestria e humanidade, e tentar sempre deixar esse caminho o mais leve possível.

Agradeço também a todos meus companheiros do GPEC, de alguma forma, vocês contribuíram para o meu crescimento nesses dois anos. Dentre todos esses companheiros, não posso deixar de mencionar a incansável professora Cíntia de La Rocha Freitas, que sempre com um afago, com um sorriso na boca e especialmente no olhar, está sempre disposta a tudo e para todos. Professora Aline Gerage, também um muito obrigada pela confiança e ensinamentos, por deixar sob meus cuidados a “família PROCOR”. E como esquecer de vocês, queridos “procordianos”, que nos altos de seus “alguns” anos, seguem dispostos, “firmes e fortes”, buscando viver de maneira mais saudável: “Muito obrigada por existirem! Vocês são um ensinamento de vida!”

Agradeço também aos alunos do curso de educação física que por mim foram orientados e que me ensinaram a orientar: “Obrigada Felipe Delgado Duarte, Vanessa de Mattos Martini e Carlinhos Augusto de Sousa!”

E, por fim, mas nada menos importante, agradeço à minha família. Seu Valdir e Dona Naira, que lá em 2001 fizeram um grande esforço para me enviar para a Universidade Federal de Santa Maria, onde tudo isso começou. Sem esse primeiro tijolo, nada disso teria acontecido! E ao restante da família, que de longe na maioria das vezes, sempre torceu pelo meu sucesso: “Muito obrigada!”

E agora, finalizando de verdade, agradeço ao Brasil, me deu a possibilidade de estudar de maneira gratuita e com qualidade, o que é um grande privilégio: “Obrigada UFSM e UFSC, obrigada a todos os meus professores, obrigada a todos os meus colegas!”. Da mesma forma, o apoio financeiro do programa de bolsas de estudo de pós-graduação de Santa Catarina (UNIEDU), mantido pelo fundo de apoio à manutenção e ao desenvolvimento da educação superior (FUMDES) foi fundamental para a obtenção desse título acadêmico.

RESUMO

Alterações de composição corporal, como a obesidade e a sarcopenia, ou baixos valores de ângulo de fase, estão associadas com um mal prognóstico da COVID-19, bem como podem ser consequências da doença, já que pode desencadear um quadro inflamatório persistente após a fase aguda da infecção, propiciando uma resistência anabólica e um possível acúmulo de gordura subcutânea e visceral. Uma das formas mais eficazes para reabilitação e melhora dos parâmetros da composição corporal é a prática de exercício físico, especialmente o aeróbio e o de força. Porém, poucos ensaios clínicos foram realizados nesse cenário, e as informações até o momento advêm de estudos com menor rigor metodológico, como estudos observacionais ou sem grupo controle. Portanto, este trabalho teve como objetivo analisar o efeito de 24 semanas de um programa de treinamento físico multicomponente sobre a composição corporal, ângulo de fase e qualidade muscular em sobreviventes da COVID-19. O estudo caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, controlado, de superioridade, unicêntrico, conduzido em paralelo, com cegamento de avaliadores dos desfechos e aninhado a um projeto maior chamado *Covid-19 and Rehabilitation Study (CORE-Study)*, que foi realizado na Universidade Federal de Santa Catarina. Os participantes, selecionados de modo não probabilístico, e que desenvolveram quadros severos à crônicos na fase aguda da doença, foram divididos em dois grupos: treinamento multicomponente (GI) e grupo controle (GC), que recebeu orientações sobre a prática de atividade física. A intervenção foi composta por duas fases, objetivando primeiramente progressão de volume (fase 1), e posteriormente de intensidade (fase 2). A composição corporal foi avaliada através da densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia e o ângulo de fase calculado a partir dos valores brutos de resistência e reatância obtidos por bioimpedância. A qualidade muscular foi avaliada através da razão entre a força isométrica máxima de membros superiores e inferiores e suas respectivas massas magras. A análise dos dados foi realizada por intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP), através da utilização de equações de estimativa generalizada, adotando-se o post-hoc de Bonferroni. Adicionalmente, o tamanho de efeito (TE) entre grupos foi calculado. Quarenta participantes (18 mulheres, $52,25 \pm 13,00$ anos) foram randomizados em GI (n=21) e GC (n=19). A análise ITT não evidenciou nenhuma alteração nos parâmetros analisados. A análise PP identificou que o GC apresentou aumento no IMC ($0,58 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,018$; TE: $-0,15$), na massa gorda ($1,46 \text{ kg}$; $p = 0,004$; TE: $-0,22$) e na quantidade de gordura visceral ($68,81 \text{ g}$; $p = 0,036$; TE: $-0,32$). Para a variável percentual de gordura, o GI apresentou redução ($-0,53\%$; $p = 0,030$; TE: $-0,16$). Portanto, podemos concluir que o programa de treinamento multicomponente, aqui proposto, não foi superior às orientações de atividade física, com o objetivo de gerar modificações de parâmetros de composição corporal, ângulo de fase e qualidade muscular em sobreviventes da COVID-19. Porém, parece que nos participantes que cumpriram um mínimo de 70% das sessões propostas, existe um pequeno efeito no que tange aspectos de proteção em relação ao aumento da gordura corporal, especialmente a gordura visceral.

Palavras-chave: COVID-19; treinamento multicomponente; composição corporal; qualidade muscular; reabilitação física.

ABSTRACT

Changes in body composition, such as obesity and sarcopenia, or low phase angle values, are associated with a poor prognosis of COVID-19, and may be consequences of the disease, as it can trigger a persistent inflammatory condition after the phase acute infection, providing anabolic resistance and a possible accumulation of subcutaneous and visceral fat. One of the most effective ways to rehabilitate and improve body composition parameters is physical exercise, especially aerobic and strength training. However, few clinical trials have been carried out in this scenario, and the information to date comes from studies with less methodological rigor, such as observational studies or studies without a control group. Therefore, this work aims to analyze the effect of 24 weeks of a multicomponent physical training program on body composition, phase angle and muscle quality in COVID-19 survivors. The study is characterized as a randomized, controlled, superiority, single-center clinical trial, conducted in parallel, with blinding of outcome assessors and nested within a larger project called Covid-19 and Rehabilitation Study (CORE-Study), which was carried out at Federal University of Santa Catarina. The participants, selected in a non-probabilistic way, and who developed severe to critical conditions in the acute phase of the disease, were divided into two groups: multicomponent training (IG) and control group (CG), which received guidance on the practice of physical activity. The intervention consisted of two phases, aiming first at volume progression (phase 1), and subsequently at intensity (phase 2). Body composition was assessed using whole-body dual-energy X-ray absorptiometry scan and the phase angle was calculated from the raw values of resistance and reactance obtained by bioimpedance. Muscle quality was assessed through the ratio between the maximum isometric strength of the upper and lower limbs and their respective lean mass. Data analysis was carried out by intention to treat (ITT) and by per protocol (PP), by generalized estimating equations, adopting the Bonferroni post-hoc. Additionally, the effect size (ES) between groups was calculated. Forty participants (18 women, 52.25 ± 13.00 years) were randomized into IG (n=21) and CG (n=19). The ITT analysis did not show any changes in the analyzed parameters. The PP analysis identified that the CG showed an increase in BMI (0.58 kg/m^2 ; $p = 0.018$; ES: -0.15), in fat mass (1.46 kg ; $p = 0.004$; ES: -0.22) and the amount of visceral fat (68.81 g ; $p = 0.036$; ES: -0.32). For the fat percentage variable, the IG showed a reduction (-0.53% ; $p = 0.030$; ES: -0.16). Therefore, we can conclude that the multicomponent training program proposed here was not superior to physical activity guidelines, with the aim of generating changes in body composition parameters, phase angle and muscle quality in COVID-19 survivors. However, it appears that in participants who completed a minimum of 70% of the proposed sessions, there is a small effect in terms of protective aspects in relation to the increase in body fat, especially visceral fat.

Keywords: COVID-19; multicomponent training; body composition; muscle quality; physical rehabilitation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo.....	56
--------------------------------------	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estrutura temporal da intervenção (Programa de Reabilitação – CORE-Study).....	46
Quadro 2 - Estruturação das sessões de treinamento ao longo do Programa de Reabilitação (CORE-Study).	47

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Caracterização dos Participantes (n=40).....	57
Tabela 2 - Dados antropométricos, de composição corporal e ângulo de fase nos momentos pré e pós-intervenção (n=40).....	58
Tabela 3 - Qualidade muscular nos momentos pré e pós-intervenção (n=17).....	61

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBJETIVOS	18
1.1.1	Objetivo geral	18
1.1.2	Objetivos específicos	18
1.2	HIPÓTESES.....	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	COMPOSIÇÃO CORPORAL E A INFECÇÃO POR COVID-19.....	20
2.2	ÂNGULO DE FASE E A INFECÇÃO POR COVID-19	23
2.3	COMPOSIÇÃO CORPORAL, FUNÇÃO MUSCULAR E A CONDIÇÃO PÓS-COVID-19.....	25
2.4	EXERCÍCIO FÍSICO, COMPOSIÇÃO CORPORAL, FUNÇÃO MUSCULAR E A CONDIÇÃO PÓS-COVID-19	29
3	MÉTODOS	33
3.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	33
3.2	PARTICIPANTES.....	33
3.2.1	Recrutamento	33
3.2.2	Cálculo amostral	34
3.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	34
3.3.1	Critérios de inclusão	34
3.3.2	Critérios de exclusão	35
3.4	PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	35
3.5	CLASSIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS	36
3.6	CONTROLE DAS VARIÁVEIS	37
3.7	PROCEDIMENTOS DE COLETA E INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	38
3.7.1	Composição corporal	38
3.7.2	Ângulo de fase	39
3.7.3	Medidas antropométricas	39
3.7.4	Força isométrica máxima de flexão e extensão de joelhos e cotovelos	40
3.8	DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS	40
3.9	TRATAMENTO EXPERIMENTAL.....	41

3.9.1	Randomização e sigilo de alocação	41
3.9.2	Descrição da intervenção e do procedimento controle.....	42
3.9.3	Controle de eventos adversos	50
3.9.4	Monitoramento de segurança dos participantes e cargas de treinamento.....	50
3.9.5	Aderência	51
3.10	ANÁLISE DE DADOS	51
3.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
4	RESULTADOS	54
5	DISCUSSÃO	62
6	CONCLUSÃO	68
	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	78
	APÊNDICE B - ANAMNESE COMPLEMENTAR À TRIAGEM MÉDICA ..	81
	APÊNDICE C – FICHA DE CONTROLE DE EVENTOS ADVERSOS – GRUPO INTERVENÇÃO	87
	APÊNDICE D - FICHA DE CONTROLE DE EVENTOS ADVERSOS – GRUPO CONTROLE	89
	APÊNDICE E – ARTIGO REFERENTE AOS EFEITOS DE 12 SEMANAS DO CORE-STUDY NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E QUALIDADE MUSCULAR	92
	APÊNDICE F – ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE DADOS DE INDIVÍDUOS QUE FALTARAM E QUE COMPARECERAM ÀS AVALIAÇÕES DE 24 SEMANAS DO CORE-STUDY	119
	ANEXO A - ESCALA DE BORG (6 A 20 PONTOS)	120
	ANEXO B - ESCALA DE BORG ADAPTADA (CR10)	121
	ANEXO C - ESCALA DE SENSAÇÃO DE HARDY E REJESKI	122

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 surgiu em Wuhan, China, um novo coronavírus não identificado, que mais tarde receberia o nome de SARS-CoV-2 (Wu; Chen; Chan, 2020). A COVID-19, doença causada por esse novo vírus, tem sua manifestação de várias maneiras: assintomática até casos severos à críticos (WHO, 2022). O grande potencial de transmissibilidade do vírus fez com que um grande número de internações hospitalares ocorresse, especialmente em indivíduos com fatores de risco para a severidade da doença, como ter idade maior que 60 anos e possuir doenças crônicas não transmissíveis: hipertensão, diabetes, doenças respiratórias, cardiovasculares, câncer, dentre outras, incluindo a obesidade (Yang, J. *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; WHO, 2022).

Apesar de a COVID-19 ter como a porta de entrada o sistema respiratório, ela já foi reconhecidamente identificada com uma doença multisistêmica, já que diversos tecidos que possuem expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) passariam a ter alta afinidade com o vírus (Barker-Davies *et al.*, 2020; Piotrowicz *et al.*, 2021; Gan *et al.* 2020; Bourgonje *et al.*, 2020; Pires *et al.*, 2022; Crook *et al.*, 2021). Sendo os receptores da ECA-2 a “conexão” para o SARS-CoV-2, a obesidade poderia ser considerada como um fator de risco independente para a severidade da COVID-19, com o tecido adiposo atuando como um reservatório viral (Aghili *et al.*, 2021), subentendendo-se que o tecido visceral adiposo poderia atuar como um reservatório “mais concentrado” para o vírus, e, portanto, ser um mecanismo que facilita a difusão sistêmica da infecção (Rossi *et al.*, 2022; Bourgonje *et al.*, 2020). Nesse sentido, outras alterações de composição corporal também estão associadas ao mal prognóstico da doença, como maiores quantidades de gordura visceral (Yang, Y. *et al.*, 2020; Chen, L. *et al.*, 2022; Watanabe *et al.* 2020; Brunell *et al.*, 2021), a presença de sarcopenia (Siahaan *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2023), e fatores relacionados a essas alterações, como baixos valores de ângulo de fase (PhA) (Cornejo-Pareja *et al.*, 2021).

O processo inflamatório e a conhecida “tempestade de citocinas” (Ye; Wang; Mao, 2020) desencadeados pela infecção de COVID-19, somados à inatividade física, especialmente em pacientes hospitalizados, cria um quadro extremamente negativo para a composição corporal. Foram evidenciadas perdas de cerca de 30% na espessura muscular do quadríceps em sete dias de ventilação mecânica (De Moura

et al., 2023) ou de 30% na área de secção transversa do reto femoral após 10 dias de admissão em unidade de tratamento intensivo (UTI) (De Andrade-Junior *et al.*, 2021). Adicionalmente, pacientes com sobrepeso/obesidade têm prejuízos ainda mais acentuados, com maiores reduções de massa magra (Gualtieri *et al.*, 2020; Rossi *et al.*, 2021). Em casos mais leves da doença, relatou-se até aumento de massa gorda (Yazdanpanah *et al.*, 2023), indicando que o comportamento do vírus poderia ser diferente de acordo com características de composição corporal do hospedeiro. Adicionalmente, sendo o PhA um indicador de saúde e integridade celular, e associado ao comportamento de marcadores inflamatórios (Tomeleri *et al.*, 2018; Norman *et al.*, 2012), espera-se que o componente inflamatório da doença, somado à perda muscular, cause reduções no seu valor (Welch *et al.* 2020; Cornejo-Pareja *et al.*, 2023; Osuna-Padilla *et al.*, 2022). Portanto, o vírus acaba causando alterações na composição corporal em vários níveis de severidade da doença, e nesse contexto parece que maiores valores de índice de massa corporal (IMC) possam causar maiores prejuízos.

Muitos acometidos pela COVID-19 desenvolvem uma síndrome denominada pela Organização Mundial da Saúde como condição pós-COVID-19 (Soriano *et al.*, 2022). A intolerância ao exercício, causada pela persistente fadiga e dispneia, sintomas muito presentes nessa condição, são causados possivelmente, dentre outros fatores, pelo grande dano muscular causado pela infecção, sendo esse dano composto tanto pela redução da quantidade muscular, bem como da sua função, tanto de maneira sistêmica, como específica na musculatura respiratória (Silva *et al.*, 2022; Hejbøl *et al.*, 2022). Nesse sentido, torna-se primordial recuperar a função e a qualidade muscular, já que os sintomas elencados afetam em grande magnitude a qualidade de vida dos indivíduos. No contexto clínico, levando-se em consideração a importância do estado funcional, a força que pode ser entregue por unidade de massa muscular aparece como um relevante marcador de qualidade muscular (Barbat-Artigas *et al.*, 2012; De Lucena Alves *et al.*, 2023). Adicionalmente, estudos indicam que a COVID-19 pode desencadear um quadro inflamatório persistente, especialmente em pacientes com sobrepeso/obesidade, o que poderia propiciar uma resistência à recuperação da massa magra e acúmulo de gordura subcutânea e visceral (Van Den Borst *et al.*, 2021; Di Filippo *et al.*, 2021a; Lemos *et al.*, 2022; Joris *et al.*, 2021), o que dificultaria ainda mais a recuperação desses indivíduos.

Programas de reabilitação no contexto da COVID-19, após a alta hospitalar, envolvendo exercício ou atividade física, são efetivos para a melhora da capacidade funcional, força muscular, função pulmonar, qualidade de vida e saúde mental, e são seguros de serem aplicados (Rahmati *et al.*, 2023). Anterior revisão publicada, que também traz estudos que demonstraram melhora na força e na área de secção transversa muscular, reforçam essas informações (Ahmadi-Hekmatikar *et al.*, 2022). Apesar do pouco tempo de acompanhamento dos estudos incluídos em ambas as revisões, com períodos de treinamento variando de uma a 12 semanas, os autores concluem que combinar os treinamentos de força e aeróbio (treinamento combinado) parece ser uma maneira viável de recuperar os pacientes acometidos pela COVID-19.

A primeira revisão citada incluiu 27 estudos, pois avaliava qualquer formato de intervenção (treinamento aeróbio, de força, yoga, equilíbrio, respiratório e possíveis combinações) para reabilitação de acometidos pela COVID-19, sendo que dentre todos, quatro eram ECRs, sendo dois estudos pilotos (Rahmati *et al.*, 2023). Já a revisão de Ahmadi-Hekmatikar *et al.* (2022) incluiu somente sete estudos, já que visava avaliar o efeito do treinamento aeróbio e de força na reabilitação, e os desfechos de composição corporal estão presentes somente em um estudo (Nambi *et al.*, 2021). Ambos os autores concluem que as evidências, produzidas até o momento, advém de estudos com menor rigor metodológico, especialmente sem a presença de um grupo controle, dificultando esclarecer se os resultados são oriundos da intervenção ou de um processo natural de recuperação.

Posterior metanálise de Pouliopoulou *et al.* (2023) avaliou a eficácia do treinamento respiratório e intervenções de reabilitação baseadas em exercícios na capacidade funcional e qualidade de vida na condição pós-COVID-19. Foram avaliados 14 ECRs com a presença de um grupo controle, envolvendo tanto pacientes hospitalizados e não hospitalizados, sendo que metade dos estudos utilizou alguma intervenção com exercício. Os autores concluem que os programas de intervenção estão associados a melhorias na capacidade funcional de exercício, dispneia e qualidade de vida, com alta probabilidade de melhora em comparação ao grupo controle, porém existe uma incerteza e imprecisão significativas em relação à probabilidade de ocorrer eventos adversos induzidos pelo exercício. O estudo também indica falhas importantes, como a de que alguns ECRs incluem somente análises por protocolo, o que pode levar a uma superestimação dos resultados e que somente 45%

dos participantes eram mulheres, sendo que um fator de risco para a condição pós-COVID-19 é ser do sexo feminino. Adicionalmente, não foram relatados desfechos de composição corporal na metanálise, já que não era o objetivo.

Os problemas elencados por Pouliopoulou *et al.* (2023) definitivamente aplicam-se aos estudos avaliados pelas revisões realizadas por Rahmati *et al.* (2023) e Ahmadi-Hekmatikar *et al.* (2022). Por exemplo, o único ECR que avaliou desfechos de composição corporal (Nambi *et al.*, 2021) foi realizado somente com homens sarcopênicos e possivelmente as análises foram realizadas desconsiderando dados faltantes.

Como apresentado, os poucos estudos de maior qualidade metodológica (ECR com a presença de um grupo controle) até o momento concentram-se especialmente na reabilitação de parâmetros de capacidade funcional de pacientes acometidos pela COVID-19, sendo a composição corporal um desfecho pouco avaliado, apesar de estar envolvida desde o prognóstico da doença até a condição pós-COVID-19. Adicionalmente, a maioria das evidências que temos até o momento, sendo ECRs que avaliaram a composição corporal, relatam intervenções de até no máximo 16 semanas, e que não demonstraram alterações quando comparados à um grupo controle (Longobardi *et al.*, 2023; Jimeno-Almazán *et al.*, 2022). Portanto, é desconhecido o efeito de programas de intervenção em períodos maiores, o que poderia ser necessário para lograr modificações em parâmetros de composição corporal, já que os estudos até o momento, com períodos menores, não evidenciaram.

Considerando que a composição corporal e parâmetros associados, como o PhA, são altamente afetados pela COVID-19, é imprescindível a investigação de programas de treinamento e seus efeitos sobre tais desfechos. Adicionalmente, metanálises demonstram que, em casos de sarcopenia, o exercício poderia de fato melhorar a função muscular, mas não sua quantidade (Bao *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2021), trazendo assim a importância de investigação da sua capacidade na recuperação da função muscular nesse contexto de uma possível resistência anabólica. Portanto, passa a ser fundamental investigar modelos de reabilitação que possam demonstrar-se efetivos, que sejam reprodutíveis, e que visem devolver aos recuperados, principalmente, a autonomia para as atividades da vida diária.

Como apresentado, atualmente ainda existem poucas evidências no que tange a composição corporal, e que sejam de alta qualidade, como ECRs controlados,

que possam demonstrar os reais efeitos de programas de exercício na reabilitação em acometidos de maneira mais severa pela COVID-19, especialmente em períodos mais longos de intervenção. Portanto, com base no que já foi verificado até o momento, somando-se ao fato de a COVID-19 ser uma doença multisistêmica, poderíamos inferir que o treinamento multicomponente seria uma excelente alternativa para um processo de reabilitação desses indivíduos. Assim, elaborou-se o seguinte problema de pesquisa: quais são os efeitos de um programa de treinamento físico multicomponente de 24 semanas em parâmetros da composição corporal, parâmetros antropométricos, ângulo de fase e de qualidade muscular em sobreviventes da COVID-19?

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Analisar o efeito de 24 semanas de um programa de treinamento físico multicomponente sobre parâmetros antropométricos, de composição corporal, ângulo de fase e qualidade muscular em sobreviventes da COVID-19.

1.1.2 Objetivos Específicos

Identificar os efeitos de um programa de treinamento físico multicomponente em sobreviventes da COVID-19 sobre:

- o índice de massa corporal, a razão cintura/estatura e o perímetro da cintura;
- a quantidade absoluta de massa livre de gordura e massa magra;
- a quantidade absoluta e relativa de gordura corporal e a quantidade de gordura visceral;
- o ângulo de fase;
- indicadores de qualidade muscular total e parciais (força: quantidade muscular).

1.2 HIPÓTESES

H1: Os participantes do programa de treinamento físico apresentarão redução em indicadores antropométricos após a intervenção;

H2: Os participantes do programa de treinamento físico apresentarão aumento na quantidade de massa livre de gordura e massa magra após a intervenção;

H3: Os participantes do programa de treinamento físico apresentarão redução em indicadores de gordura corporal após a intervenção;

H4: Os participantes de programa de treinamento físico apresentarão aumento no ângulo de fase após a intervenção;

H5: Os participantes de programa de treinamento físico apresentarão maiores valores em indicadores de qualidade muscular após a intervenção.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 COMPOSIÇÃO CORPORAL E A INFECÇÃO POR COVID-19

Aspectos da composição corporal demonstram grande influência no comportamento do vírus SARS-CoV-2 em seus hospedeiros. Nesse sentido, a obesidade inicialmente já surgiu como um fator de risco para a severidade da COVID-19. Em um estudo observacional com 213 pacientes infectados pelo vírus, indivíduos que apresentaram sobrepeso e/ou obesidade apresentaram duas vezes maior probabilidade de serem hospitalizados pela COVID-19 (Di Filippo *et al.*, 2021a). Esses dados são corroborados por uma metanálise de 75 estudos que encontrou que a obesidade é um fator que aumenta em mais de 46% as chances de “positivar” para o vírus, aumenta em 113% as chances de hospitalização, de 74% a possibilidade de internação em UTI e finalmente, aumenta em 48% a chance de mortalidade (Popkin *et al.*, 2020). Parece que o IMC elevado possui uma relação direta com o nível de inflamação e progressão da doença, já que sujeitos infectados, com obesidade, e internados em UTI, apresentaram maiores valores de proteína C-reativa (PCR) do que sujeitos com $IMC < 27$ (Rossi *et al.*, 2021). Portanto, a obesidade poderia ser considerada um fator de risco independente para a severidade da COVID-19, com o tecido adiposo atuando como um reservatório viral (Aghili *et al.*, 2021).

Apesar dos estudos citados utilizarem o IMC para avaliar obesidade e associarem essa a um mal prognóstico da COVID-19, uma revisão guarda-chuva de 27 metanálises demonstrou uma baixa qualidade dos estudos (Silva *et al.*, 2023). Cerca de 80% dos estudos avaliados traz informações insuficientes sobre os protocolos adotados (somente sete estudos reportam um protocolo registrado), e falham na investigação e discussão sobre o impacto do risco de viés dos estudos primários. Além disso, mais da metade dos estudos não realizou avaliação ou discussão da heterogeneidade apresentada nas metanálises, bem como uma descrição detalhada dos estudos incluídos, dentre outros problemas. Adicionalmente, conforme os autores, a certeza da evidência é muito baixa, já que a maioria das metanálises não demonstrou um grande efeito (87,5%) e não realizou uma análise dose-resposta (79,2%), enquanto apenas um estudo descreveu detalhadamente os fatores de confusão ajustados para análise. Dessa forma, os autores concluem que

existe uma possível associação entre obesidade e mortalidade no contexto da COVID-19, porém sua verdadeira magnitude é desconhecida devido à falta de evidências de alta qualidade.

Por outro lado, Favre *et al.* (2021) sugerem que um melhor preditor seria a gordura visceral, o que de fato é corroborado por outros estudos que demonstram maior severidade da COVID-19 em indivíduos com maior gordura visceral (Yang, y. *et al.*, 2020; Chen, I. *et al.*, 2022; Watanabe *et al.* 2020; Brunell *et al.*, 2021). Além da gordura visceral estar correlacionada com inúmeras desordens cardiometabólicas (Blüher, 2020), que em si já são fatores de risco para a severidade da COVID-19, uma possível explicação também seria a maior expressão de ECA-2 nesse tecido, em comparação com a gordura subcutânea, em indivíduos com obesidade (Zhang *et al.*, 2018; Favre *et al.*, 2021). Como os receptores da ECA-2 são a porta de entrada para o vírus SARS-CoV-2, o tecido visceral adiposo poderia atuar como um reservatório “mais concentrado” para o vírus, além de potencializar a inflamação sistêmica, impulsionando a progressão da doença através do agravamento da cascata de reações hiper inflamatórias (Rossi *et al.*, 2022; Bourgonje *et al.*, 2020).

Além dos fatores acima mencionados, outras alterações da composição corporal poderiam vir a ser fatores de risco para um mal prognóstico da COVID-19, especialmente em casos de internação hospitalar. A sarcopenia, que é uma condição definida por declínios na função e/ou na quantidade de massa muscular (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019), anteriormente ao surgimento do vírus SARS-CoV-2, já havia sido associada a maiores tempos de internação hospitalar, complicações em períodos pós-operatórios e mortalidade por causas gerais, por uma revisão de Welch e colaboradores (2018). No contexto da COVID-19, as mesmas informações se repetem, já que a sarcopenia, em outra revisão, emergiu como um preditor de mal prognóstico para a doença, incluindo internações hospitalares prolongadas, mortalidade, internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica invasiva e maus resultados de reabilitação (Wang *et al.*, 2023), o que vai ao encontro de anterior metanálise, que já havia evidenciado que a sarcopenia aumentaria as chances em 99% de maior severidade da doença e de 96 % para mortalidade por COVID-19 (Siahaan *et al.*, 2022).

As revisões anteriormente mencionadas (Wang *et al.*, 2023; Siahaan *et al.*, 2022) utilizaram-se de vários instrumentos para a avaliação da sarcopenia: índices de

massa muscular (de quantidade e de qualidade), força de preensão manual e questionário. Dentre os vários indicadores, parece que a qualidade muscular (analisada através da densidade muscular, que pode ser determinada pela quantidade de gordura intramuscular presente), avaliada por cortes de tomografia computadorizada, e a força de preensão manual, seriam fatores mais relevantes para o prognóstico da doença do que a quantidade muscular (Pinto *et al.*, 2022). Essa maior associação vai ao encontro da ideia de que a qualidade muscular, que também pode ser caracterizada como uma razão entre a força muscular e massa muscular esquelética ou volume muscular, esteja ganhando importância no contexto da sarcopenia (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019).

Como demonstrado até agora, alterações negativas de parâmetros da composição corporal afetam diretamente o percurso da doença, porém, além de serem indicadores de mau prognóstico, maiores quantidades de gordura corporal e visceral e menores quantidades de massa magra parecem também ser possíveis consequências da COVID-19.

Durante a fase aguda da doença, um acompanhamento de 441 pacientes com sobrepeso e dieta para controle de peso verificou que pacientes que desenvolveram COVID-19 leve a moderada, em comparação a sujeitos que não foram infectados, apresentaram um aumento de percentual de gordura ocasionado por um aumento de massa gorda total (Yazdanpanah *et al.*, 2023). Ambos os grupos apresentaram redução de peso conforme esperado, porém com comportamentos diferentes, já que indivíduos que não foram contaminados pela doença tiveram uma redução de percentual de gordura e gordura total. Adicionalmente, foram verificadas alterações no que se refere a um aumento na resistência à insulina, o que indica que o vírus poderia causar alterações metabólicas que influenciariam na composição corporal. Avaliando 213 pacientes infectados que necessitaram ou não de internação hospitalar (somente 3% necessitaram UTI e 70% apresentavam sobrepeso/obesidade), evidenciou-se uma redução de peso de cerca de 8% em 61 indivíduos, afetando mais os que foram hospitalizados, e os que possuíam maiores níveis de inflamação sistêmica (PCR), porém, o tempo médio de duração da doença foi o único preditor, em ambos os casos, para a redução de peso (Di Filippo *et al.*, 2021a).

Com a doença apresentando maior severidade, verificou-se que 20 dias de UTI causaram reduções de cerca de 9% no percentual de gordura entre sujeitos com

obesidade e com percentual de gordura “normal”, porém somente sujeitos com obesidade apresentaram perda de massa magra, verificada através da área de secção transversa do músculo eretor da espinha, o que indica que alterações metabólicas distintas ocorrem em sujeitos de maior IMC, possivelmente por apresentarem um estado inflamatório sistêmico prévio (Gualtieri *et al.*, 2020). Nesse sentido, Rossi *et al.* (2021) verificaram maiores níveis de creatinofosfoquinase (CK) em pacientes com obesidade e em UTI após cinco dias de internação, em comparação à indivíduos com IMC < 27, possivelmente indicando maiores danos musculares, e esses mesmos pacientes possuíam cinco vezes maior chance de vir à óbito. Portanto, o ambiente inflamatório encontrado parece propiciar um maior dano muscular em pacientes com maior IMC, o que poderia levar a um quadro de sarcopenia aguda nessa população.

A sarcopenia aguda, que é definida por declínios abruptos na massa muscular após um evento estressor (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019), foi evidenciada por De Moura *et al.* (2023), ao acompanhar por sete dias pacientes internados com ventilação mecânica e encontrar reduções de espessura muscular variando de 10% até mais de 30% em todas as regiões do corpo, indicando um quadro grave dessa condição. Da mesma forma, também foi verificado que após admissão em tratamento intensivo, em apenas 10 dias, houve uma redução média de 30,1% na área de secção transversa do reto femoral e de 22,3% na força de preensão manual em 32 pacientes, sendo que oito não necessitaram de ventilação mecânica (De Andrade-Junior *et al.*, 2021). Já Paneroni *et al.* (2021) identificaram no momento da alta hospitalar uma redução de força de 86% para o quadríceps e de 73% para o bíceps, com uma média de 20,7 dias de internação, porém somente 5% dos pacientes necessitaram ventilação mecânica. Portanto, parece que tanto o tempo de internação, bem como a necessidade de procedimento extremos, como a utilização de ventilação mecânica, atuam de maneira extremamente negativa no sistema musculoesquelético.

2.2 ÂNGULO DE FASE E A INFECÇÃO POR COVID-19

Um parâmetro associado à composição corporal é o PhA, já que é um indicador que fornece informações sobre o estado de hidratação, massa celular corporal e integridade celular, portanto, sugerido como um indicador da saúde celular, em que valores mais elevados refletem maior celularidade, integridade da membrana celular

e melhor função celular (Heymsfield *et al.*, 2015; Norman *et al.*, 2012). O PhA pode ser avaliado a partir da relação entre a resistência e a reatância, parâmetros medidos pela bioimpedância elétrica, os quais fornecem informações da condutividade que reflete a tensão através de soluções iônicas (resistência) e o atraso no fluxo de corrente medido como uma mudança de fase, refletindo propriedades dielétricas, isto é, capacitância, de membranas celulares e interfaces de tecidos (reatância) (Norman *et al.*, 2012).

Em indivíduos saudáveis que não apresentam desequilíbrio de fluidos, espera-se encontrar valores entre 5º e 7º, porém estas condições são frequentemente violadas em pacientes doentes e hospitalizados, uma vez que a hidratação perturbada ou a distribuição alterada de água extra e intracelular estão frequentemente presentes, com valores abaixo de 4º indicando proporção desequilibrada entre células e fluidos (Norman *et al.*, 2012; Cornejo-Pareja *et al.*, 2023). Nesse sentido, recente revisão sistemática com metanálise, apesar da heterogeneidade dos estudos, conclui que o PhA seria um bom indicador para prognóstico de mortalidade e complicações em sujeitos hospitalizados pela COVID-19, já que o marcador teria a capacidade de indicar um grande edema, causado por uma grande inflamação, e baixo conteúdo de massa celular, possivelmente relacionado a um quadro de desnutrição e sarcopenia (Cornejo-Pareja *et al.*, 2023). Em trabalho anterior, os mesmos autores encontraram que um $\text{PhA} < 3,95^\circ$, no momento da admissão, poderia prever mortalidade em pacientes internados por COVID-19 (Cornejo-Pareja *et al.*, 2021), o que é um valor expressivamente baixo se comparado à valores preditores de mortalidade em outras situações clínicas como câncer, HIV ou doença renal ou cardíaca (GARLINI *et al.*, 2018), e em comparação à valores considerados normais em sujeitos saudáveis.

Da mesma forma que os aspectos da composição corporal, indicadores de mal prognóstico, foram influenciados pelo percurso da doença, valores de PhA também podem ser afetados. Como o PhA pode ser um indicador associado ao comportamento de marcadores inflamatórios (Tomeleri *et al.*, 2018), espera-se que o componente inflamatório causador de grande edema, somado à perda muscular poderia causar reduções no PhA (Welch *et al.* 2020; Cornejo-Pareja *et al.*, 2023; Osuna-Padilla *et al.*, 2022). Porém, poucos estudos mostram o comportamento do PhA durante a infecção por COVID-19. Após três dias de hospitalização por COVID-19, 12 pacientes com quadro moderado em auxílio de oxigênio, que na internação

apresentavam valores de PhA de 5,6°, tiveram uma redução média de 0,6°, todavia, no momento da alta hospitalar, os valores já estavam próximos aos valores iniciais (Kellnar *et al.*, 2021). Papaemmanouil *et al.*, (2023) investigaram o PhA sete dias após internação e não encontraram reduções significativas em 102 pacientes, sendo a mediana dos valores no primeiro dia de 6,1° e no sétimo dia de 5,95°. Ambos os estudos avaliaram sujeitos com valores “normais” de PhA iniciais, o que poderia explicar a falta de resultados expressivos, somando-se ao fato de que a maioria dos pacientes dos dois estudos não apresentaram complicações mais severas. Por outro lado, ao avaliar indivíduos que necessitaram de ventilação mecânica, valores de PhA no momento da extubação se mostraram menores, chegando a 4,0° para sujeitos com disfagia (Reyes-Torres *et al.*, 2021).

2.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL, FUNÇÃO MUSCULAR E A CONDIÇÃO PÓS-COVID-19

A Organização Mundial da Saúde desenvolveu uma definição de consenso para a síndrome pós-COVID-19 ou COVID longa, que se refere a uma condição que ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente três meses após o aparecimento da doença e que duram pelo menos dois meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo, podendo ter um impacto direto na funcionalidade do indivíduo (Soriano *et al.*, 2022). Fatores de risco para a desenvolvimento da condição pós-COVID-19 foram identificados, como gravidade da doença, sexo feminino, idade, histórico de tabagismo, obesidade e comorbidades subjacentes como diabetes e não vacinação prévia (Tsampasian *et al.*, 2023). Adicionalmente, estudos mostram que o sintoma mais presente na condição pós-COVID-19, tanto em populações hospitalizadas como não hospitalizadas é a fadiga, com alta prevalência em até dois anos após a infecção, mostrando-se o sintoma mais persistente (Fernández-De-Las-Peñas *et al.*, 2022; Alkodaymi *et al.* 2022; Zeng *et al.* 2023; Yang *et al.*, 2022), e que essa poderia ter como uma das causas o dano muscular causado durante a infecção (Silva *et al.*, 2022; Hejbøl *et al.*, 2022; Gil *et al.*, 2023).

Nesse contexto, Lemos *et al.* (2022) avaliaram indivíduos com sobrepeso/obesidade que necessitaram ou não de internação hospitalar e foi

verificado um maior percentual de gordura e massa gorda total em sujeitos que necessitaram hospitalização (sem internação em UTI), em comparação aos indivíduos não hospitalizados, porém sem informar qual o tempo pós alta foi realizado o estudo. Adicionalmente, três meses após a alta hospitalar, verificou-se um reganho de peso, buscando o retorno à valores pré-infecção por COVID-19, e um aumento de gordura visceral, inferida pelo aumento da circunferência abdominal, especialmente em indivíduos com sobrepeso e obesidade (Di Filippo *et al.*, 2021b). Verificou-se também, no mesmo período, que 19% de pacientes com sobrepeso apresentaram índice de massa livre de gordura (massa livre de gordura/estatura²) abaixo dos limites normais, independente do grau de severidade da doença (Van Den Borst *et al.*, 2021).

Já em períodos maiores, um estudo que acompanhou 14 sujeitos com obesidade, que necessitaram de ventilação mecânica, apontou um aumento no IMC, percentual de gordura e redução no percentual de massa magra em um seguimento de três a seis meses após a alta hospitalar (Joris *et al.*, 2021). Por outro lado, avaliando 208 pacientes com sobrepeso e com graves comprometimentos pulmonares, nos mesmos períodos, verificou-se redução de IMC, de gordura (visceral, subcutânea e total) e área muscular através de tomografia computadorizada da região peitoral (Besutti *et al.*, 2022). Portanto, poder-se-ia esperar, que essa recuperação do peso teria uma maior predominância de aumento de massa gorda do que de massa magra no pós - COVID-19, especialmente em sujeitos com obesidade, provavelmente devido a um estado inflamatório crônico criado pela infecção, que propicia o catabolismo em pacientes com a condição pós-COVID-19 (Montes-Ibarra *et al.*, 2022). Entretanto, o comportamento poderia ser diferente em sujeitos com menor IMC, o que vai ao encontro dos fatores de risco para COVID longa anteriormente citados.

Por outro lado, estudos que avaliaram indivíduos após um ano da infecção por COVID-19 trazem novas informações com relação à parâmetros antropométricos e de composição corporal. Recente estudo observacional, comparando pacientes que apresentaram quadros leve, moderado (hospitalizados) ou crítico (internados em UTI) da COVID-19, verificou que após um ano da infecção, ocorreu um aumento do IMC superando os valores do momento da admissão hospitalar em 80% de 15 indivíduos internados em UTI, sendo esse aumento mais frequente em pacientes que não passaram por um processo de reabilitação (Peball *et al.*, 2024). Curiosamente, os valores de IMC um ano após eram de 27.8 ± 3.4 kg/m², caracterizando-os como

indivíduos com sobrepeso, porém 87% e 60% desses pacientes apresentaram, respectivamente, valores de gordura corporal e gordura visceral aumentados, e não apresentavam prejuízos maiores em indicadores de massa muscular. O PhA também foi mensurado, apresentando valores em torno de 5,5^o, independente do grau de acometimento da COVID-19. Perli *et al.* (2023) também avaliaram os mesmos parâmetros, em indivíduos com sobrepeso e obesidade que apresentaram os mesmos níveis de acometimento da COVID-19, e encontraram maiores valores de massa gorda em indivíduos que apresentaram quadros críticos da doença em comparação aos que apresentaram casos leves. Interessantemente, no passar de um ano, não se verificou um aumento substancial de gordura corporal, independente do grau de acometimento da COVID-19, provavelmente por já encontrarem-se aumentados, porém houve um aumento de indicadores de massa magra somente nos pacientes internados em UTI, indicando um processo natural de recuperação do possível dano muscular causado durante a internação. Apesar da recuperação muscular, 62% desses pacientes criticamente afetados apresentavam fadiga.

Fadiga, fraqueza muscular e intolerância ao exercício fazem parte de sintomas que poderiam ser causados também pelo grande dano muscular causado pela infecção (Silva *et al.*, 2022; Hejbøl *et al.*, 2022). Gil *et al.* (2022) verificaram que pacientes com alto dano muscular (18% de redução na área de secção transversa do vasto lateral) durante a hospitalização, ainda não haviam recuperado a massa muscular e força de preensão manual seis meses após a alta, e que a prevalência de fadiga nesses pacientes era de 76%, sendo que somente 12,5% dos pacientes necessitaram cuidados intensivos. Avaliando pacientes com COVID longa, que não foram hospitalizados e desenvolveram quadro leve a moderado da doença, cerca de 10 meses após o aparecimento do primeiro sintoma, encontrou-se uma redução de força de preensão manual e extensores de joelho, comparando com participantes controle, e que esse desfecho foi mediado pela redução de massa muscular apendicular, somado à que 96% apresentavam fadiga (Ramírez-Vélez *et al.*, 2023).

A intolerância ao exercício físico, que poderia ser causada principalmente por dispneia persistente e fadiga (Silva *et al.*, 2022), juntamente com a fraqueza muscular, são fenômenos complexos, com interação entre fatores físicos e psicológicos, e atualmente não se sabe quais são os possíveis mecanismos que podem explicar esses sintomas (Soares *et al.*, 2022). Porém, especula-se que hipóxia, desnutrição e

medicações possam desempenhar um papel menor, e outros fatores como inflamação sistêmica de baixo grau, inatividade física, carga viral persistente e possivelmente genótipos específicos (como aumento do conteúdo de proteína ECA do músculo esquelético em mulheres) pode desempenhar papéis importantes (Soares *et al.* 2022; Perez-Valera *et al.* 2021).

Um outro fator que poderia aumentar o risco para o desenvolvimento de sequelas musculoesqueléticas na COVID longa é a idade (Silva *et al.*, 2022). Um estudo verificou uma prevalência média de 19,5% de sarcopenia em sobreviventes da COVID, em um período médio de três meses após a detecção da infecção, e concluiu que ter acima de 65 anos, passar por tempos maiores de hospitalização e a severidade da doença, aumentariam essas prevalências (Martone *et al.*, 2022). Adicionalmente, o autor destaca que o dano muscular poderia ser um dos fatores causadores da síndrome pós-COVID-19, já que os indivíduos com sarcopenia apresentaram muito mais fadiga e dispneia que os que não apresentam sarcopenia. Resultados muito semelhantes também foram encontrados em outros estudos de acompanhamento após alta hospitalar (González-Islas *et al.*, 2022; Levy *et al.*, 2022).

Nessa mesma lógica, Chan *et al.* (2018), que acompanharam pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante um ano após alta hospitalar, verificaram que nesse período não houve aumento da massa magra, o que sugere um efeito duradouro que inibe a síntese de massa muscular após uma doença aguda grave. Rooney, Webster e Paul (2020) em uma revisão sistemática sobre os efeitos causados pela SARS-CoV, em 2003, na aptidão física, indicam que a recuperação física poderia levar de um a dois anos após a infecção. Welch *et al.* (2018) sugeriram que períodos de sarcopenia aguda poderiam aumentar o risco de desenvolver a sarcopenia de maneira crônica (quando a duração do processo é maior que seis meses), o que vai ao encontro do que é visto na literatura com relação aos longos períodos de permanência de sintomas pós-COVID, especialmente a fadiga.

Como visto até o momento, espera-se que sobreviventes da COVID-19 apresentem alterações negativas em parâmetros da composição corporal, e que possivelmente apresentem uma inflamação crônica persistente, que poderia ser uma consequência dessa infecção, fazendo com que alterações metabólicas causem dificuldades no processo de reabilitação. Ao analisar as alterações que ocorrem, rapidamente poderíamos correlacionar elas com um estado atual de fragilidade ou

pré-fragilidade na maioria dos sobreviventes, e nesse sentido, o exercício físico mostra-se eficaz em reduzir ou reverter esse quadro (Taylor *et al.*, 2023).

2.4 EXERCÍCIO FÍSICO, COMPOSIÇÃO CORPORAL, FUNÇÃO MUSCULAR E A CONDIÇÃO PÓS-COVID-19

O treinamento combinado demonstrou ter um grande potencial na melhora da massa e função muscular na sarcopenia crônica em idosos (Iolascon *et al.*, 2014), quadro que, como evidenciado até agora, poderia se desenvolver como consequência da COVID-19. Nesse sentido, um estudo observacional acompanhando 34 indivíduos (58% deles com sarcopenia), que aderiram a um programa multidisciplinar 28 dias de reabilitação (continha treinamento combinado e controle nutricional) imediatamente após alta hospitalar, verificou melhoras na massa muscular apendicular tanto em pacientes com sarcopenia como sem, porém o PhA e força de preensão manual somente apresentaram melhoras nos pacientes sarcopênicos, destacando-se os baixos valores encontrados de PhA (em torno de 3,7^º), para ambos os grupos, mesmo após a reabilitação (Gobbi *et al.*, 2021). Levy *et al.* (2022) realizaram um acompanhamento três e seis meses após alta hospitalar em sobreviventes da COVID-19, e evidenciaram que um programa de reabilitação foi capaz de reduzir a prevalência da sarcopenia de 16% para 4%, com melhoras na massa muscular apendicular e força de preensão manual e que os valores de massa corporal aos seis meses eram próximos aos encontrados no momento da admissão hospitalar, porém não mencionam qual foi o protocolo utilizado.

Ainda no contexto da sarcopenia, Nambi *et al.*, (2021) conduziram um ensaio clínico randomizado (ECR) que visava comparar duas diferentes intensidades de treinamento aeróbio em um programa de treinamento combinado de oito semanas em homens com sarcopenia pós-COVID-19. Todos os participantes realizaram o mesmo treinamento de força, e somente o treinamento aeróbio diferia na intensidade, e foram avaliados na linha de base, nas semanas quatro e oito, e seis meses após o final da intervenção. O reporte dos resultados do estudo é confuso, já que a tabela de resultados mostra somente a diferença entre grupos para a força de preensão manual na semana oito e nos seis meses após a intervenção, a favor do grupo de treinamento aeróbio de baixa intensidade, porém no momento de reportar os resultados os autores

citam: “A análise intragrupo mostra que ambos os grupos apresentaram melhora significativa em todas as variáveis, independentemente da intensidade do exercício”. Por outro lado, na discussão os autores mencionam: “Ao mesmo tempo, a quantidade muscular não apresentou diferença estatística no treinamento aeróbio de baixa e alta intensidade”. Portanto, é duvidoso se ocorreram melhoras em ambos os grupos no que tange a massa muscular, inclusive em um período de seguimento de seis meses pós-intervenção, apesar de que na revisão de Ahmadi-Hekmatikar *et al.* (2023) os autores reportam um aumento da área de secção transversa para ambos os grupos.

Adicionalmente, com relação ao estudo de Nambi *et al.* (2021), a falta de um grupo controle não nos permite concluir se o programa de treinamento combinado com o aeróbio de baixa intensidade foi o responsável pelas melhoras encontradas ou se foi somente a história natural da recuperação da doença, apesar da revisão de Rahmati *et al.* (2023), caracterizar o estudo com um ensaio randomizado controlado. Também não fica claro no estudo se a análise foi feita por intenção de tratar, ou somente com os participantes que se mantiveram no estudo, o que dificulta a compreensão dos resultados. Adicionalmente, a caracterização dos participantes não traz nenhuma informação sobre aspectos clínicos ou sobre o grau de acometimento da COVID-19, tornando-se difícil entender quais eram as características dos participantes, a não ser que eram homens sarcopênicos e que foram recrutados na rede hospitalar.

Já Jimeno-Almazán *et al.* (2022) conduziram um ECR controlado de 8 semanas com indivíduos com COVID longa, em média 33 semanas após o aparecimento dos sintomas, e que não foram hospitalizados e apresentaram uma manifestação leve da doença, aplicando treinamento combinado no grupo intervenção. O grupo controle recebeu recomendações de atividade física de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde para autogestão após a COVID-19. O estudo demonstrou a eficácia da intervenção em melhorar os sintomas de fadiga, porém nos parâmetros de força os resultados foram diversos: o agachamento mostrou superioridade no grupo intervenção, porém com melhoras em ambos os grupos, a força de membros superiores somente no grupo intervenção. Para a força de preensão manual e de quadríceps, e para a composição corporal, não houve resultados significativos. Somente foram analisados participantes que completaram mais de 85% das sessões propostas, o que é um aspecto negativo do estudo, somado

que o mesmo ECR (mesmo protocolo de registro) possui outro relato de resultados de alguns testes de força, porém com outro protocolo de intervenção (Jimeno-Almazán *et al.*, 2023).

Ambos os estudos (Nambi *et al.*, 2021; Jimeno-Almazán *et al.*, 2022), possivelmente demonstram que a passagem do tempo também atuaria na recuperação dos pacientes, através das melhoras encontradas no período de seis meses após a intervenção (Nambi *et al.*, 2021), como nas melhoras encontradas nos parâmetros de força avaliados no grupo controle (Jimeno-Almazán *et al.*, 2022) em pacientes severamente prejudicados, bem como em quadros leves da doença.

Outros dois estudos, sem a presença de um grupo controle ou comparador, avaliaram a composição corporal de pacientes em condição pós-COVID-19 e verificaram melhoras na composição corporal com apenas seis e oito semanas de intervenção, que incluía treinamento combinado, resultando em aumento de massa muscular, redução de gordura abdominal e visceral e melhora no PhA. Ostrowska *et al.*, (2023) avaliaram os efeitos de seis semanas de um programa multidisciplinar (treinamento combinado mais psicoterapia e orientação educacional terapêutica que incluía orientação nutricional). Participaram do estudo 97 pacientes com COVID longa (39% haviam passado por hospitalização), com no máximo 12 meses após o diagnóstico da doença. Ao final da intervenção, os participantes apresentaram aumentos da massa muscular (23,2 para 24,2 kg), PhA (4,8^º para 5,0^º), redução do tecido adiposo abdominal (2,8 para 2,5 kg) e da circunferência da cintura (94 para 93 cm), sem alteração do IMC. Resultados parecidos foram encontrados após oito semanas de um programa de reabilitação não supervisionada multicomponente (treinamento combinado mais trabalho de flexibilidade, mobilidade e yoga), no qual aumentos na massa muscular e reduções de percentual de gordura e na gordura visceral ocorreram, em 20 indivíduos, dois meses após a alta hospitalar (Stavrou *et al.*, 2021). Ambos os estudos utilizaram como componente da intervenção a orientação nutricional e possivelmente analisaram somente os dados de quem completou a intervenção ou possuía todas as avaliações.

Por outro lado, um programa de 16 semanas de treinamento multicomponente semi-supervisionado e domiciliar, fornecido cinco meses após alta hospitalar à pacientes severamente acometidos pela COVID-19, não demonstrou eficácia em parâmetros da composição corporal, apesar de orientações sobre dieta saudável

serem dadas a todos os participantes (Longobardi *et al.*, 2023). adicionalmente, de todos os estudos que envolviam treinamento combinado apresentados até o momento (Nambi *et al.*, 2021; Jimeno-Almazán *et al.*, 2022; Ostrowska *et al.*, 2023; Stavrou *et al.*, 2021), possivelmente nenhum analisou os dados de todos os participantes que iniciaram os estudos ou foram randomizados, o que os difere do último estudo apresentado, que realizou uma análise por intenção de tratar. Curiosamente, quando os autores do último estudo (Longobardi *et al.*, 2023) fazem uma análise por protocolo, utilizando para tal somente os dados de quem participou de todas as avaliações, resultados positivos aparecem a favor do grupo intervenção, apresentando uma maior redução massa gorda (2,76 kg) e circunferência cintura (3 cm) em comparação com o grupo controle.

Apesar dos poucos estudos avaliando o treinamento combinado ou multicomponente na reabilitação do COVID-19, especificamente no que tange a composição corporal, existem evidências na literatura da capacidade desse formato de treinamento na reabilitação funcional e melhora de parâmetros de composição corporal em idosos e indivíduos com obesidade sarcopênica (Carcelén-Fraile *et al.* 2023; Wang H. *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2021; Hsu *et al.*, 2019), populações frágeis (Taylor *et al.*, 2023), em idosos saudáveis e adultos com obesidade (Wu *et al.*, 2023; O'donoghue *et al.*, 2020), bem como melhora de marcadores inflamatórios em sujeitos com obesidade e idosos (Wang S. *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2022). Todas as populações acima mencionadas, por consequência, são as mais predispostas à severidade da COVID-19 (WHO, 2022), e a sofrer com quadros de COVID longa (Tsampasian *et al.*, 2023), portanto, passa a ser fundamental a investigação desse formato de programa de treinamento na reabilitação desses pacientes.

3 MÉTODOS

3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Este estudo caracteriza-se como ensaio clínico randomizado (ECR), controlado, de superioridade, unicêntrico, conduzido em paralelo, com cegamento de avaliadores dos desfechos. O ECR foi composto por dois braços, sendo um braço formado por um grupo de treinamento multicomponente e outro braço por um grupo controle, sem exercício estruturado. O estudo é aninhado ao projeto chamado *Covid-19 and Rehabilitation Study (CORE-Study)*, portanto, tratando de desfechos secundários do mesmo, que foi voltado à reabilitação de sobreviventes da COVID-19 e realizado na Universidade Federal de Santa Catarina entre novembro de 2021 e abril de 2023.

3.2 PARTICIPANTES

3.2.1 Recrutamento

A seleção dos participantes ocorreu de forma não probabilística, por voluntariedade, entre novembro de 2021 e setembro de 2022. Os participantes foram inicialmente recrutados a partir de uma lista de pacientes atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, a qual foi fornecida pela equipe de médicos e fisioterapeutas do Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA). A partir dessa lista, a equipe de pesquisa convidou os possíveis participantes por telefone ou aplicativo de mensagens. A divulgação do estudo também foi realizada através de mídias sociais e televisão, buscando indivíduos que sofreram de quadros severos a críticos da COVID-19.

Todos os pacientes elegíveis interessados em participar do estudo passaram por uma triagem médica, que consistiu em uma avaliação clínica e análise de eletrocardiograma. Uma vez liberados para a prática de exercícios, a equipe de pesquisa agendou uma reunião para a explicação dos procedimentos do estudo, na qual os participantes foram orientados quanto aos objetivos, riscos e procedimentos envolvidos na pesquisa, e assinaram do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(APÊNDICE A). Para aqueles que consentiram em participar, foi aplicada uma anamnese (APÊNDICE B) complementar à triagem médica, contendo informações sociodemográficas (sexo, idade), história clínica relacionada ao período de infecção por COVID-19 (necessidade e tempo de internação em UTI, complicações adquiridas no ambiente hospitalar, necessidade de oxigênio e ventilação) e saúde geral (comorbidades, uso de medicamentos, história de lesões e/ou cirurgias). Além disso, foram coletadas informações sobre o histórico de exercícios do paciente. Posteriormente, foram agendadas as avaliações de linha de base.

3.2.2 Cálculo amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base no desfecho primário do *CORE-Study*: a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. Utilizou-se como referência o estudo de Liu et al. (2020) que mostrou mudanças intragrupo e entre grupos (melhora de 50 m na distância percorrida) após a intervenção em favor do grupo experimental, o que era esperado no *CORE-Study*. O cálculo foi realizado no programa G*POWER 3.1, adotando-se um nível de significância de 0,05, um poder de 80% e um coeficiente de correlação de 0,5. O n resultante foi de 22 participantes em cada grupo. Considerando-se uma possível perda amostral de 30%, o recrutamento objetivou alcançar 30 participantes em cada grupo.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.3.1 Critérios de inclusão

Como os participantes do presente estudo fizeram parte de um estudo maior, os critérios de elegibilidade são os mesmos do *CORE-Study*:

- Ter sido internado na rede hospitalar da Grande Florianópolis para o tratamento da COVID-19, desenvolvendo quadro moderado à grave ou não ter sido internado, porém apresentar quadro de fadiga crônica (escore > 3 em fadiga física pela escala de Chalder).

- Para internados, já ter recebido alta hospitalar ou finalizado a fase aguda da doença a um tempo mínimo de seis semanas;
- Possuir mais de 18 anos;
- Ausência de dispositivos de ventilação mecânica e de traqueostomia;
- Ausência de dispneia grave, de difícil estabilização, no repouso e nas atividades de vida diária;
- Saturação periférica de O₂ (SpO₂) > 90%;
- Eletrocardiograma de repouso (12 derivações) normal;
- Controle das doenças de base (estar em acompanhamento médico);
- Ausência de lesões abertas;
- Capacidade de sentar e levantar sem auxílio;
- Capacidade de manter-se em equilíbrio na posição em pé;
- Nível estável de consciência;
- Ausência de confusão mental.

3.3.2 Critérios de exclusão

- Estar participando em outro programa de exercícios;
- Presença de doenças musculoesqueléticas ou ortopédicas que impossibilitassem a realização dos protocolos de avaliação e treinamento.

3.4 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O presente estudo fez parte de um projeto maior, o *Covid-19 and Rehabilitation Study (CORE-Study)*, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) sob o número de protocolo 49487721.9.0000.0121, e registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) sob o código RBR-10y6jhrs. Todos os participantes do presente estudo foram informados dos objetivos, riscos e procedimentos envolvidos na pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

3.5 CLASSIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS

VARIÁVEIS INDEPENDENTES

- Programa de treinamento físico multicomponente (intervenção);
- Orientações sobre atividade física (controle).

VARIÁVEIS DEPENDENTES (DESFECHOS)

- Índice de Massa Corporal;
- Razão Cintura/Estatura;
- Perímetro da Cintura;
- Quantidade absoluta de massa livre de gordura corporal total;
- Quantidade de massa magra corporal total;
- Quantidade absoluta e relativa de gordura corporal total;
- Quantidade absoluta de massa magra de membros inferiores;
- Quantidade absoluta de massa magra de membros superiores;
- Quantidade de gordura visceral estimada;
- Ângulo de fase;
- Qualidade muscular de membros superiores;
- Qualidade muscular de membros inferiores;
- Qualidade muscular total (apendicular).

VARIÁVEIS DE CONTROLE

- Uniformização do ambiente e instruções durante as avaliações;
- Mesmos avaliadores de desfechos em todos os momentos;
- Cegamento dos avaliadores de desfecho;
- Sexo;
- Manutenção da equipe que aplicou a intervenção.

VARIÁVEIS INTERVENIENTES

- Estado nutricional;
- Fatores motivacionais;
- Fatores genéticos;
- Nível de recuperação pós sessão de exercício;
- Qualidade do sono dos participantes.

VARIÁVEIS MODERADORAS:

- Faixa etária;
- Frequência nas sessões;
- Severidade da doença (necessidade ou não de ventilação mecânica, UTI);
- Tempo de alta hospitalar ou fim da fase aguda de infecção até o início da intervenção;
- Tempo de internação;
- Presença de doenças pré-existentes (diabetes e hipertensão arterial).
- Peso perdido durante a internação (estimado).

3.6 CONTROLE DAS VARIÁVEIS

- A variável sexo foi controlada através da randomização estratificada.
- O cegamento, bem como a manutenção dos mesmos avaliadores em todas as coletas, reduziu a possibilidade de um viés de avaliação.
- As avaliações sempre foram realizadas no mesmo local e com uma orientação padronizada, evitando qualquer tipo de interferência motivacional. Durante as sessões de treinamento, os treinadores foram sempre os mesmos.

3.7 PROCEDIMENTOS DE COLETA E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Abaixo estão descritos, de forma detalhada, os instrumentos que foram utilizados, bem como os procedimentos realizados para as coletas de dados. A avaliação dos desfechos foi realizada nas dependências do Centro de Desportos (CDS) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os avaliadores dos desfechos foram cegados e sempre os mesmos em todas as coletas. Os dados foram coletados inicialmente (antes da randomização), e após 24 semanas de intervenção. As medidas de composição corporal, ângulo de fase e antropometria foram realizadas conjuntamente, em uma mesma ordem e horário do dia.

3.7.1 Composição Corporal

As medidas de composição corporal foram realizadas sempre pela manhã, com pelo menos quatro horas de jejum. Todos os participantes foram orientados a não praticar exercícios físicos no dia anterior à coleta de dados e a abster-se de bebidas alcoólicas, cafeinadas e outras diuréticas nas 48 horas anteriores ao teste e não estar em período menstrual no caso das mulheres. Os participantes também foram instruídos a usar roupas de ginástica, sem zíperes ou metais, estar descalços, sem brincos ou anéis ou qualquer tipo de metal e urinar 30 minutos antes da avaliação. Além disso, foi solicitado aos participantes informar o uso de marcapasso cardíaco ou prótese óssea, uso de diurético ou medicamento relacionado ao cálcio. Após a conclusão das avaliações, todos receberam um lanche, que consistiu em um pacote de biscoitos altamente nutritivos (25 g) e uma banana.

A composição corporal foi avaliada através da densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA), Hologic®, modelo Discovery WI Fan-beam – S/N 81593 (Hologic, Inc., Bedford, Massachusetts, EUA). O aparelho foi calibrado antes das análises e utilizado seguindo as recomendações do fabricante. A avaliação foi feita no modo automático e de corpo inteiro.

Dentre as informações obtidas sobre composição corporal através do DXA, foram utilizadas, para o presente trabalho, as seguintes:

- Quantidade absoluta de massa livre de gordura corporal total;
- Quantidade absoluta de massa magra corporal total;

- Quantidade absoluta e relativa de gordura corporal total;
- Quantidade absoluta de massa magra de membros inferiores;
- Quantidade absoluta de massa magra de membros superiores;
- Quantidade absoluta de gordura visceral estimada.

3.7.2 Ângulo de Fase

A medida do PhA foi avaliada a partir da utilização de Bioimpedância, modelo InBody® 720 multifrequencial (Biospace, Los Angeles, EUA), com oito eletrodos, medindo resistência em cinco frequências (1, 50, 250, 500 e 1000 kHz) e reatância em três (5, 50 e 250 kHz). Para estimativa do PhA foram utilizados os valores brutos da bioimpedância: a resistência (R) e a reatância (Xc). A técnica forneceu os dados de impedância (Z) e Xc na frequência de 50 kHz, e a partir destes, o valor R foi calculado pela soma proporcional do corpo, em que os membros superiores representaram 40% do corpo total R, o tronco representou 10% e os membros inferiores representaram 50%. Desta forma, o PhA, expresso em graus (°), foi calculado através da equação: $PhA = \text{Arco tangente} (Xc / R) * (180 / \pi)$ (Norman *et al.*, 2012). O aparelho foi calibrado e utilizado de acordo com as recomendações do fabricante.

3.7.3 Medidas Antropométricas

A massa corporal foi aferida pelo aparelho de bioimpedância anteriormente mencionado e a estatura foi medida com estadiômetro (Alturaexata®, precisão de 1 mm) com o participante permanecendo em inspiração máxima, de costas e com a haste posicionada sobre a cabeça. Ambos os dados foram utilizados para determinar o IMC pela fórmula massa corporal (kg)/ estatura(m²).

Para a medida da circunferência da cintura, utilizou-se fita métrica flexível e inelástica (Cescorf®, com precisão de 1 mm), realizando-se somente uma mensuração no menor perímetro visualmente identificado pelo avaliador, entre a crista ilíaca e a última costela. Com as medidas de cintura e estatura determinou-se a Razão Cintura-Estatura (RCE) pela fórmula cintura (cm)/estatura (cm).

3.7.4 Força isométrica máxima de flexão e extensão de joelhos e cotovelos

A força isométrica dos grupos musculares flexores e extensores de joelho e cotovelo foi avaliada por um dinamômetro manual da marca microFET2 HHD (*Hoggan Health Industries, Salt Lake City, Utah*), também no período da manhã.

Para a avaliação de extensores e flexores de cotovelo o participante posicionou-se em decúbito dorsal sobre uma maca. Já para a avaliação da força de extensores e flexores do joelho o participante permaneceu na posição sentada, na qual não houve contato dos pés com o solo. Foram registrados os valores de cinco segundos de contração isométrica máxima, em quilograma-força (Kgf) em um ângulo de 90° nas respectivas articulações. Os grupos musculares foram avaliados bilateralmente, de maneira alternada e com intervalos de um minuto de repouso entre cada tentativa. O maior valor de três tentativas foi registrado.

Para determinar o ângulo de posição de 90° das articulações do cotovelo, joelho e quadril, foi utilizado um goniômetro universal com duas hastes de 20 cm de comprimento e um fulcro com precisão de medição de dois graus (*Trident Gon-pvc*).

3.8 DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS

A) Qualidade Muscular

- Conceitual: É a força muscular ou potência que pode ser entregue por unidade de massa muscular (Barbat-Artigas *et al.*, 2012).
- Operacional: É o valor resultante entre a divisão da força muscular isométrica gerada por um segmento corporal (força isométrica de flexores + força isométrica de extensores) e a quantidade de massa magra absoluta desse mesmo segmento corporal.

B) Ângulo de Fase (PhA)

- Conceitual: Marcador que expressa tanto a quantidade quanto a qualidade dos tecidos moles, bem como o nível de hidratação intra e extracelular (Norman *et al.*, 2012).
- Operacional: Valor resultante da equação: $PhA = \text{Arco tangente} (Xc / R) * (180 / \pi)$ expresso em graus (°).

C) Força isométrica máxima

- Conceitual: Força realizada contra cargas insuperáveis, ou seja, que não se observa qualquer tipo de movimento, apesar de existir contração muscular (Badillo; Ayestarán, 2002).
- Operacional: Força de contração isométrica em um ângulo de 90° dos grupos musculares avaliados por um dinamômetro manual e expressa em Kgf.

D) Massa livre de gordura

- Operacional: Valor estimado por DXA composto pela soma de massa magra e conteúdo mineral ósseo.

E) Massa Magra

- Operacional: Valor estimado por DXA composto pela soma de massa muscular esquelética e massa de gordura intramuscular e considerado uma abordagem prática para estimar a massa muscular esquelética (McCarthy *et al.*, 2023; Kim *et al.*, 2004).

F) Treinamento Multicomponente

- Conceitual: É um programa de treinamento caracterizado pela combinação vários tipos de treinamento, como treinamento aeróbio, treinamento de força, treinamento de equilíbrio, treinamento de flexibilidade, treinamento de coordenação (Bouaziz *et al.*, 2016).
- Operacional: Programa de treinamento aplicado durante a primeira fase intervenção de 24 semanas.

3.9 TRATAMENTO EXPERIMENTAL

3.9.1 Randomização e Sigilo de Alocação

Todos os participantes considerados elegíveis para o estudo foram alocados randomicamente, em dois grupos, após a realização das avaliações iniciais. O

presente estudo contou com dois braços, sendo um grupo que realizou sessões de treinamento multicomponente, e outro grupo que foi considerado controle.

A lista de alocação foi ocultada de todos os avaliadores dos desfechos. A randomização foi estratificada por sexo e realizada em blocos de quatro a seis participantes, com relação 1:1 em cada bloco. O processo de randomização foi realizado no software on-line www.randomizer.org por pesquisador não envolvido nos demais procedimentos experimentais do estudo. Após randomização, outro pesquisador recebeu as informações sobre em qual grupo cada sujeito foi alocado e esse por sua vez entrou em contato com o participante para informar-lhe o resultado.

3.9.2 Descrição da Intervenção e do Procedimento Controle

Após randomização dos participantes, aqueles pacientes alocados no grupo controle (GC) receberam recomendações sobre atividade física e comportamento sedentário. Para isso, dois capítulos do Guia de Atividade Física para a População Brasileira (2021) foram fornecidos e explicados aos pacientes: “Compreendendo a Atividade Física” e outro capítulo processual “Atividade Física para Adultos” ou “Atividade Física para Idosos”, dependendo da faixa etária dos participantes. Para tal, foi agendada uma reunião individual com cada paciente do grupo controle, que teve duração média de uma hora, na qual um dos coordenadores do *CORE-Study* explicou detalhadamente os capítulos correspondentes ao participante, bem como sanou possíveis dúvidas com relação ao conteúdo dos capítulos. Os encontros foram realizados nas dependências do Centro de Reabilitação do CDS da UFSC. Já os participantes alocados no grupo intervenção (GI) participaram de um programa de treinamento multicomponente e combinado, dividido em duas fases de 12 semanas. Os GI e GC não tiveram contato entre si ao longo da intervenção, sendo a contaminação entre grupos controlada.

Durante a primeira fase, a intervenção foi composta por duas sessões semanais de treinamento multicomponente. A semana número 12 foi dedicada às reavaliações e atividades regenerativas, com a nova fase de treinamento iniciando-se na semana de número 13. A segunda fase foi composta por três sessões semanais de treinamento combinado. O desenho da intervenção está representado no quadro 1.

A primeira semana da intervenção um foi dedicada à familiarização dos participantes, sendo as dez semanas restantes divididas em dois mesociclos, nos quais o foco foi a progressão em volume de treinamento. Já a fase dois, dividida em três mesociclos de 4 semanas cada, teve como foco principal o aumento da intensidade do treinamento. Após a finalização das 24 semanas, as avaliações finais foram realizadas o mais próximo possível do final da intervenção.

Na primeira fase, as sessões de treinamento foram realizadas no Centro de Reabilitação do CDS da UFSC, com duração aproximada de 60 minutos, divididos da seguinte maneira e sequência: cinco minutos de aquecimento articular, dez minutos de treinamento de equilíbrio, 25 minutos de treinamento aeróbio, 15 minutos de treinamento de força e cinco minutos de alongamento. A ordem das partes principais (aeróbio e força) foi alternada ao longo das sessões, como fator motivacional, e para não priorizar um dos componentes, tendo em vista o efeito de interferência que esses tipos de treinamento podem exercer entre si.

Após as 12 semanas iniciais, o treinamento de força passou a ser realizado na sala de musculação do CDS e o treinamento de equilíbrio foi retirado do programa, caracterizando assim, a segunda fase como um programa de treinamento combinado. O tempo total de sessão manteve-se o mesmo, já que o treinamento de força passou a ser em um ambiente separado ao do treinamento aeróbio, o que fez com que os participantes necessitassem se deslocar de uma sala a outra.

Com relação ao acompanhamento das sessões, elas foram realizadas em grupos de no máximo seis participantes por horário, na qual, durante a sua realização, houve a supervisão de um professor do CDS (um dos coordenadores do projeto), e as orientações diretas ao participante foram realizadas por um mestrando e dois estudantes de educação física, especificamente selecionados para atuar no *CORE-Study*, visando dessa forma, manter a relação de no máximo dois alunos por treinador. A equipe completa de treinadores foi composta por três estudantes de mestrado e três estudantes de bacharelado em Educação Física. Todas as sessões eram previamente agendadas pelos participantes e foram realizadas nos turnos matutino e vespertino, tendo um mínimo de 48 horas de intervalo entre elas.

A seguir, os componentes das sessões de treinamento são descritos mais detalhadamente:

AQUECIMENTO ARTICULAR

O aquecimento articular envolveu movimentos articulares básicos para as articulações dos tornozelos, joelhos, quadril, coluna, ombros e cotovelos. Os movimentos foram realizados de maneira lenta e de acordo com as limitações dos participantes.

TREINAMENTO DE EQUILÍBRIO

O equilíbrio foi trabalhado sempre de forma dinâmica, em atividades similares às da vida diária. O grau de complexidade progrediu do simples ao complexo, objetivando a confiança e autonomia dos pacientes em realizarem atividades da vida diária, como levantar-se de uma cadeira e realizar diferentes tipos de deslocamento, geralmente curtos e com mudanças de direção. Alguma mudança na configuração dos exercícios foi realizada todas as semanas, objetivando o aumento da complexidade dos exercícios.

TREINAMENTO AERÓBIO

O treinamento aeróbio teve sua intensidade prescrita pela percepção subjetiva de esforço (escala de Borg – de 6 a 20 pontos) (ANEXO A), com monitoramento concomitante da frequência cardíaca. Durante o primeiro bloco, ou seja, primeiras 11 semanas, a prescrição foi de maneira intervalada, com as relações estímulo:recuperação prescritas de maneira individualizada, e as recuperações realizadas de maneira passiva. Na transição do primeiro para o segundo mesociclo, ainda no primeiro bloco, objetivou-se aumentar tanto a densidade (pela redução do intervalo e/ou aumento da duração dos estímulos) quanto a duração total de estímulo por sessão.

Já a partir da 13ª semana de treinamento, o aeróbio contínuo em intensidade moderada foi inserido no primeiro mesociclo e um treinamento intervalando estímulos moderados e fortes foi realizado nos dois mesociclos subsequentes.

TREINAMENTO DE FORÇA

Nas primeiras 11 semanas o treinamento de força foi realizado utilizando-se prioritariamente o peso corporal e borrachas elásticas. A estrutura das sessões foi dada por séries de 10 a 15 repetições, em velocidade habitual e percepção de carga moderada, com intervalos de um minuto entre as séries. A progressão entre os dois mesociclos iniciais se deu pelo incremento de número de séries.

A partir da 13ª semana, as séries foram prescritas por faixas de repetições máximas, na sala de musculação, sendo a carga redimensionada sempre que os pacientes conseguissem realizar todas as séries no limite superior da faixa de repetições em duas sessões consecutivas, sem grande esforço. O volume de treinamento reduziu no decorrer dos mesociclos, enquanto a intensidade aumentou, conforme se pode verificar no quadro 2. Em ambos os blocos, os exercícios foram realizados de forma alternada por segmento.

ALONGAMENTO

Alongamentos foram realizados de maneira estática, como última etapa das sessões, visando alongar de forma relaxante (antes do limiar de dor muscular) os principais grupos musculares trabalhados nas sessões. Uma série de 20 segundos em 10 a 12 posturas de alongamento foi realizada.

Um modelo esquemático com o detalhamento do programa de reabilitação pode ser visualizado no quadro 2.

Quadro 1 - Estrutura temporal da intervenção (Programa de Reabilitação – CORE-Study).

MACROCICLO																									
FASE 1 Semanas												FASE 2 Semanas													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
Familiarização	Mesociclo 1					Mesociclo 2						Reavaliações	Mesociclo 3				Mesociclo 4				Mesociclo 5				
Centro de reabilitação												Centro de reabilitação e sala de musculação													
2 SESSÕES SEMANAIS												3 SESSÕES SEMANAIS													

Quadro 2 - Estruturação das sessões de treinamento ao longo do Programa de Reabilitação (CORE-Study).

Semanas	Estrutura (Tipo-componente, volume, intensidade, progressão)
1	Familiarização ao modelo de treinamento (foco na aprendizagem dos movimentos e na percepção de esforço)
2 a 6	<p>Equilíbrio – 3 exercícios realizados em três séries de 10-30 segundos, com evolução no tempo (10 para 30 segundos) e complexidade (etapas). Equilíbrio unipodal – apoio unipodal, equilíbrio transitando de dorsiflexão para plantarflexão, levantando-se de uma cadeira e caminhando em linha reta. As etapas são: 1 – Apoio de ambas as mãos (cadeira/instrutor/parede); 2 – Assistência unilateral (cadeira/instrutor/parede); 3 – Sem assistência; 4 – De olhos fechados.</p> <p>Aeróbio (caminhada em esteira rolante) – total: 25 min acumulando 15 min de estímulo em intensidade leve a moderado (PSE: 12 – 13) intercalados com 9 a 10 min de recuperação passiva. Duração dos blocos e das recuperações foram individualizadas conforme condição física dos participantes em dois níveis: 5 repetições de caminhada de 3 minutos com intervalos passivos de 2 minutos ou 3 repetições de caminhada de 5 minutos com intervalos passivos de 3 minutos.</p> <p>Força (peso corporal e elástico) – Sentar e levantar, remada com elástico, subir e descer <i>step</i>, supino com elástico e flexão plantar (2 séries de 10 a 15 repetições em PSE 12/13, intervalo de 1 min).</p>

7 a 11	<p>Equilíbrio – 3 exercícios realizados em três séries de 10-30 segundos, com evolução no tempo (10 para 30 segundos) e complexidade (etapas). Equilíbrio unipodal – apoio unipodal, equilíbrio transitando de dorsiflexão para plantarflexão, levantando-se de uma cadeira e caminhando em linha reta. As etapas são: 1 – Apoio de ambas as mãos (cadeira/instrutor/parede); 2 – Assistência unilateral (cadeira/instrutor/parede); 3 – Sem assistência; 4 – De olhos fechados.</p> <p>Aeróbio (caminhada e/ou corrida em esteira rolante*) – total: 25 min (20 min de estímulo em intensidade leve a moderada (PSE: 12-13) intercalados com 5 min de recuperação passiva). Duração dos blocos e das recuperações foram individualizadas conforme condição física dos participantes em dois níveis: 5 blocos de 4 minutos de caminhada com intervalos passivos de 2 minutos ou 4 blocos de 5 minutos de caminhada com intervalos passivos de 2 minutos.</p> <p>Força (peso corporal e elástico) – Sentar e levantar, remada com elástico, subir e descer <i>step</i>, supino com elástico e flexão plantar (3 séries de 10 a 15 repetições em PSE 12/13, intervalo de 1 min).</p>
12	Reavaliações

13 a 16	<p>Aeróbio (caminhada e/ou corrida em esteira rolante*) – Treinamento contínuo – 25 min em intensidade leve a moderada (PSE: 12 a 13).</p> <p>Força (máquinas e pesos livres) – Leg Press horizontal, remada sentada, cadeira flexora de joelho, voador vertical, flexão plantar na barra guiada (3 séries de 12 a 15 RM, intervalo de 1 min)</p>
17 a 20	<p>Aeróbio (caminhada e/ou corrida em esteira rolante *) – Treinamento intervalado – 5 blocos de 5 min (1 min em PSE 15 com 4 min em PSE 12 a 13).</p> <p>Força (máquinas e pesos livres) – Leg Press horizontal, remada sentada, cadeira flexora de joelho, voador vertical, flexão plantar na barra guiada (3 séries de 10 a 12 RM, intervalo de 1 min)</p>
21 a 24	<p>Aeróbio (caminhada e/ou corrida em esteira rolante *) – Treinamento intervalado – 6 blocos de 4 min (1 min em PSE 15 com 3 min em PSE 12-13).</p> <p>Força (máquinas e pesos livres) – Leg Press horizontal, remada sentada, cadeira flexora de joelho, voador vertical, flexão plantar na barra guiada (3 séries de 8 a 10 RM, intervalo de 1 min)</p>

PSE: percepção subjetiva de esforço; RM: repetições máximas.

* Opção a ser discutida com os participantes e dependente da condição clínica dos pacientes

3.9.3 Controle de Eventos Adversos

Todos os participantes do grupo intervenção responderam semanalmente, após uma das sessões de treinamento, a um formulário padronizado (APÊNDICE C), com o intuito de coletar informações sobre eventos adversos, referente aos últimos sete dias. O formulário foi composto por questões sobre o bem-estar geral do paciente, bem como sintomas, dores e outros eventos adversos associados ou não à prática de exercícios físicos, visando também esclarecer se possivelmente estes eventos poderiam ou não estar associados ao exercício físico.

Já os participantes do grupo controle responderam a um formulário semelhante (APÊNDICE D), através de videochamada realizada por um dos treinadores (mestrando), a cada seis semanas. Adicionalmente, controlou-se alguma possível co-intervenção (participação em algum programa de exercício físico) do GC através desse formulário.

3.9.4 Monitoramento de Segurança dos Participantes e Cargas de Treinamento

Como variáveis de segurança, foram adotadas a mensuração da saturação periférica de O₂ (SpO₂), a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial e a glicemia capilar. A SpO₂, assim como a FC, foi mensurada antes, durante e após todas as sessões de exercício, por oximetria de dedo (HC261 Multilaser) e frequencímetro (Polar Unite BLK S-L GEN), respectivamente.

A pressão arterial foi medida antes de todas as sessões de exercício, usando equipamentos automáticos (OMRON, modelo HEM-7113, Brasil). Por segurança, pacientes que apresentaram valores iguais ou superiores de pressão arterial de 160 mmHg para pressão arterial sistólica e/ou 105 mmHg para pressão arterial diastólica não iniciaram a sessão de exercícios (Barroso *et al.*, 2020).

As coletas de glicemia capilar foram realizadas primariamente por segurança, em pacientes com diabetes, adotando-se valores de segurança entre 90 e 250 mg/dL (SBD, 2019). Estas coletas foram realizadas por meio de uma punção digital com lancetas descartáveis (*Accu-Check Safe-T-Pro Uno*, Roche, Portugal), utilizando para

análise um glicosímetro clínico (*Accu-CheckPerforma*, Roche, Portugal) que avalia a concentração da glicose sanguínea do momento da coleta em aproximadamente cinco segundos.

A carga interna de cada sessão de treinamento foi quantificada através da PSE, utilizando a escala adaptada de Foster e colaboradores (2001) (ANEXO B) para estimar a intensidade após cada sessão de exercício. Para tal mensuração, foi questionado, individualmente, como foi a intensidade percebida da sessão de treinamento. Além da PSE, a FC foi registrada durante e após a seção aeróbica do treinamento, sendo outro parâmetro de carga interna e importante para segurança hemodinâmica.

Adicionalmente, a resposta afetiva ao exercício foi avaliada após as sessões de treinamento através da escala de sensação de Hardy e Rejeski (1989) (ANEXO C). Os participantes responderam à seguinte questão: “Quão agradável foi para você realizar esta sessão de exercícios?”.

3.9.5 Aderência

O programa de treinamento contou com uma ampla gama de horários disponíveis para a realização da intervenção, visando aumentar a adesão. Através de aplicativo de mensagens e chamadas telefônicas, foram enviados lembretes e avisos para todos os participantes do GI. Quando um participante apresentasse duas ou mais faltas, entrava-se em contato com o mesmo procurando conhecer o motivo da falta e oferecendo assistência, caso necessário.

3.10 ANÁLISE DE DADOS

Os dados de composição corporal e antropometria apresentados no presente estudo foram utilizados de maneira bruta, ou seja, não necessitaram de nenhum tratamento ou transformação, exceto para os valores de massa livre de gordura e massa magra (total e dos segmentos), que foram transformados de gramas para quilogramas através de planilha Excel®.

Os dados utilizados para o cálculo do PhA foram os valores brutos da bioimpedância (a resistência e a reatância), porém o seu cálculo, de acordo com a fórmula anteriormente descrita, foi realizado através de planilha Excel®. A qualidade muscular também foi calculada através de planilha Excel®:

- **Qualidade muscular de membros inferiores** – foram somados todos os valores brutos obtidos nos testes de força isométrica de membros inferiores (flexores de joelho direito e esquerdo + extensores de joelho direito e esquerdo) e essa soma foi dividida pela soma das massas magras de membros inferiores direito e esquerdo.
- **Qualidade muscular de membros superiores** – foram somados todos os valores brutos obtidos nos testes de força isométrica de membros superiores (flexores de cotovelo direito e esquerdo + extensores de cotovelo direito e esquerdo) e essa soma foi dividida pela soma das massas magras de membros superiores direito e esquerdo.
- **Qualidade muscular total** – foram somados todos os valores brutos obtidos nos testes de força isométrica de membros superiores e inferiores (conforme anteriormente descrito), e essa soma foi dividida pela massa magra apendicular, ou seja, a soma da massa magra de membros superiores (lado direito + lado esquerdo) e membros inferiores (lado direito + lado esquerdo).

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade e homogeneidade dos dados de caracterização da amostra foram avaliadas por meio dos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. As variáveis caracterizadas como normais são apresentadas pela média e desvio padrão, já as não normais por mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas de caracterização são descritas por frequência absoluta (n amostral) e relativa (%) e foram comparadas através do teste exato de *Fisher*. Para as variáveis contínuas, a

comparação foi realizada através do teste *t de Student* ou através do teste U de *Mann-Whitney*.

A análise dos desfechos foi realizada por equações de estimativa generalizada (GEE), adotando-se o post-hoc de Bonferroni. Os resultados foram analisados de duas maneiras: por intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP). Para a análise ITT, todos os dados disponíveis de todos os pacientes foram usados, adotando-se a abordagem de estimativa de máxima verossimilhança para calcular dados ausentes no modelo GEE. Na análise PP, foram incluídos os pacientes que completaram ao menos 70% das sessões propostas no GI, e no GC foram incluídos todos os participantes que realizaram as duas avaliações (pré e pós-intervenção). Os tamanhos de efeito (TE) foram calculados a partir da diferença média entre grupos de alterações entre o pré e pós-intervenção ($\Delta GI - \Delta GC$), dividida pelo desvio padrão pré-intervenção agrupado, conforme descrito em Morris (2008), sendo considerados valores pequenos ($0,20 \leq d < 0,50$), médios ($0,50 \leq d < 0,80$) e grandes ($d \geq 0,80$). O índice de significância adotado foi de 0,05. O tratamento estatístico dos dados foi realizado no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 29.0.1.0.

4 RESULTADOS

Durante o período de recrutamento, um total de 89 participantes se voluntariaram para participar do CORE-*Study*. Destes, 49 não atenderam aos critérios de inclusão ou recusaram-se a participar do estudo após a primeira reunião, na qual foram devidamente informados dos objetivos e procedimentos. Assim, foram randomizados 40 participantes, sendo 21 no GI e 19 no GC. Durante o acompanhamento do estudo, três participantes desistiram da intervenção por indisponibilidade de tempo ou por falta de condições para chegar até a UFSC, e oito participantes do GC não compareceram às avaliações de 24 semanas por motivos pessoais (Figura 1).

O objetivo do estudo, inicialmente, foi recrutar 60 participantes, porém esse número não pode ser atingido pelos seguintes motivos: finalizou-se o prazo de tempo viável para execução do projeto (indisponibilidade futura de laboratórios, avaliadores, treinadores considerando-se o tempo de intervenção) e a entrada de novos participantes saturou-se, já que o projeto continuou a ser divulgado, porém o fluxo de entrada tornou-se lento. Dessa forma, optou-se por finalizar o recrutamento no momento que se atingiu o número de participantes necessários de acordo com o cálculo amostral.

A média geral de aderência dos participantes do GI foi de 60,91% (1,5 sessões por semana), sendo que na primeira fase a média foi de 72,47% (1,4 sessões por semana) e na segunda fase foi de 53,45% (1,6 sessões por semana). Nove indivíduos não atingiram a frequência mínima de 70% para análise PP. A média de aderência dos participantes do GI que atingiram >70% de frequência às sessões e foram incluídos na análise PP foi de 82,38%, ou 2,1 sessões por semana (1,6 na primeira fase e 2,4 na segunda fase).

Não houve eventos adversos graves relacionados à intervenção durante as 24 semanas de treinamento, somente alguns pacientes relataram desconfortos respiratório, muscular ou articular, os quais, poderiam ser em parte relacionados ao estudo. Houve um evento adverso grave em um participante, classificado como infarto agudo do miocárdio (não fatal), porém não associado à intervenção.

A amostra pode ser considerada semelhante entre os grupos quanto aos dados sociodemográficos, presença de doenças crônicas, tipos e tempo de internação (quando aplicável), e sintomas. De modo geral, dos 40 participantes (21 homens e 19 mulheres), 31 (77,5%) foram internados na fase aguda da doença, sendo que 26 (65,0%) em unidade de tratamento intensivo e 21 (52,50%) necessitaram de ventilação mecânica. O sintoma mais presente, tanto na fase aguda da doença, como na fase pós, foi a fadiga, sendo relatada por 75% dos participantes em ambos os momentos (Tabela 1).

Os resultados referentes aos parâmetros antropométricos, de composição corporal e de PhA nos momentos pré e pós-intervenção são apresentados na Tabela 2. Na análise ITT não foram identificadas alterações significativas para nenhum dos desfechos analisados (todos $p > 0,05$).

A análise PP identificou que o GC, durante o período de 24 semanas, apresentou aumento no IMC ($0,58 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,018$), na massa gorda ($1,46 \text{ kg}$; $p = 0,004$) e na quantidade de gordura visceral ($68,81 \text{ g}$; $p = 0,036$). Para a variável percentual de gordura, o GI apresentou redução ($-0,53\%$; $p = 0,030$). Ambos os grupos apresentaram aumentos na massa magra de membros inferiores e superiores na análise de PP (Tabela 2), bem como nos indicadores de qualidade muscular (Tabela 3).

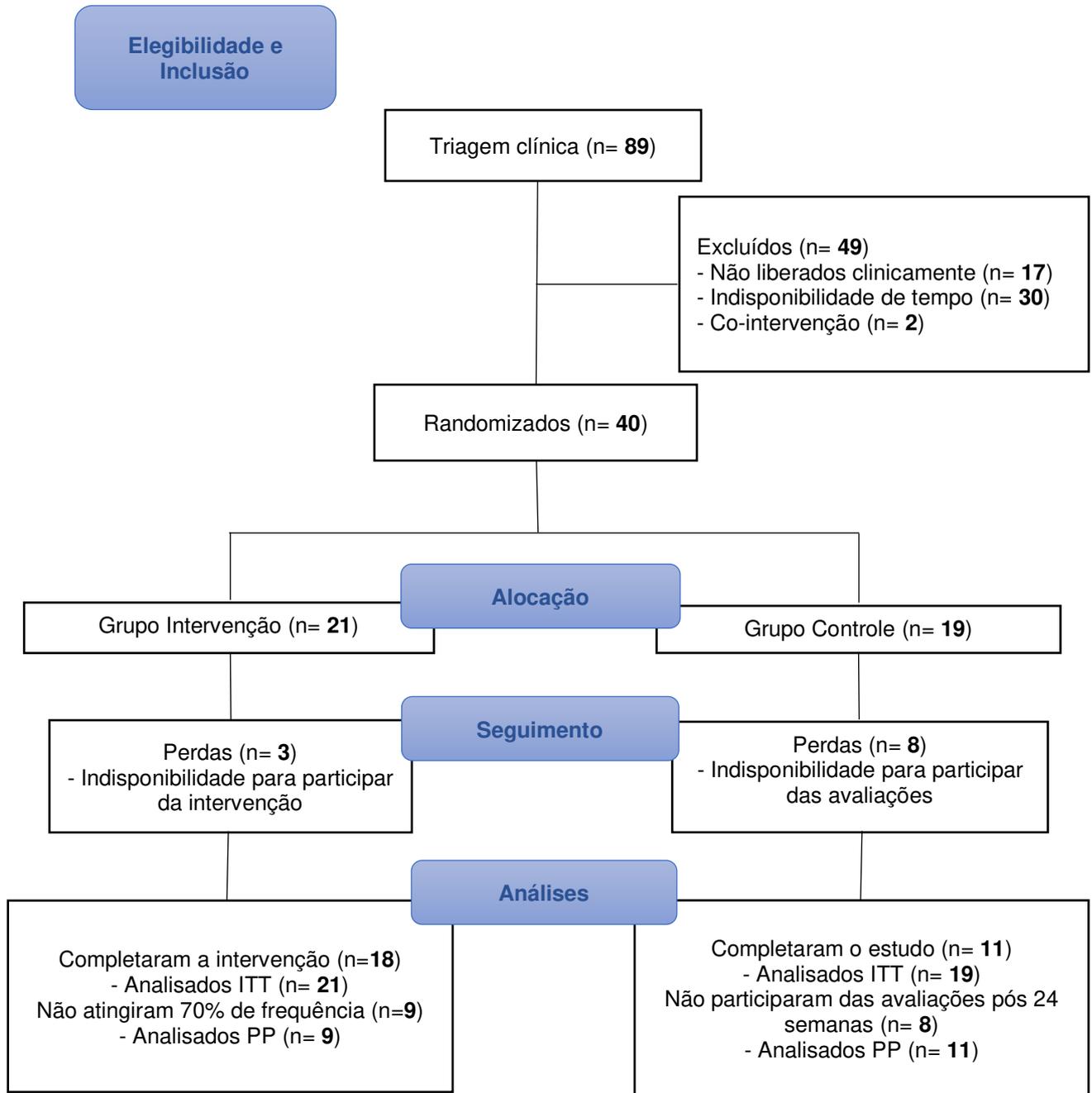


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

Tabela 1 - Caracterização dos Participantes (n=40)

	GI (n = 21)	GC (n = 19)	P-valor
Dados sociodemográficos			
Idade (anos)	50,76 ±14,23	53,37 ±11,56	0,531
Sexo (M/F)	11/10	10/9	>0,999
Tempo pós-COVID (dias)	384,71±171,07	376,58±195,07	0,889
Doenças Crônicas			
Hipertensão arterial, n (%)	5 (23,8%)	7 (36,8%)	0,494
Diabetes, n (%)	5 (23,8%)	3 (15,8%)	0,698
Dislipidemia, n (%)	4 (19,0%)	2 (10,5%)	0,664
Ex-fumantes, n (%)	5 (23,8%)	7 (36,8%)	0,949
Doença pulmonar, n (%)	4 (19,0%)	2 (10,5%)	0,664
Internação			
UTI, n (%)	13 (61,9%)	13 (68,4%)	0,748
Enfermaria, n (%)	4 (19,0%)	1 (5,3%)	0,345
Sem internação, n (%)	4 (19,0%)	5 (26,3%)	0,712
Ventilação Mecânica, n (%)	9 (42,9%)	12 (63,2%)	0,225
UTI, dias	11 (13)	14 (12)	0,341
Ventilação Mecânica, dias	8 (18)	8 (12)	0,639
Tempo total internação, dias	15 (15)	18 (19)	0,771
Sintomas na Fase Aguda, n			
Dispneia	17 (81,0%)	13 (68,4%)	0,473
Mialgia	10 (47,6%)	12 (63,2%)	0,360
Fadiga	14 (66,7%)	16 (84,2%)	0,281
Sintomas pós Fase Aguda, n			
Dispneia	16 (76,2%)	11 (57,9%)	0,314
Mialgia	11 (52,4%)	11 (57,9%)	0,761
Fadiga	14 (66,7%)	16 (84,2%)	0,281

Dados descritos por média e desvio-padrão, mediana (IQR) e frequência absoluta e relativa (%); M = masculino; F = feminino; GI, Grupo Intervenção; GC, Grupo Controle; UTI = unidade de terapia intensiva.

Tabela 2 - Dados antropométricos, de composição corporal e ângulo de fase nos momentos pré e pós-intervenção (n=40).

Desfechos	Grupo (n)	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Dif. Média (95% IC)	P grupo	P tempo	P interação	TE
Análise por Intenção de Tratar (ITT)								
IMC (kg/m ²)	GI (21) GC (19)	31.31 ± 1.49 29.91 ± 1.30	31.33±1.34 27.73±1.26	0.02 (-2.21; 2.24) -2.17 (-4.70; 0.35)	0.144	0.210	0.203	0,33
Gordura Corporal (%)	GI (21) GC (19)	36,03 ± 1,82 35,50 ± 1,68	37,18 ± 2,03 36,80 ± 2,26	1,14 (-1,03; 3,32) 1,30 (-1,72; 4,33)	0,863	0,199	0,933	-0,02
Massa gorda (Kg)	GI (21) GC (19)	32,03 ± 3,03 29,40 ± 2,13	32,50 ± 2,72 27,77 ± 2,20	0,47 (-4,13; 5,08) -1,62 (-5,68; 2,42)	0,258	0,713	0,502	0,17
Massa livre de gordura (Kg)	GI (21) GC (19)	54,20 ± 2,79 52,96 ± 2,63	53,04 ± 2,33 47,76 ± 3,23	-1,16 (-5,62; 3,29) -5,19 (-10,39; 0,04)	0,352	0,069	0,248	0,32
Massa magra total (Kg)	GI (21) GC (19)	51,66 ± 2,69 50,22 ± 2,52	50,62 ± 2,20 45,16 ± 3,05	-1,04 (-5,35; 3,26) -5,05 (-10,07;0,03)	0,300	0,071	0,234	0,33
Massa magra - MI (Kg)	GI (21) GC (19)	16,25 ± 0,86 16,14 ± 0,86	16,66 ± 0,80 14,86 ± 1,04	0,40 (-0,93;1,74) -1,27 (-2,98;0,43)	0,395	0,434	0,130	0,43
Massa magra - MS (Kg)	GI (21) GC (19)	6,55 ± 1,07 5,42 ± 0,32	5,49 ± 0,32 4,73 ± 0,41	-1,05 (-3,12; 1,02) -0,69 (-1,34; 0,04)	0,171	0,116	0,746	-0,09
Gordura visceral (g)	GI (21) GC (19)	823,08 ± 74,17 831,57 ± 83,49	920,00±68,65 762,81±93,02	96,92 (-4,36;198,20) -68,76 (-203,57;66,04)	0,480	0,107	0,054	0,45

Cintura (cm)	GI (21)	98,07 ± 2,89	98,50 ± 3,00	0,42 (-4,01;4,87)	0,224	0,320	0,221	0,33
	GC (19)	95,56 ± 3,02	91,42 ± 3,38	-4,14 (- 9,95; 1,67)				
RCE	GI (21)	0,58 ± 0,16	0,59 ± 0,18	0,01 (-0,02;0,02)	0,199	0,394	0,279	0,28
	GC (19)	0,57 ± 0,01	0,55 ± 0,02	-0,01 (-0,51;0,01)				
PhA (°)	GI (21)	5,40 ± 0,20	5,40 ± 0,20	0,00 (-0,32;0,31)	0,937	0,631	0,658	0,12
	GC (19)	5,47 ± 0,18	5,36 ± 0,22	-0,11 (-0,49;0,26)				

Análise Por Protocolo (PP)

IMC (kg/m ²)	GI (9)	31,77 ± 1,95	31,54 ± 2,06	-0,22 (-0,62; 0,21)	0,071	0,283	0,015	-0,15
	GC (11)	27,15 ± 1,13	27,73 ± 1,26*	0,58 (0,10; 1,07)				
Gordura Corporal (%)	GI (9)	37,22 ± 2,98	36,68 ± 2,94 *	-0,53 (-1,01; -0,05)	0,869	0,535	0,021	-0,16
	GC (11)	35,88 ± 2,20	36,80 ± 2,26	0,92 (-0,21; 2,07)				
Massa gorda (Kg)	GI (9)	31,62 ± 3,50	31,01 ± 3,56	-0,60 (-1,34;0,13)	0,300	0,173	<0,001	-0,22
	GC (11)	26,31 ± 2,05	27,77 ± 2,20 *	1,46 (0,47; 2,44)				
Massa livre de gordura (Kg)	GI (9)	51,26 ± 3,38	51,41 ± 3,54	0,15 (-0,55;0,86)	0,389	0,225	0,427	-0,06
	GC (11)	47,01 ± 2,80	47,76 ± 3,23	0,75 (-0,53; 2,03)				
Massa magra total (Kg)	GI (9)	48,91 ± 3,26	49,22 ± 3,39	0,31 (-0,39; 1,01)	0,328	0,164	0,574	-0,04
	GC (11)	44,43 ± 2,63	45,16 ± 3,05	0,73 (-0,55; 2,02)				
Massa magra MI (Kg)	GI (9)	15,74 ± 1,08	16,07 ± 1,13	0,33 (-0,17;0,82)	0,350	0,034	0,503	-0,09
	GC (11)	14,24 ± 0,84	14,86 ± 1,04	0,62 (-0,09;1,34)				

Massa magra MS (Kg)	GI (9)	5,17 ± 0,46	5,32 ± 0,47	0,14 (0,02; 0,27)	0,360	0,013	0,731	0,02
	GC (11)	4,62 ± 0,40	4,73 ± 0,41	0,11 (-0,05; 0,28)				
Gordura visceral (g)	GI (9)	961,63 ± 127,48	902,44 ± 102,75	-59,19 (-139,38; 21,00)	0,176	0,854	0,015	-0,32
	GC (11)	694,00 ± 105,99	762,81 ± 93,02*	68,81 (4,64; 132,99)				
Cintura (cm)	GI (9)	97,72 ± 4,51	97,50 ± 4,85	-0,22 (-3,35; 2,90)	0,210	0,385	0,261	-0,15
	GC (11)	89,68 ± 3,06	91,42 ± 3,38	1,74 (0,33; 3,15)				
RCE	GI (9)	0,60 ± 0,02	0,60 ± 0,02	0,00 (-0,02; 0,02)	0,118	0,419	0,301	0,28
	GC (11)	0,54 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,01 (0,00; 0,02)				
PhA (°)	GI (9)	5,02 ± 0,31	5,14 ± 0,26	0,11 (-0,16; 0,39)	0,512	0,185	0,898	-0,06
	GC (10)	5,26 ± 0,20	5,36 ± 0,22	0,09 (-0,05; 0,25)				

*: diferente do momento pré-intervenção (p<0,05); GI: grupo intervenção; GC: grupo controle; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; MI: membros inferiores; MS: membros superiores; PhA: ângulo de fase; RCE: razão cintura:estatura; TE: tamanho de efeito.

Tabela 3 - Qualidade muscular nos momentos pré e pós-intervenção (n=17).

Desfechos	Grupo (n)	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Dif. Média (95% IC)	P grupo	P tempo	P interação	TE
Análise por Protocolo (PP)								
QMMS (kgf/kg)	GI (9)	12,33 ± 0,84	13,63 ± 1,01	1,30 (0,45; 2,15)	0,870	<0,001	0,619	-0,13
	GC (8)	11,89 ± 1,25	13,65 ± 0,63	1,76 (0,16; 3,36)				
QMMI (kgf/kg)	GI (9)	5,19 ± 0,26	5,72 ± 0,41	0,52 (-0,01; 1,05)	0,358	0,023	0,662	-0,21
	GC (7)	5,67 ± 0,70	6,44 ± 0,54	0,77 (-0,21; 1,75)				
QMtotal (kgf/kg)	GI (9)	6,94 ± 0,38	7,67 ± 0,57	0,72 (0,17; 1,28)	0,700	0,002	0,551	-0,23
	GC (7)	7,07 ± 0,78	8,15 ± 0,56	1,07 (0,7; 2,08)				

*: diferente do momento pré-intervenção (p<0,05); GI: grupo intervenção; GC: grupo controle; IC: intervalo de confiança; QMMI: qualidade muscular de membros inferiores; QMMS: qualidade muscular de membros superiores; QMtotal: qualidade muscular total; TE: tamanho de efeito.

5 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado que relata os efeitos de 24 semanas de um programa de treinamento multicomponente em desfechos antropométricos, de composição corporal, PhA e qualidade muscular, em indivíduos sobreviventes da COVID-19, cerca de um ano após a fase aguda da doença. A hipótese levantada pelo presente estudo é que o programa de treinamento multicomponente seria superior às orientações sobre atividade física fornecidas ao grupo controle, em todos os desfechos analisados, o que não foi evidenciado na análise por ITT.

A falta de resultados na análise por ITT possivelmente ocorreu por uma combinação de fatores. Inicialmente, a baixa aderência dos participantes ao programa de treinamento, já que a média de sessões realizadas nas 24 semanas ficou em 1,5 sessões semanais, fez com que os participantes realizassem um volume de treinamento muito aquém do que foi planejado para que a hipótese de superioridade do estudo se concretizasse, já que na primeira fase do programa foram ofertadas duas sessões semanais e na segunda fase três sessões. Um ponto que reforça essa suposição é o de que nas avaliações realizadas na semana 12 da intervenção, foi encontrado um aumento no percentual de gordura corporal no CG (2,27%; $p=0,050$), mostrando assim uma capacidade protetiva da intervenção para o aumento de gordura corporal, e uma tendência de comportamento oposto entre os grupos para o PhA (GI: 0,13^o; CG: -0,24^o; interação tempo*grupo, $p=0,031$) (APÊNDICE E), indicando assim alguns efeitos iniciais do programa de treinamento na saúde celular, com um volume de treinamento realizado muito mais próximo ao que havia sido proposto (72,47% de aderência na primeira fase).

Pacientes infectados pela COVID-19, especialmente hospitalizados com sobrepeso e obesidade, parecem ter maior tendência ao acúmulo de gordura subcutânea e visceral e de dificuldade na recuperação da massa livre de gordura, e consequentemente, do dano muscular causado pela doença (Lemos *et al.*, 2022; Di Filippo *et al.*, 2021b; Van Den Borst *et al.*, 2021; Joris *et al.*, 2021). Ambas as informações também poderiam justificar a falta de resultados, especialmente nos desfechos de massa livre de gordura, massa magra total e de membros inferiores e

membros superiores na análise ITT, já que em sua maioria os pacientes do presente estudo apresentavam valores altos de IMC e foram hospitalizados, apresentando quadros graves da COVID-19. Somando-se a essa possível resistência anabólica (Montes-Ibarra *et al.*, 2022; Chan *et al.*, 2018), novamente, o baixo volume semanal do treinamento de força, fator importante para o processo de hipertrofia, volta a ser algo de grande influência (Schoenfeld; Ogborn; Krieger, 2017; Figueiredo *et al.*, 2018).

Por outro lado, contrapondo parte das informações apresentadas no parágrafo anterior, os participantes do presente estudo ingressarem no CORE-*Study* cerca de 12 meses após serem infectados pelo SARS-CoV-2, o que de certa forma pode ter feito com que a margem para que efeitos do programa de treinamento, visando a reabilitação de parâmetros de composição corporal, ocorressem, se tornassem menores. Perli *et al.* (2023), em um estudo observacional, avaliando a composição corporal em indivíduos com sobrepeso e obesidade que apresentaram diversos níveis de acometimento da COVID-19, encontraram que no passar de um ano após a doença, houve um aumento de parâmetros de massa magra em pacientes internados em UTI. Como os participantes do presente estudo possuem características muito semelhantes ao dos que foram avaliados no estudo de Perli *et al.* (2023), poderíamos inferir que muitos deles já passaram por um processo de recuperação, especialmente no que tange o sistema musculoesquelético. Adicionalmente, 62% dos pacientes criticamente afetados pela COVID-19 no estudo mencionado apresentavam fadiga, valor muito próximo ao encontrado nos participantes do GI do CORE-*Study*, indicando assim que possivelmente a fadiga possa não estar tão intimamente ligada com a massa muscular nesses participantes.

Outro ponto que merece ser destacado é a falta de um acompanhamento nutricional. Estudos que apresentaram alterações significativas de composição corporal no contexto da COVID-19 utilizaram-se de um acompanhamento multidisciplinar, que combinava um programa de reabilitação com recomendações dietéticas (Stavrou *et al.*, 2021) ou uma prescrição nutricional individualizada (Ostrowska *et al.*, 2023). Adicionalmente, os estudos mencionados não foram ensaios clínicos, e analisaram somente os participantes que efetivamente aderiram ao programa multidisciplinar, e foram realizados em períodos inferiores a 12 meses após o acometimento da COVID-19. Adicionalmente, os participantes do presente estudo

responderam a uma anamnese nutricional no início e final do período de 24 semanas e nenhum deles afirmou seguir algum tipo de dieta prescrita por nutricionista durante o período de 24 semanas.

Além do tempo transcorrido após a fase aguda da doença, outros pontos acabam por dificultar comparações com estudos que avaliaram a composição corporal no contexto da COVID-19. Nambi *et al.* (2021) encontraram aumentos na área de secção transversa em diferentes grupamentos musculares, porém os programas de treinamento combinado foram aplicados em indivíduos sarcopênicos, portanto, com valores extremamente baixos de massa magra, o que não se aplica ao presente estudo, já que nenhum participante apresentava um quadro de sarcopenia. A falta de um grupo controle no estudo também faz com que não se possa afirmar, definitivamente, que os efeitos advêm do treinamento aplicado. Já Jimeno-Almazán *et al.* (2022) avaliaram os efeitos de um programa de treinamento combinado com a presença de um grupo controle e não encontraram mudanças em aspectos de composição corporal, sendo que foram analisados somente os indivíduos que cumpriram 85% das sessões propostas. Adicionalmente, o programa de treinamento foi de somente oito semanas, podendo esse tempo ser insuficiente para que se encontrem alterações na massa magra (Sale, 1988) ou em parâmetros de gordura corporal, especialmente sem um acompanhamento nutricional.

Em períodos maiores de intervenção, um ECR controlado de 16 semanas de treinamento multicomponente semi-supervisionado e domiciliar, fornecido cinco meses após alta hospitalar à pacientes severamente acometidos pela COVID-19, não se demonstrou eficaz para alterações em parâmetros da composição corporal, apesar de orientações sobre dieta saudável serem dadas a todos os participantes e a aderência ao protocolo ter sido em torno de 70% (Longobardi *et al.*, 2023). Porém, nesse mesmo estudo, ao realizar-se uma análise por protocolo, utilizando para tal somente os dados de quem participou de todas as avaliações, resultados positivos aparecem a favor do grupo intervenção, apresentando uma redução na massa gorda (2,76 kg) e na circunferência cintura (3 cm) em comparação com o grupo controle. É possível especular que os participantes com maior aderência ao programa de treinamento sejam os que compareceram à todas as avaliações, o que vai ao encontro

dos estudos realizados por Ostrowska *et al.*, (2023) e Stavrou *et al.* (2021), que analisaram somente os participantes que cumpriram os programas propostos.

A análise PP do presente estudo encontrou alguns resultados que poderiam ser considerados indicativos de melhoras resultantes do programa de treinamento multicomponente proposto. O aumento de IMC encontrado no GC possui $TE < 0,2$, indicando que os deltas encontrados em ambos os grupos não possuem uma diferença de magnitude expressiva. Por outro lado, recente estudo observacional verificou, após um ano da infecção por COVID-19, um aumento do IMC em 80% de 15 indivíduos internados em UTI, sendo esse aumento mais frequente em pacientes que não passaram por um processo de reabilitação, e que 87% desses 15 indivíduos apresentavam valores de gordura corporal aumentados (Peball *et al.*, 2024). No presente estudo, o aumento encontrado no GC, apesar do TE inexpressivo, pode indicar um processo ainda presente de aumento de IMC e gordura corporal.

Para o comportamento da massa gorda e gordura visceral, na análise PP, encontramos um TE pequeno, indicando um possível efeito protetor do programa de treinamento para esses parâmetros. Um estudo que avaliou ECRs de intervenções clínicas no Reino Unido trouxe que na maioria dos estudos realizados o TE alvo dos estudos de superioridade foi em média de 0,30 (Rothwell *et al.*, 2018). Portanto, apesar do TE pequeno encontrado, poderíamos considerar que se o treinamento aqui proposto fosse realizado com um mínimo de 70% de frequência, poderia surtir certos efeitos protetivos com relação ao aumento de gordura visceral e corporal no pós-COVID-19, em indivíduos com sobrepeso/obesidade e que foram em sua maioria severamente afetados pela doença.

Nesse momento, cabe uma ressalva com relação ao comportamento discrepante encontrado para a gordura visceral. Apesar de não apresentar resultados na análise ITT (porém indicou uma tendência), o comportamento para o parâmetro gordura visceral mostra-se oposto ao comportamento visto na análise PP. Em uma análise exploratória (APÊNDICE F), ao verificarmos os valores pré-intervenção de gordura visceral dos indivíduos do GI que não compareceram às avaliações de 24 semanas evidenciamos que seus valores médios iniciais são muito menores do valor médio dos que compareceram nas avaliações de 24 semanas (546,00g x 909,66g). Como o valor médio apresentado nos resultados pós-intervenção é somente formado

pelos dados de quem compareceu às reavaliações, tecnicamente estaríamos comparando 909,66 g com 920,0 g, se analisássemos somente quem realizou todas as avaliações do GI. Portanto, poderíamos especular que se esses indivíduos faltantes do GI tivessem comparecido às reavaliações, esse valor apresentado no pós-intervenção possivelmente seria menor, alterando o comportamento da variável. A mesma linha de raciocínio se aplica aos participantes do GC, mas em sentido contrário, já que os participantes que faltaram as reavaliações possuíam valores de gordura visceral muito superiores aos que compareceram (1020,75g x 694g). Dessa forma, os valores pós-intervenção apresentados pelo GC possivelmente seriam muito maiores.

Analisando os motivos pelos quais quase 50% dos pacientes optaram por não retornar para as reavaliações no estudo de Perli *et al.* (2023), um dos fatores mencionados foi que os pacientes acreditam que estão completamente recuperados da COVID-19. Novamente, em análise exploratória (APÊNDICE F), verificamos que os 13 participantes que não compareceram as reavaliações do CORE-*Study* apresentavam valores médios de PhA de 5,9º no momento pré-intervenção, o que indica uma melhor saúde celular e possivelmente uma melhor condição de saúde geral (Heymsfield *et al.*, 2015; Norman *et al.*, 2012) mesmo antes do início do estudo. Em metanálise buscando valores de referência em indivíduos saudáveis para o PhA, encontraram-se valores variando entre 6,0º e 6,9º para homens de 49 a 58 anos e de 5,4º e 6,3º para mulheres na mesma faixa etária (Mattiello *et al.*, 2020), o que pode até certo ponto corroborar nossa hipótese.

A análise PP também identificou que ambos os grupos apresentaram aumentos na massa magra de membros inferiores e superiores, bem como nos indicadores de qualidade muscular, novamente com TE inexpressivos, demonstrando que possivelmente a passagem do tempo atuaria na melhora dessas variáveis, sem o programa de treinamento mostrar superioridade nesses desfechos. Adicionalmente, optamos por realizar as análises de qualidade muscular somente PP devido a grande quantidade de dados que seriam imputados na análise por ITT, especialmente no GC (57,89%).

Nesse sentido, uma das limitações do presente estudo foi que houve uma quantidade substancial de dados imputados na análise ITT (GI: 23,81% e GC:

42,11%), o que pode ter interferido nos resultados da análise. Outro ponto foi a expressiva quantidade de participantes que não atingiu a frequência de 70% de participação nas sessões, diminuindo a quantidade de participantes na análise PP. Esse fato evidencia a necessidade de abordagens, como suporte psicológico ou estratégias motivacionais, que visem o aumento da aderência dessa população à programas de treinamento, uma vez que os resultados PP superam os da ITT. Outra limitação é que a análise aqui realizada se refere à desfechos secundários do *CORE-Study*, portanto o estudo não foi desenhado para encontrar resultados em parâmetros da composição corporal, e sim para a melhora da capacidade funcional dos participantes. Nesse sentido, inclusive o cálculo amostral não foi realizado para tais desfechos, podendo dessa forma interferir na capacidade de detecção de algum resultado pela análise estatística.

Como pontos fortes, podemos destacar que o programa demonstrou ser seguro, sendo que esse é um ponto questionado atualmente nos programas de reabilitação pós- COVID-19. Recente metanálise trouxe que existe uma incerteza e imprecisão significativas em relação à probabilidade de ocorrer eventos adversos induzidos pelo exercício em ECRs conduzidos no contexto da condição pós-COVID-19 (Pouliopoulou *et al.*, 2023). Outro ponto é que não existe até o momento nenhum estudo que tenha reportado desfechos de composição corporal resultantes de uma intervenção de 24 semanas no contexto da reabilitação da COVID-19. Além disso, o programa foi aplicado cerca de um ano após os participantes serem infectados pela COVID-19, e a maioria dos estudos de intervenção ocorreram em um período não superior a seis meses. Nesse sentido, as pequenas alterações positivas visualizadas na análise PP indicam que, mesmo após um ano, parecem necessárias ações para proporcionar melhoria na composição corporal, especialmente no que tange a gordura corporal dos sobreviventes da COVID-19.

6 CONCLUSÃO

O programa de treinamento multicomponente aqui proposto não se demonstrou superior às orientações de atividade física em gerar modificações de parâmetros antropométricos, de composição corporal, PhA e qualidade muscular em sobreviventes da COVID-19. Porém, parece que nos participantes que cumpriram um mínimo de 70% das sessões propostas, existe um pequeno efeito no que tange aspectos de proteção em relação ao aumento da gordura corporal, especialmente à gordura visceral. De toda forma, os resultados devem ser interpretados com cautela, já que a análise PP reflete o comportamento de somente metade de todos os participantes do estudo, dificultando assim a generalização dos resultados.

REFERÊNCIAS

- AGHILI, S. M. et al. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. **International journal of obesity**, v. 45, n.5, p. 998–1016, 2021.
- AHMADI HEKMATIKAR, A. H. et al. Functional and Psychological Changes after Exercise Training in Post-COVID-19 Patients Discharged from the Hospital: A PRISMA-Compliant Systematic Review. **International journal of environmental research and public health** v. 19, n. 4, p. 2290, 2022.
- ALKODAYMI, M. S. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, n. 28, v. 5, p. 657–666, 2022.
- BADILLO, J.J.G.; AYESTARAN, E.G. **Fundamentos do Treinamento de Força**. 1ª edição. Porto Alegre: Artmed-Bookman, 2002.
- BAO, W. et al. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Aging and disease**, v. 11, n. 4, p. 863-873, 2020.
- BARBAT-ARTIGAS, S. et al. How to assess functional status: a new muscle quality index. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 16, n. 1, p. 67–77, 2012.
- BARKER-DAVIES, R. M. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. **British journal of sports medicine**, v. 54, n.16, p. 949-959, 2020.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2020.
- BESUTTI, G. et al. Modifications of Chest CT Body Composition Parameters at Three and Six Months after Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. **Nutrients**, v. 14, n.18, 2022.
- BLÜHER, M. Metabolically Healthy Obesity. **Endocrine reviews**, v. 41, n. 3, 2020.
- BOUAZIZ, W. et al. Health benefits of multicomponent training programmes in seniors: a systematic review. **International journal of clinical practice** v. 70, n. 7, p. 520-36, 2016.
- BOURGONJE, A. R. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **The Journal of pathology**, v. 251, n.3, p. 228–248, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia de Atividade Física para a População

Brasileira [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021:54.

CARCELÉN-FRAILE, M. D. C. et al. Effects of different intervention combined with resistance training on musculoskeletal health in older male adults with sarcopenia: A systematic review. **Frontiers in public health**, v.10, 2023.

CHAN, K. S. et al. Evaluating Muscle Mass in Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome: A 1-Year Multicenter Longitudinal Study. **Critical care medicine**, v. 46, n.8, p. 1238-1246, 2018.

CHEN, L. et al. Visceral adipose tissue and risk of COVID-19 susceptibility, hospitalization, and severity: A Mendelian randomization study. **Frontiers in public health**, v. 10, 2022.

CHEN, N. et al. Effects of resistance training in healthy older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **European review of aging and physical activity: official journal of the European Group for Research into Elderly and Physical Activity**, v. 18, n.1, 2021.

CORNEJO-PAREJA, I. et al. Phase angle and standardized phase angle from bioelectrical impedance measurements as a prognostic factor for mortality at 90 days in patients with COVID-19: A longitudinal cohort study. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 41, n. 12, p. 3106–3114, 2021.

CORNEJO-PAREJA, I. et al. Phase angle and COVID-19: A systematic review with meta-analysis. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**. Advance online publication, 2023.

CROOK, H. et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 374, 2021.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and ageing**, v. 48, n.1, p. 16-31, 2019.

DE ANDRADE-JUNIOR, M. C. et al. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19. **Frontiers in physiology**, v. 12, n. 640973, 2021.

DE LUCENA ALVES, C. P. et al. Muscle Quality in Older Adults: A Scoping Review. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 24, n. 4, p. 462-467, 2023.

DE MOURA, P. H. et al. Mapping peripheral and abdominal sarcopenia acquired in the acute phase of COVID-19 during 7 days of mechanical ventilation. **Scientific reports**, v. 13, n.1, 2023.

DI FILIPPO, L. et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. **Clinical Nutricion**. v. 40, n. 4 p.2420-2426, 2021a.

DI FILIPPO, L. et al. Weight trajectories and abdominal adiposity in COVID-19 survivors with overweight/obesity. **International journal of obesity** (2005), v. 45, n. 9, p. 1986–1994, 2021b.

FAVRE, G. et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 115, 2021.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C. et al. Post-COVID-19 Symptoms 2 Years After SARS-CoV-2 Infection Among Hospitalized vs Nonhospitalized Patients. **JAMA network open**, v. 5, n.11, 2022.

FIGUEIREDO, V. C. et al. Volume for Muscle Hypertrophy and Health Outcomes: The Most Effective Variable in Resistance Training. **Sports medicine**, v. 48, n. 3, p. 499-505, 2018.

FOSTER, C. et al. A new approach to monitoring exercise training. **Journal of strength and conditioning research**, v. 15, n.1, p. 109-115, 2001.

GAN, R. et al. COVID-19 as a viral functional ACE2 deficiency disorder with ACE2 related multi-organ disease. **Medical hypotheses**, v. 144, 2020.

GARLINI, L. M. et al. Phase angle and mortality: a systematic review. **European journal of clinical nutrition**, v. 73, n. 4, p. 495–508, 2018.

GIL, S. et al. Acute Muscle Mass Loss Predicts Long-Term Fatigue, Myalgia, and Health Care Costs in COVID-19 Survivors. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 24, n. 1, p. 10–16, 2023.

GOBBI, M. et al. Skeletal Muscle Mass, Sarcopenia and Rehabilitation Outcomes in Post-Acute COVID-19 Patients. **Journal of clinical medicine** v. 10, n. 23 p. 5623, 2021.

GONZÁLEZ-ISLAS, D. et al. Body composition and risk factors associated with sarcopenia in post-COVID patients after moderate or severe COVID-19 infections. **BMC pulmonary medicine** v. 22, n.1, p.223, 2022.

GUALTIERI, P. et al. Body Composition Findings by Computed Tomography in SARS-CoV-2 Patients: Increased Risk of Muscle Wasting in Obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 13, 2020.

HARDY, C. J., REJESKI, W. J. Not what, but how one feels: the measurement of affect during exercise. *Journal of sport and exercise psychology*, n. 11, p. 304-317, 1989.

HEJBØL, E. K. et al. Myopathy as a cause of fatigue in long-term post-COVID-19 symptoms: Evidence of skeletal muscle histopathology. **European journal of neurology**, v. 29, n.9, p. 2832–2841, 2022.

HEYMSFIELD, S. B. et al. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74 n. 4, p. 355–366, 2015.

HSU, K. et al. Effects of Exercise and Nutritional Intervention on Body Composition, Metabolic Health, and Physical Performance in Adults with Sarcopenic Obesity: A Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 11, n. 9, 2019.

HUANG, Y. et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Metabolism**, v. 113, 2020.

IOLASCON, G. et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). **Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases**, vol. 11, n. 3, p. 215–21, 2014.

JIMENO-ALMAZÁN, A. et al. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 32, n. 12, p. 1791–1801, 2022.

JIMENO-ALMAZÁN, A. et al. Effects of a concurrent training, respiratory muscle exercise, and self-management recommendations on recovery from post-COVID-19 conditions: the RECOVE trial. **Journal of applied physiology**. v. 134, n.1, p. 95–104, 2023.

JORIS, M. et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Survivors: Evidence of a Sustained Exercise Intolerance and Hypermetabolism. **Critical care explorations**, v. 3, n.7, 2021.

KELLNAR, A. et al. Hospitalization for COVID-19 is associated with significant changes in body composition. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 45, p. 499–502, 2021.

KIM, J. et al. Intermuscular adipose tissue-free skeletal muscle mass: estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in adults. **Journal of applied physiology** v. 97, n.2, p. 655-660, 2004.

LEMOS, M. M. et al. Body composition and cardiorespiratory fitness in overweight or obese people post COVID-19: A comparative study. **Frontiers in physiology**, v. 13, 2022.

LEVY, D. et al. Long Term Follow-Up of Sarcopenia and Malnutrition after Hospitalization for COVID-19 in Conventional or Intensive Care Units. **Nutrients**, v. 14, n. 4, p. 912, 2022.

- LIU, K. et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. **Complementary therapies in clinical practice**, v. 39, 101166, 2020.
- LONGOBARDI, I. et al. Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. **British journal of sports medicine**. v. 57, n. 20, p. 1295-1303, 2023.
- LU, L. et al. Effects of different exercise training modes on muscle strength and physical performance in older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. **BMC geriatrics**, v. 21, n.1, p. 708, 2021.
- MARTONE, A. M. et al. Sarcopenia as potential biological substrate of long COVID-19 syndrome: prevalence, clinical features, and risk factors. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, 2022.
- MATTIELLO, R. et al. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. **Clinical Nutrition**. v. 39, n.5, p. 1411-1417, 2020.
- MCCARTHY, C. et al. Total and regional appendicular skeletal muscle mass prediction from dual-energy X-ray absorptiometry body composition models. **Scientific reports** v. 13, n.1, p. 2590, 2023.
- MONTES-IBARRA, M. et al. The Impact of Long COVID-19 on Muscle Health. **Clinics in geriatric medicine**, v. 38, n.3, p. 545–557, 2022.
- MORRIS, S. B. Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. **Organizational Research Methods**, v. 11, n. 2, p. 364 -386, 2008.
- NAMBI, G. et al. Comparative effectiveness study of low versus high-intensity aerobic training with resistance training in community-dwelling older men with post-COVID 19 sarcopenia: A randomized controlled trial. **Clinical rehabilitation**, 2692155211036956. 3 Aug. 2021.
- NORMAN, K. et al. **Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters**. *Clinical Nutrition*, v. 31, n. 6, p. 854–861, 2012.
- OSTROWSKA, M. et al. Effects of Multidisciplinary Rehabilitation Program in Patients with Long COVID-19: Post-COVID-19 Rehabilitation (PCR SIRIO 8) Study. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 2, p. 420, 2023.
- O'DONOGHUE, G. et al. What exercise prescription is optimal to improve body composition and cardiorespiratory fitness in adults living with obesity? A network meta-analysis. **Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 22, n.2, e13137, 2021.

OSUNA-PADILLA, I. A. et al. Low muscle mass in COVID-19 critically-ill patients: Prognostic significance and surrogate markers for assessment. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 41, n.12, p. 2910–2917, 2022.

PAPAEMMANOUIL, A. et al. Phase Angle and Handgrip Strength as Predictors of Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients. **Nutrients**, v.15, n.6, 2023.

PANERONI, M. et al. Muscle Strength and Physical Performance in Patients Without Previous Disabilities Recovering From COVID-19 Pneumonia. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 100, n.2, p. 105-109, 2021.

PEBALL, M. et al. Body Composition and Physical Performance 1 Year After COVID-19. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 103, n. 2, p, 124-133, 2024.

PEREZ-VALERA, M. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (SARS-CoV-2 receptor) expression in human skeletal muscle. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 31, n.12, p. 2249–2258, 2021.

PERLI, V. A. S. et al. Body composition and cardiorespiratory fitness of overweight COVID-19 survivors in different severity degrees: a cohort study. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p.17615, 2023.

PINTO, F. C. S. et al. Function Over Mass: A Meta-Analysis on the Importance of Skeletal Muscle Quality in COVID-19 Patients. **Frontiers in nutrition**, v. 9, 2022.

PIOTROWICZ, K. et al. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. **Aging clinical and experimental research**, p. 1–12, 30 Jul. 2021.

PIRES, R. E. et al. What Do We Need to Know About Musculoskeletal Manifestations of COVID-19?: A Systematic Review. **JBJS reviews**, v. 10, n. 6, 2022.

POPKIN, B. M. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. **Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 21, n.11, 2020.

POULIOPOULOU, D. V. et al. Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JAMA network open** v. 6, n. 9, e2333838, 2023.

RAHMATI, M. et al. Effects of physical rehabilitation interventions in COVID-19 patients following discharge from hospital: A systematic review. **Journal of integrative medicine**, v. 21, n.2, p. 149–158, 2023.

RAMÍREZ-VÉLEZ, R. et al. Reduced muscle strength in patients with long-COVID-19 syndrome is mediated by limb muscle mass. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 134, n.1, p. 50–58, 2023.

REYES-TORRES, C. A. et al. Phase angle and overhydration are associated with post-extubating dysphagia in patients with COVID-19 discharged from the ICU. **Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 37, n.1, p. 110–116, 2022.

ROONEY, S.; WEBSTER, A.; PAUL, L. Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness After Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation. **Physical therapy**, v. 100, n.10, p. 1717–1729, 2020.

ROSSI, A. P. et al. Obesity as a risk factor for unfavourable outcomes in critically ill patients affected by Covid 19. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 31, n. 3, p. 762–768, 2021.

ROSSI, A. P. et al. The Role of Obesity, Body Composition, and Nutrition in COVID-19 Pandemia: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 14, n.17, 2022.

ROTHWELL, J. C. et al. A study of target effect sizes in randomised controlled trials published in the Health Technology Assessment journal. **Trials**, v. 19, n.1, p. 544, 2018.

SALE, D. G. Neural adaptation to resistance training. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 20, n. 5, p. S135-S145, 1988.

SCHOENFELD B. J., OGBORN D., KRIEGER J. W. Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Sports Sciences**, v. 35, n. 11, p. 1073 – 1082, 2017.

SIAHAAN, Y. M. T. et al. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) outcomes in patients with sarcopenia: A meta-analysis and meta-regression. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 48, p. 158–166, 2022.

SILVA, C. C. et al. Muscle dysfunction in the long coronavirus disease 2019 syndrome: Pathogenesis and clinical approach. **Reviews in medical virology**, v. 32, n. 6, e2355, 2022.

SILVA, F. M. Risk of bias and certainty of evidence on the association between obesity and mortality in patients with SARS-COV-2: An umbrella review of meta-analyses. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 53, p. 13–25, 2023.

SOARES, M. N. et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 13, n. 1, p. 11-22, 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad, 2019.

SORIANO, J. B. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 22, n.4, p. e102–e107, 2022.

STAVROU, V. T. et al. Eight Weeks Unsupervised Pulmonary Rehabilitation in Previously Hospitalized of SARS-CoV-2 Infection. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 8, 2021.

TAYLOR, J. A. et al. Multisystem physiological perspective of human frailty and its modulation by physical activity. **Physiological reviews**, v.103, n.2, 1137–1191, 2023.

TOMELERI, C. M. et al. Phase angle is related with inflammatory and oxidative stress biomarkers in older women. **Experimental gerontology**, v.102, p. 12–18, 2018.

TSAMPASIAN, V. et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA internal medicine**, Advance online publication, 2023.

VAN DEN BORST, B. et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v.73, n.5, p. e1089–e1098, 2021.

WANG, H. et al. Efficacy of Exercise on Muscle Function and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n.13, p. 8212, 2022.

WANG, S. et al. Effect of Exercise Training on Body Composition and Inflammatory Cytokine Levels in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Frontiers in immunology**, v.13, 2022.

WANG, Y. et al. Sarcopenia and COVID-19 Outcomes. **Clinical interventions in aging**, v. 18, p. 359–373, 2023.

WATANABE, M. et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 111, 2020.

WELCH, C. et al. Acute Sarcopenia Secondary to Hospitalisation - An Emerging Condition Affecting Older Adults. **Aging and disease**, v. 9, n.1, p. 151-164, 2018.

WELCH, C. et al. COVID-19 and Acute Sarcopenia. **Aging and disease**, v. 11, n. 6, p.1345-1351, 2020.

WHO. Clinical management of COVID-19: Living guideline. Geneva: World Health Organization, 2022.

WU, Y. C.; CHEN, C. S.; CHAN, Y. J. The outbreak of COVID-19: An overview. **Journal of the Chinese Medical Association: JCMA**, v. 83, n. 3, p. 217–220, 2020.

WU, Z. J. et al. Combined training prescriptions for improving cardiorespiratory fitness, physical fitness, body composition, and cardiometabolic risk factors in older adults: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Science & sports**, Advance online publication, 2023.

YANG, J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 94, p. 91–95, 2020.

YANG, T. et al. Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. **Infection**, v. 50, n.5, p. 1067–1109, 2022.

YANG Y. et al. Visceral Adiposity and High Intramuscular Fat Deposition Independently Predict Critical Illness in Patients with SARS-CoV-2. **Obesity (Silver Spring)**, v.11, n 28, p. 2040-2048, 2020.

YAZDANPANA, M. H et al. COVID-19 Induces Body Composition and Metabolic Alterations. **Cureus**, v. 15, n.1, 2023.

YE Q.; WANG B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. **The Journal of infection**, v. 80, n. 6, p. 607–613, 2020.

ZENG, N. et al. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. **Molecular psychiatry**, v. 28, n.1, p. 423–433, 2023.

ZHANG, Y. et al. Comparative Expression of Renin-Angiotensin Pathway Proteins in Visceral Versus Subcutaneous Fat. **Frontiers in physiology**, v. 9, n. 1370, 2018.

ZHAO, H. et al. A Meta-Analysis of the Effects of Different Exercise Modes on Inflammatory Response in the Elderly. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n.16, 2022.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO PÓS-INFECÇÃO POR COVID-19 EM DESFECHOS FUNCIONAIS, CLÍNICOS E PSICOSSOCIAIS: COVid-19 and REhabilitation Study (CORE-Study)

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Rodrigo Sudatti Delevatti (CDS/ UFSC) e Prof^ª. Dr^ª. Aline Mendes Gerage (CDS/ UFSC)

Prezado senhor(a), você está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa a ser desenvolvido pela Universidade Federal de Santa Catarina, cujo **objetivo** é analisar os efeitos do treinamento físico no estado funcional, clínico e psicossocial em adultos após infecção por Covid-19. Adicionalmente, pretende-se avaliar a associação de desfechos clínicos, funcionais e psicossociais com a prática de exercícios físicos em pacientes já reabilitados. Este projeto está pautado na Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde e os pesquisadores comprometem-se em cumprir todos os seus itens.

Justificativa: A COVID-19 proporciona um cenário clínico variado e complexo, com consequências deletérias em vários sistemas orgânicos que afetam, dentre outros aspectos, a capacidade funcional dos pacientes acometidos especialmente por formas moderadas e graves da doença. No processo pós-infecção por covid-19, a reabilitação física é essencial e objetiva a recuperação dos sistemas afetados pela doença e o restabelecimento da autonomia e da qualidade vida dos pacientes. Ainda não está bem estabelecido qual modelo de intervenção mais adequado para este fim, mas acredita-se que programas de reabilitação que incluam a realização de exercícios aeróbicos e de força, somados a exercícios respiratórios, de alongamento e de equilíbrio possam favorecer desfechos importantes de saúde, o que será investigado no presente estudo.

Os procedimentos: Ao concordar em participar do estudo, o(a) senhor(a) será submetido(a) aos seguintes avaliações: a) escalas (questionários) e testes físicos que avaliam sua capacidade funcional, simulando atividades de vida diária, incluindo, por exemplo, caminhada, sentar e levantar de uma cadeira, capacidade de fazer força para segurar um objeto com as mãos e outras partes do corpo; b) medidas de peso, estatura e outros parâmetros de medidas corporais; c) testes e exames que avaliam sua capacidade respiratória; d) medidas da pressão arterial, dos batimentos do coração e avaliação da saúde das suas artérias; e) teste de esforço, em ergômetro, para avaliar seu condicionamento físico e o comportamento do seu coração e parâmetros respiratórios durante o esforço; f) exames de sangue que avaliam o seu perfil metabólico e inflamatório; g) avaliação do nível de atividade física por um aparelho portátil a ser colocado em sua cintura; h) questionários que avaliam seu estilo de vida, sua qualidade de vida, sua qualidade do sono e alguns sentimentos e capacidade cognitiva e memória. Além disso, se você for alocado ao grupo intervenção, você participará de um programa de treinamento físico, que envolverá a realização de exercícios físicos em duas ou três vezes por semana. Caso você seja alocado no grupo controle, além de receber o relatório completo de todas as avaliações às quais for submetido, você receberá instruções quanto à importância da atividade física e, ao término do estudo, será convidado a participar de um programa de reabilitação física.

Riscos e desconfortos: As sessões de exercício serão conduzidas por profissionais capacitados, que te instruirão adequadamente quanto à realização de cada atividade e te darão todo o suporte necessário ao longo de todo o estudo. Ademais, todos os procedimentos de segurança e medidas sanitárias relacionadas ao controle e combate à pandemia serão adotadas, conforme as orientações das organizações de saúde nacionais e internacionais. As sessões de exercício e todas as medidas a serem realizadas no estudo, são bem toleradas e apresentam baixos riscos, mas, especialmente no início do programa de reabilitação, você poderá se sentir um pouco cansado na realização dos exercícios. Caso isso ocorra, você poderá pedir para diminuir a intensidade do exercício ou pedir para descansar e/ou interromper o esforço a qualquer momento. Nas avaliações, você poderá ter alguns desconfortos, a saber: um ligeiro incômodo no braço durante as medidas de pressão arterial e durante a coleta de sangue, um incômodo no teste de esforço ou nas avaliações de parâmetros respiratórios, estes dois últimos avaliados em ambiente hospitalar. Especificamente para duas avaliações que deverão ocorrer em estado de jejum, os pesquisadores disponibilizarão um lanche logo após o término da coleta com objetivo de minimizar desconforto associado ao jejum e/ou hipoglicemia. Este lanche será de responsabilidade e custeio dos pesquisadores. Se por ventura você apresentar algum sintoma/desconforto anormal durante alguma avaliação ou no decorrer da sessão de exercício, a equipe envolvida no estudo dará todo o suporte necessário. Além disso, pode acontecer de você ficar cansado ou incomodado ao responder os questionários da pesquisa, mas, nestes casos, você poderá solicitar uma pausa para descansar a qualquer momento que julgar necessário.

Benefícios: Como benefícios, o(a) senhor(a) receberá uma avaliação ampla da sua saúde funcional, clínica e psicossocial, além da prescrição e supervisão individualizada de exercícios físicos com enfoque na reabilitação de prejuízos provocados pela COVID-19.

A confidencialidade: A identidade dos participantes será completamente preservada, mas a quebra de sigilo, ainda que involuntária e não intencional, pode ocorrer. Os resultados gerais da pesquisa (não relacionados aos participantes, sem identificações nominais) serão divulgados apenas em eventos e publicações científicas. Será garantido ao participante a confidencialidade dos dados e o direito de se retirar do estudo quando melhor lhe convier, sem nenhum tipo de prejuízo, e toda e qualquer informação/ dúvida será esclarecida em qualquer momento do estudo.

Garantia de ressarcimento e indenização: O(A) senhor(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como não receberá nenhuma compensação financeira para tal, mas, em caso de gastos comprovadamente decorrentes da pesquisa, garante-se o direito ao ressarcimento. Ademais, diante de eventuais danos materiais ou imateriais provenientes da pesquisa, o(a) senhor(a) terá direito à indenização conforme preconiza a resolução vigente.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento para participar desta pesquisa. Duas vias deste documento deverão ser assinadas pelo(a) senhor(a) e pelo pesquisador responsável, sendo que uma destas vias devidamente assinada ficará com o(a) senhor(a).

Assinatura do participante: _____

Data: ___/___/_____

Agradecemos antecipadamente a atenção dispensada e colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos.

Atenciosamente.

Prof. Dr. Rodrigo Sudatti Delevatti (UFSC)

Tel: (48) 99108 4365

e-mail: rodrigo.delevatti@ufsc.br

Endereço: Estrada Manoel Leôncio de Souza Brito, nº 650, apto 201N, Vargem Pequena,
Florianópolis - SC

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Universidade Federal de Santa Catarina - Prédio Reitoria II

R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC. CEP 88.040-400

Contato: (48) 3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

APÊDICE B - ANAMNESE COMPLEMENTAR À TRIAGEM MÉDICA



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Desportos
Anamnese Core-Study



I. Perfil Sociodemográfico

I.1 Nome: _____ **I.2**

ID: _____

I.3 Sexo: (0) Feminino (1) Masculino

I.4 Data de nascimento: ___/___/___

I.5 Estado civil:

- (0) Casado(a)/união consensual
- (1) Separado(a)/divorciado(a)/desquitado(a)
- (2) Solteiro(a)
- (3) Viúvo(a)

I.6 Assinale a opção com a qual você identifica sua cor/raça.

- (0) Branca
- (1) Preta
- (2) Parda
- (3) Amarela
- (4) Indígena

I.7 Endereço: _____

I.8 Telefone: (_) _____

I.9 Contato de um familiar:

I.9a Nome: _____

I.9b Telefone: (_) _____

II. Perfil Econômico

II.1 Quanto ao aspecto educacional, qual seu nível de formação com relação a anos de estudo?

- (0) Menos de 5 anos de estudo (Fundamental I incompleto).
- (1) 5 anos de estudo (Fundamental I completo).
- (2) Entre 5 e 8 anos de estudo (Fundamental I completo e fundamental II incompleto).
- (3) 9 anos de estudo (Fundamental II completo).
- (4) Entre 9 e 11 anos de estudo (Fundamental II completo e ensino médio incompleto).
- (5) 12 anos de estudo (Ensino médio completo).
- (6) Mais de 12 anos de estudo (superior incompleto).
- (7) Mais de 12 anos de estudo (superior completo).

II.2 Atualmente, qual sua ocupação (ocupação de maior renda)?

- (0) Do lar (2) Desempregado (1) Aposentado
(3) Outros: _____

II.3 Qual a sua atual renda familiar mensal?

- (0) Menos que 1 salário mínimo. (1) Entre 1 e 3 salários mínimos.
(2) Entre 3 e 5 salários mínimos. (3) Mais que 5 salários mínimos.

III. HISTÓRICO SOBRE A PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

Conte-nos um pouco sobre sua rotina de atividade física antes do início da pandemia de COVID-19.

III.1 Você praticava exercícios físicos e/ou esportes antes do início da pandemia de COVID-19?

- (0) Não
(1) Sim

III.2 A partir do início das medidas restritivas impostas pelos órgãos de saúde objetivando o controle da disseminação da COVID-19, qual foi sua postura quanto a prática de atividades físicas e/ou esportes?

- (0) Não pratiquei atividades físicas e/ou esportes.
(1) Comecei a praticar em casa/ condomínio/ apartamento.
(2) Já praticava, e continuei praticando da forma que era possível.

III.3 Antes do início da pandemia, você praticava exercícios físicos e/ou esportes de forma regular a quanto tempo?

- (0) Menos de 6 meses.
(1) Entre 6 meses e 1 ano.
(2) Entre 1 e 2 anos.
(3) Entre 2 e 3 anos.
(4) Entre 3 e 4 anos.
(5) Mais de 4 anos.

III.4 Com relação a prática de atividade física de intensidade “moderada”, qual era sua frequência semanal?

- (0) Não praticava (pular para a questão III.6)

- (1) 1x por semana
- (2) 2x por semana
- (3) 3x por semana
- (4) 4x por semana.
- (5) 5x por semana ou mais

III.5 Quando você praticava atividade física de intensidade moderada, quanto tempo aproximadamente durava essa prática?

- (0) Menos de 10 minutos. (1) Entre 10 e 19 minutos. (2) Entre 20 e 29 minutos.
- (3) Entre 30 e 39 minutos. (4) Entre 40 e 49 minutos. (5) 50 minutos ou mais.

III.6 Com relação a prática de atividade física de intensidade “vigorosa”, qual era sua frequência semanal?

- (0) Não praticava (pular para a questão III.8)
- (1) 1x por semana
- (2) 2x por semana
- (3) 3x por semana
- (4) 4x por semana.
- (5) 5x por semana ou mais.

III.7 Quando você praticava atividade física de intensidade vigorosa, quanto tempo aproximadamente durava essa prática?

- (0) Menos de 15 minutos. (1) Entre 15 e 19 minutos. (2) Entre 20 e 24 minutos.
- (3) Entre 25 e 29 minutos. (4) Entre 30 e 34 minutos. (5) 35 minutos ou mais.

III.8 Destaque quais os exercícios físicos e/ou esportes que você praticava antes do início da pandemia de COVID-19.

- (0) Caminhada
- (1) Corrida
- (2) Musculação
- (3) Ginástica aeróbica
- (4) Ginástica em geral
- (5) Pilates/ yoga
- (6) treinamento funcional
- (7) Natação
- (8) Hidroginástica
- (9) Ciclismo
- (10) Futebol/futsal
- (11) Outros _____

III.9 Após ter recebido alta hospitalar, você tentou de alguma forma retomar sua rotina de prática de atividade física?

(0) Sim, mas com dificuldade. (1) Sim, mas não consegui. (2) Não tentei.

IV. HISTÓRICO DE ATIVIDADE FISICA HABITUAL E TEMPO DE TELA

IV.1 Para ir ou voltar do trabalho/faculdade/estágio antes do início da pandemia, você realizava esse trajeto a pé ou de bicicleta?

(0) Não (pular para a questão IV.3)
(1) Sim, a pé.
(2) Sim, de bicicleta.

IV.2 E quanto tempo você gastava aproximadamente para ir e voltar neste trajeto (a pé ou de bicicleta)?

(0) Menos de 10 minutos. (1) Entre 10 e 19 minutos. (2) Entre 20 e 29 minutos.
(3) Entre 30 e 39 minutos. (4) Entre 40 e 49 minutos. (5) Entre 50 e 59 minutos
(6) 60 minutos ou mais

IV.3 De segunda a sexta feira, você costumava ficar em média quantas horas por dia no computador, celular e/ou tablet em atividades relacionadas ao trabalho e/ou estudo?

(0) Menos de 1 hora.
(1) Entre 1 e 2 horas.
(2) Entre 3 e 4 horas.

IV.4 De segunda a sexta feira, você costumava ficar em média quantas horas por dia no computador, celular e/ou tablet em atividades relacionadas ao seu tempo de lazer?

(0) Menos de 1 hora. (1) Entre 1 e 2 horas. (2) Entre 3 e 4 horas.
(3) Entre 4 e 5 horas. (4) Entre 5 e 6 horas. (5) Mais de 6 horas.

V. HISTÓRICO DE LESÕES E CIRURGIAS

V.1 O(A) senhor(a) tem artrose?

(0) Não.
(1) Sim.

V.1a Em qual articulação? _____

V.2 O(A) senhor(a) possui algum comprometimento muscular e/ou articular que o(a) impeça de realizar exercícios físicos?

- (0) Não.
- (1) Sim.

(2) Não sei.

IV.3 Você apresenta atualmente dor ou desconforto em alguma parte do corpo?

- (0) Não.
- (1) Sim.

IV.3a Em qual local? _____

IV.4 O(A) senhor(a) já realizou algum procedimento cirúrgico?

- (0) Não.
- (1) Sim.

IV.3a Se sim, qual(is)? _____

IV.3b Se sim, há quanto tempo? _____

VI. DOENÇAS CRÔNICAS, COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS E USO DE MEDICAMENTOS

VI.1 O(A) senhor(a) possui alguma das condições abaixo? Pode marcar mais de uma opção.

- (0) Não possuo
- (1) Hipertensão (pressão alta)
- (2) Diabetes
- (3) Dislipidemia
- (4) Cardiopatias (problemas no coração)
- (5) Doenças vasculares (problemas nas veias ou artérias)
- (6) Acidente vascular cerebral (AVC)
- (7) Doenças pulmonares (ex: asma, doença pulmonar obstrutiva crônica)
- (8) Doença renal (problema no funcionamento dos rins)
- (9) Câncer – **Se sim, indique qual tipo e em qual parte do corpo** _____
- (10) Doença neurológica (ex: demência, epilepsia, esclerose)
- (11) Outra: _____

VI.2 Na condição de possuir uma ou mais condições acima mencionadas, existe alguma complicação associada?

- (0) Não possuo nenhuma complicação
- (1) Pé de diabético
- (2) Neuropatia autonômica
- (3) Outra: _____

VI.3 O(A) senhor(a) faz atualmente uso de medicação contínua para auxiliar no controle de uma ou mais doenças?

(0) Não

(1) Sim (neste caso, liste abaixo o nome, a dose e o horário de utilização do(s) mesmo(s))

Medicamento: _____

Dose: _____

Horário: _____

Observações gerais:

Obs: Em caso de ter exames laboratoriais (Ex.: colesterol, triglicerídeos, glicose) recentes (últimos 3 meses), se possível, proporcionar à equipe para cópia.

APÊNDICE C – FICHA DE CONTROLE DE EVENTOS ADVERSOS – GRUPO INTERVENÇÃO

FICHA DE CONTROLE SEMANAL – SINTOMAS E/OU EVENTOS ADVERSOS

ID participante/nome: _____

Data: _____

Semana de treino _____

Profissional: _____

MUDANÇA DE HÁBITOS NOS ÚLTIMOS 7 DIAS.

Alteração de alguma medicação e/ou dose? () Sim () não

Descreva: _____

Realizou alguma atividade física fora do habitual? () Sim () não

Descreva: _____

RELATO DE DESCONFORTO/MAL-ESTAR DURANTE OU APÓS AS SESSÕES DE TREINAMENTO NOS ÚLTIMOS 7 DIAS.

Desconforto respiratório () Sim () não

Associado ao exercício () Sim () não

Se sim: () Durante as sessões () Logo após as sessões () Em domicílio

Desconforto muscular () Sim () não

Dor muscular tardia ()

Associado ao exercício () Sim () não

Se sim: () Durante as sessões () Logo após as sessões () Em domicílio

Desconforto articular Sim () não ()

Associado ao exercício Sim () não ()

Se sim: () Durante as sessões () Logo após as sessões () Em domicílio

Outros ()

Descreva: _____

RELATO DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE OU APÓS AS SESSÕES DE TREINAMENTO NOS ÚLTIMOS 7 DIAS

Precisou de atendimento médico? () Sim () não
Associado ao exercício? () Sim () não

Sintomas:

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| () Tontura | () Náusea e/ou vômito |
| () Dor de cabeça | () Palpitação |
| () Dor no peito | () Visão turva/embaçada |
| () Desmaio | () Falta de ar |

Diagnóstico médico:

- () Crise hipoglicêmica () Crise hiperglicêmica () Crise hipotensiva
 () Crise hipertensiva () Crise respiratória

Outros ()

Descreva: _____

Eventos adversos graves () Sim () não

- () Arritmia
 () Acidente vascular encefálico
 () Ataque cardíaco
 () Outros

Descreva: _____

Associado ao exercício? () Sim () não

Necessitou de internação hospitalar? () Sim () não

APÊNDICE D - FICHA DE CONTROLE DE EVENTOS ADVERSOS – GRUPO CONTROLE

ID participante/nome: _____

Data: _____

Etapa: _____

Profissional: _____

Mudança de hábitos

Alteração de alguma medicação e/ou dose? Sim () Não ()

Descreva: _____

Está praticando atividade física? Se sim, qual ou quais?

Sim () Não ()

Qual a frequência semanal?

() Eventual () Raramente () 1x por semana () 2 ou mais vezes na semana

Descreva _____

Realizou alguma atividade física fora do habitual? Sim () Não ()

Descreva _____

Relato de desconforto/mal-estar.**Desconforto respiratório Sim () Não () Qual****a frequência semanal?**

- () Eventual
() Raramente
() 1x por semana
() Sistemáticamente (ocorrendo sempre)

Desconforto muscular Sim () Não ()**Qual a frequência semanal?**

- () Eventual
() Raramente
() 1x por semana
() Sistemáticamente (ocorrendo sempre)

Desconforto articular Sim () Não ()**Qual a frequência semanal?**

- () Eventual
() Raramente
() 1x por semana
() Sistemáticamente (ocorrendo sempre)

Outros ()

Descreva: _____

Relato de eventos adversos.

Precisou atendimento de emergência Sim () Não ()

Sintomas:

Tontura () Dor de cabeça () Visão turva/embaçada () Desmaio ()

Náusea e/ou vômito () Palpitação () Dor no peito () Falta de ar ()

Diagnóstico médico:

Crise hipoglicêmica () Crise hiperglicêmica () Crise hipotensiva ()

Crise hipertensiva () Crise respiratória ()

Outros ()

Descreva: _____

Eventos adversos graves Sim () Não ()

Necessitou internação hospitalar Sim () Não ()

Arritmia ()

Acidente vascular encefálico – AVE ()

Ataque cardíaco ()

Outros ()

Descreva: _____

**APÊNDICE E – ARTIGO REFERENTE AOS EFEITOS DE 12 SEMANAS DO
CORE-STUDY NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E QUALIDADE MUSCULAR**

**Effects of Multicomponent Training on
Body Composition and Muscle Function in Patients Severely Impaired by COVID-19: A
Randomized Controlled Trial**

Mabel Diesel (Corresponding author), Master Student, Sports Center, Federal University of Santa Catarina, Brazil

Address: Sports Center, Federal University of Santa Catarina, University Campus, Trindade, 88040-900 Florianópolis, Santa Catarina, Brazil,

E-mail: mabeldis@yahoo.com.br

Phone number: +55 48 988296122

Larissa Schlösser, MSc, Health Sciences Center/ Nutrition Department, Federal University of Santa Catarina, Brazil

Mariana Papini Gabiatti, MSc, Health Sciences Center/ Nutrition Department, Federal University of Santa Catarina, Brazil

Cintia de la Rocha Freitas, PhD, Sports Center/ Federal University of Santa Catarina, Brazil

Maria Eduarda de Moraes Sirydakís, MSc, Sports Center, Federal University of Santa Catarina, Brazil

Angelica Danielevicz, MSc, Sports Center, Federal University of Santa Catarina, Brazil

Fernanda Hansen, PhD, Health Sciences Center/ Nutrition Department, Federal University of Santa Catarina, Brazil

Fernanda Rodrigues Fonseca, PhD, Health Sciences Center/ Research Center for Asthma and Airway Inflammation, Federal University of Santa Catarina

Aline Mendes Gerage, PhD, Sports Center, Federal University of Santa Catarina, Brazil

Rodrigo Sudatti Delevatti, PhD, Sports Center, Federal University of Santa Catarina, Brazil

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the institution of origin (protocol 4,909,599), pre-registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-10y6jhrs).

Abstract – 291 words

Head title: Rehabilitation and body composition in long COVID

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to evaluate the effects of a rehabilitation program on body composition, phase angle (PhA), muscle function and quality of patients after COVID-19 infection.

METHODS: Adults and elderly infected with severe and critical COVID-19 were randomized into intervention group (IG, n= 21) and control group (CG, n= 19). The rehabilitation program lasted 11 weeks with two weekly sessions and consisted of a multicomponent physical training program (balance, aerobic and strength). The CG received recommendations for physical activity practice. Body composition, PhA, muscle function and quality were evaluated at baseline and after 11 weeks. Outcomes were analyzed by intention to treat (ITT) and per protocol (PP). **RESULTS:** Forty participants (19 women, 52.00 ± 12.93 years old) were evaluated. In the ITT, there was an increase in the fat percentage for the CG (2.27%; $p = 0.050$) and the PhA showed an opposite trend between the groups (IG: 0.13° ; CG: -0.24° ; Time \times Group interaction, $p = 0.031$). In the PP, CG increased body mass index, fat percentage, fat mass and visceral fat. Both groups showed increases in total fat-free mass, total lean mass, and leg lean mass. Moreover, IG showed improvements in PhA and fat percentage. Regarding muscle function and quality, both groups showed improvements in PP. **CONCLUSION:** This rehabilitation program was effective for improving PhA, and for preventing the increase in fat percentage, total fat, visceral fat, and body mass index in patients severely impaired by COVID-19.

IMPACT: The rehabilitation program proposed here proved to be safe and efficient to improve the cellular health and prevent negative changes in body composition, especially the increase in visceral fat, which are factors highly correlated with cardiometabolic problems. Additionally, we highlight its low cost and easy reproducibility.

Keywords: rehabilitation; exercise; COVID-19; body composition; muscle function.

Manuscript count – 3968 word

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) manifests itself in several ways, from asymptomatic through to severe and critical cases.¹ A greater severity of the disease is correlated to risk factors already identified in the literature, including obesity.¹⁻³ Other changes in body composition are also associated with poor prognosis of the disease, such as the presence of sarcopenia^{4,5} and greater amounts of visceral fat.⁶⁻⁹

The inflammatory process and the known “cytokine storm”¹⁰ triggered by COVID-19 infection, combined with physical inactivity, especially in hospitalized patients, creates an extremely negative situation for body composition. In these patients, losses of around 30% in quadriceps muscle thickness were evidenced after 7 days of mechanical ventilation¹¹ or 30% in the cross-sectional area of the rectus femoris after 10 days of admission to intensive treatment.¹² Overweight/obese patients with large amounts of intramuscular fat have even more pronounced losses, with greater reductions in lean mass or muscle damage;^{13,14} even in mild cases of the disease, an increase in fat mass has been reported in overweight subjects.¹⁵

In this context, the phase angle (PhA), which is an indicator of health and cellular integrity, is associated with inflammatory markers and is used as a prognostic marker in different diseases.^{16,17} In patients affected by COVID-19, it is expected that the inflammatory component of the disease, added to muscle loss, causes reductions in the PhA value.¹⁸⁻²⁰ In fact, individuals with dysphagia after extubating presented values of 4.0° for this parameter.²¹

After the acute phase of the disease, studies indicate that COVID-19 can trigger a persistent inflammatory condition, especially in overweight/obese patients, which could lead to resistance to the recovery of lean body mass and an accumulation of subcutaneous and visceral fat.²²⁻²⁵ In this sense, it is essential to recover muscle function and quality, as fatigue, muscle

weakness and exercise intolerance are some of the symptoms caused by the muscle damage due to COVID-19 infection that affect the quality of life of individuals.^{26,27} In the clinical context, taking into account the importance of functional status, the muscular strength or power that can be delivered per unit of muscle mass appears as a relevant marker of muscular quality.²⁸

Considering that body composition and associated parameters such as PhA and muscle quality are highly affected by COVID-19, it is essential to investigate training programs and their effects on such outcomes. Recent systematic reviews have revealed that COVID-19 rehabilitation programs involving exercise or physical activity are safe and effective for improving functional capacity, strength, muscular cross-sectional area and quality of life, highlighting that the majority of studies used aerobic, strength and respiratory training.^{29,30} However, the same authors conclude that the evidence produced so far in those affected by COVID-19 has come from studies with less methodological rigor, especially without the presence of a control group, making it difficult to clarify whether the results were from the intervention or part of the natural recovery process. Therefore, this work aims to analyze the effect of 11 weeks of a multicomponent physical training program on body composition, PhA, muscle function and quality in COVID-19 survivors.

METHODS

Study design

This study reports secondary outcome results of a medium-term (11 weeks) CORE (COvid-19 and REhabilitation) Study – a randomized controlled single-center clinical trial – with a hypothesis of superiority, conducted in parallel, single-blinded, and with a total duration of 24 weeks. The study is approved by the local ethics committee (4,909,599), registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-10y6jhrs), and was conducted at the Federal University of Santa Catarina Florianópolis (UFSC), Brazil. The complete protocol can be found

in Delevatti et al.³¹ and the report followed the guidelines of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) and the Consensus on Exercise Reporting Template (CERT).

Randomization

After baseline assessments, all eligible participants were randomly allocated (www.randomizer.org) into an intervention group (IG) or control group (CG) by a researcher not involved in the other experimental procedures of the study. Randomization was stratified by gender and carried out in blocks of 4–6 participants in a 1:1 ratio. Blinding of the participants and the exercise providers was not possible after group allocation. However, the study care (exercise and control procedure) providers have no role in assessing the treatment actions or analyzing and interpreting the data.

Participants

Participants were initially recruited from a list of patients provided by the team of doctors and physiotherapists from the Research Center for Asthma and Airway Inflammation, at the UFSC University Hospital, who had previously been admitted to this hospital with severe or critical COVID-19.¹ Subsequently, the study was also publicized through social media and television, seeking individuals who presented with chronic fatigue (score > 4 on the Chalder scale)³² post-infection. All eligible patients interested in participating in the study underwent a medical screening that consisted of clinical evaluation and electrocardiogram analysis. The eligibility criteria for the study were: minimum age of 18 years; already been discharged from hospital or completed the acute phase of the disease at least 6 weeks ago; and, generally, have respiratory, functional and cognitive stability. More details about the eligibility criteria can be found in Delevatti et al.³⁴ Individuals who had previously participated in a rehabilitation or physical exercise program or who were not available to participate in the proposed intervention were

excluded from the study. All participants provided oral and written informed consent, after the objectives, procedures and risks of the study had been explained, and the study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

Clinical data

For those who agreed to participate, a complementary anamnesis was administered with the medical screening, containing sociodemographic and general health information, along with a clinical history relating to the period of COVID-19 infection.

Outcomes

All outcomes were evaluated before the start of the intervention and after 11 weeks, at the UFSC Sports Center (CDS), carried out by the same evaluators, who were experienced and blinded to the allocation of participants.

Body composition

Anthropometric and body composition measurements were always taken in the morning after at least 4 hours of fasting. All participants were instructed not to practice physical exercise the day before, to abstain from alcoholic, caffeinated or diuretic drinks in the 48 hours prior to assessment and, in the case of women, not to be menstruating. Participants were also instructed to wear gym clothes without zippers or metal, be barefoot, without earrings, rings or any type of adornment and to urinate 30 minutes before assessment. After the assessments, everyone received a standardized snack consisting of 25 g of wholegrain crackers and a banana.

Body composition was assessed using computerized densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) with a Hologic[®] instrument (Discovery WI Fan-beam S/N 81593, Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) calibrated and used following the manufacturer's recommendations.

Phase angle

PhA measurement was evaluated using multifrequency octapolar bioimpedance (InBody® 720, Biospace, Los Angeles, CA, USA). The PhA was calculated using the following equation: $\text{PhA} = \arctan (Xc/R) \times (180/\pi)$.¹⁷ Further details can be found in Delevatti et al.³¹

Anthropometry

To determine the body mass index ($\text{BMI} = \text{kg}/\text{m}^2$), body mass was measured using the previously mentioned bioimpedance device and height was measured using a stadiometer (Alturaexata®, with 1 mm precision). The waist was measured using an exible and inelastic measuring tape (Cescorf®, with a precision of 1 mm) and the waist-to-height ratio (WHR) was determined.

Muscle function and quality

The number of repetitions obtained in the 30-second sit-to-stand test proposed by Rikli and Jones,³ was used to calculate muscle function and quality. Regarding function responses, absolute power (W) and allometric power ($\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$) values were calculated, and muscle quality was determined by calculating specific power, which is the ratio between absolute power and leg lean mass, obtained by DXA ($\text{W}\cdot\text{kg}^{-1}$).³⁴

Intervention and control procedures

The intervention lasted 11 weeks and consisted of twice-weekly multicomponent training sessions, with a minimum interval of 48 hours between sessions. The first week was dedicated to familiarizing the participants and the remaining 10 weeks were divided into two mesocycles, aiming at progression in training volume.

The training sessions were carried out at the CDS/UFSC Rehabilitation Center, lasting approximately 70 minutes and divided in the following manner and sequence: 5 minutes of joint warm-up; 15 minutes of balance training; 25 minutes of aerobic training; 20 minutes of strength training; and 5 minutes of stretching. The order of the main parts (aerobic and strength) was alternated throughout the sessions, as a motivational factor and to not prioritize any of the components, given the interference effect that these types of training can exert on each other.

Specifically, strength training was carried out using body weight and elastic rubbers, with sets of 10–15 repetitions at the usual speed and perceived moderate load, with 1-minute breaks between sets. The load was resized whenever the patients performed all sets at the upper limit of the repetition range in two consecutive sessions, without great effort, adding dumbbells or increasing elastic resistance. Progression between the two mesocycles was achieved by increasing one series per exercise. Details of the intervention can be accessed in Supplementary Table S1.

All sessions were carried out individually, under the supervision of three instructors (two teachers and a physical education student). Additionally, the study had a wide range of times available to carry out the intervention, aiming to increase adherence.

Participants allocated to the CG received, in an individual meeting, recommendations and guidance on physical activity and sedentary behavior based on the Brazilian Guide to Physical Activity³⁵ and targeted at the participant's age group (adult or elderly).

Participant safety

As safety variables, we adopted the measurement of blood pressure (before the sessions), capillary blood glucose (priority in patients with diabetes mellitus), peripheral O₂ saturation and heart rate before, during and after all sessions of exercise. Further details are previously described in the protocol article.³¹

Control of adverse events

A standardized form was completed, in person and weekly, after each training session by all participants in the intervention group, with the aim of collecting information on adverse events. Participants in the control group completed this form via a video call held in the middle and at the end of the 11-week period.

Adherence

When a participant in the intervention group had two or more absences, they were contacted to find out the reason for the absence and to help if necessary.

Statistics

This study reports secondary outcomes of the CORE Study, therefore its sample size calculation was based on the study by Liu et al.³⁶ for the distance covered in the six-minute-walk test (primary outcome). The calculation was carried out using the G*POWER 3.1 program, adopting a significance level of 0.05, a power of 80% and a correlation coefficient of 0.5. The resulting number of individuals in each group was 22.

The characterization variables had their normality and homogeneity tested using Shapiro-Wilk and Levene tests, respectively. Those classified as normal are presented as the mean and standard deviation, whereas those classified as non-normal are presented as the median and interquartile range. Categorical variables for characterizing the sample are presented as absolute frequency (sample n) and relative frequency (%). For comparison between groups, the independent t -test or its non-parametric counterpart was used for continuous data and Fischer's exact test for categorical data.

Outcomes are presented as mean and standard error values. Data analysis was performed using generalized estimating equations, adopting the Bonferroni post hoc test. Outcomes were

analyzed by intention to treat (ITT) and per protocol (PP). For ITT analysis, all data from randomized patients were used and missing data were imputed using maximum likelihood estimation. In PP analysis, participants who completed at least 70% of the proposed sessions were included, and in the CG those who attended the 12-week assessments, thus there were no imputed data. The significance adopted was 0.05. Statistical treatment of data was carried out using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 29.0.1.0.

RESULTS

Between October 2021 and September 2022, a total of 89 participants were contacted for inclusion. Of these, 49 did not meet the inclusion criteria or refused to participate in the study. Thus, 40 participants were randomized: 21 in the IG and 19 in the CG. During the study follow-up, one participant left the IG for personal reasons (Figure 1).

The sample can be considered similar between the groups in terms of sociodemographic data, presence of chronic diseases, types, length of hospitalization (when applicable) and symptoms. In general, of the 40 participants, 31 (77.5%) underwent hospitalization in the acute phase of the disease and 21 (52.50%) required mechanical ventilation (Table 1).

The average adherence of IG participants was $73 \pm 24\%$, or 1.5 weekly sessions, with 10 individuals not reaching the 70% minimum frequency for PP analysis. There were no serious adverse events associated with the intervention. The average IG training load parameters are presented in Table 2.

The results regarding anthropometric, body composition and PhA outcomes in the pre- and post-intervention moments are presented in Table 3. In the ITT analysis, there was an increase in the percentage of body fat in the CG (2.27%; $p = 0.050$) and the PhA showed a tendency towards opposite behavior between the groups (IG: 0.13° ; CG: -0.24° ; Time \times Group

interaction, $p = 0.031$). For the other outcomes, both anthropometric and body composition, no significant changes were identified in the ITT analysis (all $p > 0.05$).

The PP analysis identified that CG, during the 11-week period, increased the BMI (0.59 kg/m²; $p < 0.001$), fat mass (1.08 kg; $p < 0.001$) and the amount of visceral adipose tissue (61.69 g; $p = 0.010$). For the fat percentage variable, the behavior was opposite for the groups, with the IG showing a reduction (-0.52%; $p = 0.019$) and the CG showing an increase (0.70%; $p = 0.027$). Both groups showed increases in total body fat-free mass ($p = 0.004$), total lean mass ($p = 0.005$) and leg lean mass ($p = 0.005$) in the PP analysis. Only the IG showed improvements in PhA values (0.19°; $p = 0.001$).

Regarding function, measured by absolute and allometric power, and muscle quality, measured by calculating the specific power of lower limbs, the results are presented in Table 4. The ITT analysis did not detect any significant difference after 11 weeks (all $p > 0.05$); however, in the PP analysis both groups showed improvements in absolute ($p < 0.001$), allometric ($p < 0.001$) and specific power ($p = 0.011$).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first randomized controlled clinical trial to report the effects of 11 weeks of a multicomponent training program on anthropometric outcomes, body composition, PhA, muscle function and quality in individuals severely affected by COVID-19 approximately 12 months after the acute phase of the disease. Initially, the ITT analysis shows an increase in the percentage of body fat only in the CG and a trend of behavior in opposite directions for the PhA, with improvement for the IG and worsening for the CG. Therefore, we can assume that the training program played a protective role in relation to body fat gain and caused a possible improvement in health and cellular integrity, evidenced by the increase in PhA.

The PP analysis confirms these findings to a certain extent. Regarding body fat, the PP analysis confirms the increase in percentage of fat in the CG, albeit at a lower magnitude (2.27% by ITT to 0.70% by PP). These results are in line with the findings regarding the absolute values of total body fat and visceral adipose tissue, which again show an increase only in the CG. On the other hand, in the IG, there is a reduction of the percentage of fat, which despite being small (-0.52%) is significant. This consolidates the fact that the multicomponent training program implemented in this study, in just 11 weeks, played a protective role in relation to the possible increase in body fat indicators.

Regarding fat-free mass and lean mass, the ITT analysis did not indicate any significant changes. The short intervention time (a hypertrophic response would require longer periods of training)³⁷ and the low weekly volume of strength training (an important factor for the hypertrophy process)^{38,39} possibly explain this result. This hypothesis becomes reinforced when the PP analysis brings to light small but significant increases in these parameters in the IG, indicating the beginning of a hypertrophic process. Interestingly, the CG also presents significant results, which probably portrays a recovery process even 1 year after the infection.

On the other hand, evidence suggests that there could be a process of anabolic resistance or catabolic crisis caused by the virus within 1 or 2 years after infection.⁴⁰⁻⁴² In this context, despite the intensity of the training program being the minimum necessary for physiological adaptations, as shown in Table 2, around 42% of IG participants had a reduction in muscle mass after 11 weeks of training compared to 38% in the CG. This finding may indicate the need for nutritional support to maintain or improve muscle mass in the context of COVID-19 rehabilitation.

Regarding the anthropometric parameters BMI, waist and WHR, the ITT analysis did not indicate any significant changes for any of the groups. This result was already expected and is especially justified by the short time and low weekly frequency of intervention, coupled with

the lack of control over food intake. In the PP analysis, the CG showed an increase in BMI, moving from overweight to obesity. This result is possibly due to the increase in body fat in the CG, given the increase in body fat percent, fat mass and visceral adipose tissue in the PP analysis of this group. A recent observational study found that after 1 year of COVID-19 infection there was an increase of BMI in 80% of individuals admitted to intensive care, with this increase being more frequent in patients who have not undergone a rehabilitation process,⁴³ in line with the behavior observed in the present study.

When analyzing the PhA results, the trend found in the ITT analysis is partially corroborated in the PP analysis, as positive behavior is confirmed in the IG without the opposite for the CG. Additionally, the magnitude of response for the PhA increases in the PP analysis (2.41% by ITT to 3.72% by PP), which is in line with the literature, demonstrating the positive influence of strength training on this parameter.^{44,45} It is noteworthy that even participants who performed more training sessions did not achieve an increase of magnitude greater than the loss in this parameter, evidenced in the analysis by ITT in the CG (4.39%), which strengthens the need for programs of physical exercise like the one proposed in this study to reverse this situation. Additionally, the magnitudes of improvement, despite being small, become extremely important considering that the participants in the present study present PhA values below those considered “normal” for their age group, as a recent meta-analysis that sought reference values for this parameter found values of around 5.30° for elderly people over 80 years old.⁴⁶

Regarding function responses (absolute power and allometric power) and muscle quality (specific power), the PP analysis demonstrates a significant response for the three variables, which does not happen in the ITT analysis, although improvements occurred in the 30-second sit-to-stand test and lift both in the ITT analysis (IG: 2 repetitions; CG: 1 repetition; $p = 0.023$) and the PP analysis (IG: 1.7 repetitions; CG: 1.3 repetitions; $p = 0.005$), according to data presented in another study.⁴⁷ This result brings to light that even with the improvement of

functional parameters (30-second sit-to-stand test), power appears to be dependent on greater adherence to training. What is surprising is the improvement found in the CG. This behavior could be explained by the fact that it was not a traditional control, and therefore possibly could have adhered to some of the physical activity recommendations made at the beginning of the study. A scoping review by Williamson et al.⁴⁸ shows that physical activity recommendations play a significant role in directing individual factors to improve their levels, especially when provided in a personalized way and made by health professionals, as was done in the present study.

Such adherence could also be a possible answer to the improvements in fat-free mass and lean mass found in the PP analysis for the CG. When we verified that the magnitude of improvement in the leg lean mass was greater than that found in the total lean mass, both in the IG (4.26% x 1.02%) and the CG (3.31% x 1.48%), we could infer that this response is possibly because the lower limbs received a greater volume of mechanical overload in the training sessions or simply during a supposed walk carried out by the CG participants. This stimulus, which, despite not being the ideal format for this purpose, could result in greater hypertrophy of the lower limbs in both groups, is in line with the study by Ozaki et al.,⁴⁹ which demonstrated that walking could trigger a hypertrophic process in the lower limbs in untrained elderly people.

As strengths of the study, we can highlight that despite the short intervention time, with a frequency of just twice a week and a training intensity borderline for any organic adaptation to occur, we have already seen positive changes in numerous outcomes, especially in the PP analysis. The improvements in aspects of body composition, especially the protective effect in relation to the increase in visceral fat, which is correlated with numerous cardiometabolic disorders⁵⁰ present in these participants, is an important point to be highlighted. Furthermore, the program was applied approximately 1 year after the participants were infected by COVID-19, showing that even after this period it is necessary to implement physical exercise programs

aimed at the complete rehabilitation of these patients, particularly in relation to body composition and associated parameters. Additionally, clinical trials evaluating the effects of rehabilitation programs over a longer period than 6 months after the acute phase of the disease are absent to date, which, despite being a strong point of the present study, makes it difficult to compare with other results.

Limitations

This study has some limitations, such as the lack of a specific sample size calculation for the outcomes listed here and the lack of control over participants' nutritional intake. Another point to mention is the significant number of participants who did not reach the 70% frequency of participation in the sessions, thus reducing the number of participants in the PP analysis. This fact highlights the need for approaches such as psychological support or motivational strategies that aim to increase this population's adherence to training programs, thus making them more effective and efficacious, as the PP results surpass those of ITT.

CONCLUSION

This multicomponent physical training program was effective at improving indicators such as fat percentage and the PhA and preventing the increase in visceral fat, total fat and BMI, which are factors highly correlated with cardiometabolic problems and, previously, to the very risk of developing a more severe condition from COVID-

Acknowledgments

The authors would like to thank the food company Leve Croc for providing the wholegrain crackers consumed by the participants.

Contributorship

AD, AMG and RSD planned the study. FRS was responsible for recruiting participants from the Research Center for Asthma and Airway Inflammation. LS, FH, MPG and MD collected the data. RSD performed the statistical analyses with support from MD. AD, MEMS and CRF were responsible for the intervention. All authors reviewed and gave their contributions before approving the manuscript for submission. The corresponding author attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

Competing interests

The authors declare no support from any organization for the submitted work. All authors report no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. All authors confirm that they had full access to all the data in the study and accept responsibility to submit for publication.

References

1. WHO. Clinical management of COVID-19: Living guideline. Geneva: World Health Organization, 2022.
2. YANG, J. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 94, p. 91–95, 2020.
3. HUANG Y, LU Y, HUANG YM, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Metabolism**, v. 113, 2020.

4. SIAHAAN, Y. M. T. et al. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) outcomes in patients with sarcopenia: A meta-analysis and meta-regression. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 48, p. 158– 166, 2022.
5. WANG, Y. et al. Sarcopenia and COVID-19 Outcomes. **Clinical interventions in aging**, v. 18, p. 359–373, 2023.
6. YANG Y, DING L, ZOU X, et al. Visceral Adiposity and High Intramuscular Fat Deposition Independently Predict Critical Illness in Patients with SARS-CoV-2. **Obesity (Silver Spring)**, v.11, n 28, p. 2040-2048, 2020.
7. CHEN, L. et al. Visceral adipose tissue and risk of COVID-19 susceptibility, hospitalization, and severity: A Mendelian randomization study. **Frontiers in public health**, v. 10, 2022.
8. WATANABE, M. et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 111, 2020.
9. BUNNELL, K. M. et al. Body composition predictors of outcome in patients with COVID-19. **International journal of obesity (2005)**, v. 45, n. 10, p. 2238–2243, 2021.
10. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03
11. DE MOURA, P. H. et al. Mapping peripheral and abdominal sarcopenia acquired in the acute phase of COVID-19 during 7 days of mechanical ventilation. **Scientific reports**, v. 13, n.1, 2023.
12. DE ANDRADE-JUNIOR, M. C. et al. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19. **Frontiers in physiology**, v. 12, n. 640973, 2021.
13. GUALTIERI, P. et al. Body Composition Findings by Computed Tomography in SARS-CoV-2 Patients: Increased Risk of Muscle Wasting in Obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 13, 2020.
14. Rossi AP, Gottin L, Donadello K, et al. Intermuscular Adipose Tissue as a Risk Factor for Mortality and Muscle Injury in Critically Ill Patients Affected by COVID-19. *Front Physiol.* 2021;12:651167. Published 2021 May 6. doi:10.3389/fphys.2021.651167
15. YAZDANPANAHA, M. H et al. COVID-19 Induces Body Composition and Metabolic Alterations. **Cureus**, v. 15, n.1, 2023.

16. TOMELERI, C. M. et al. Phase angle is related with inflammatory and oxidative stress biomarkers in older women. **Experimental gerontology**, v.102, p. 12–18, 2018.
17. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31(6):854-861. doi:10.1016/j.clnu.2012.05.008 – estilo AMA
18. WELCH, C. et al. COVID-19 and Acute Sarcopenia. **Aging and disease**, v. 11, n. 6, p.1345-1351, 2020.
19. CORNEJO-PAREJA, I. et al. Phase angle and COVID-19: A systematic review with meta-analysis. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**. Advance online publication, 2023.
20. OSUNA-PADILLA, I. A. et al. Low muscle mass in COVID-19 critically-ill patients: Prognostic significance and surrogate markers for assessment. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 41, n.12, p. 2910–2917, 2022.
21. REYES-TORRES, C. A. et al. Phase angle and overhydration are associated with post-extubating dysphagia in patients with COVID-19 discharged from the ICU. **Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 37, n.1, p. 110–116, 2022.
22. VAN DEN BORST, B. et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v.73, n.5, p. e1089–e1098, 2021.
23. DI FILIPPO L, DE LORENZO R, D'AMICO M, et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. **Clinical Nutrition**. v. 40, n. 4 p.2420-2426, 2021.
24. LEMOS, M. M. et al. Body composition and cardiorespiratory fitness in overweight or obese people post COVID-19: A comparative study. **Frontiers in physiology**, v. 13, 2022.
25. JORIS, M. et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Survivors: Evidence of a Sustained Exercise Intolerance and Hypermetabolism. **Critical care explorations**, v. 3, n.7, 2021.
26. SILVA, C. C. et al. Muscle dysfunction in the long coronavirus disease 2019 syndrome: Pathogenesis and clinical approach. **Reviews in medical virology**, v. 32, n. 6, e2355, 2022.

27. HEJBØL, E. K. et al. Myopathy as a cause of fatigue in long-term post-COVID-19 symptoms: Evidence of skeletal muscle histopathology. **European journal of neurology**, v. 29, n.9, p. 2832–2841, 2022.
28. BARBAT-ARTIGAS, S. et al. How to assess functional status: a new muscle quality index. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 16, n. 1, p. 67–77, 2012.
29. RAHMATI, M. et al. Effects of physical rehabilitation interventions in COVID-19 patients following discharge from hospital: A systematic review. **Journal of integrative medicine**, v. 21, n.2, p. 149–158, 2023.
30. AHMADI HEKMATIKAR, A. H. et al. Functional and Psychological Changes after Exercise Training in Post-COVID-19 Patients Discharged from the Hospital: A PRISMA-Compliant Systematic Review. **International journal of environmental research and public health** v. 19, n. 4, p. 2290, 2022.
31. DELEVATTI, R. S. *et al.* Effects of physical training on functional, clinical, morphological, behavioural and psychosocial outcomes in post-COVID-19 infection: COVID-19 and REhabilitation study (CORE-study)—a study protocol for a randomised controlled clinical trial. **Trials**, v. 24, n. 1, p. 1-17, 2023.
32. JACKSON, C. The Chalder fatigue scale (CFQ 11). **Occupational medicine**, v. 65, n. 1, p. 86-86, 2015.
33. RIKLI, R.; JONES, C.J. Senior fitness test manual. California: HumanKinetics, 2013.
34. Alcazar J, Aagaard P, Haddock B, et al. Assessment of functional sit-to-stand muscle power: Cross-sectional trajectories across the lifespan. *Exp Gerontol*. 2021;152:111448. doi:10.1016/j.exger.2021.111448
35. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia de Atividade Física para a População Brasileira [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021:54.
36. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101166. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101166
37. Sale DG. Neural adaptation to resistance training. *Med Sci Sports Exerc*. 1988;20(5 Suppl):S135-S145. doi:10.1249/00005768-198810001-00009

38. Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci.* 2017;35(11):1073-1082. doi:10.1080/02640414.2016.1210197
39. Csapo R, Alegre LM. Effects of resistance training with moderate vs heavy loads on muscle mass and strength in the elderly: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports.* 2016;26(9):995-1006. doi:10.1111/sms.12536
40. WELCH, C. et al. Acute Sarcopenia Secondary to Hospitalisation - An Emerging Condition Affecting Older Adults. **Aging and disease**, v. 9, n.1, p. 151-164, 2018.
41. CHAN, K. S. et al. Evaluating Muscle Mass in Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome: A 1-Year Multicenter Longitudinal Study. **Critical care medicine**, v. 46, n.8, p. 1238-1246, 2018.
42. MONTES-IBARRA, M. et al. The Impact of Long COVID-19 on Muscle Health. **Clinics in geriatric medicine**, v. 38, n.3, p. 545–557, 2022.
43. Peball M, Rass V, Valent D, et al. Body composition and physical performance one year after COVID-19 [published online ahead of print, 2023 Jul 6]. *Am J Phys Med Rehabil.* 2023;10.1097/PHM.0000000000002314. doi:10.1097/PHM.0000000000002314
44. Tomeleri CM, Ribeiro AS, Cavaglieri CR, et al. Correlations between resistance training-induced changes on phase angle and biochemical markers in older women. *Scand J Med Sci Sports.* 2018;28(10):2173-2182. doi:10.1111/sms.13232
45. Campa F, Colognesi LA, Moro T, et al. Effect of resistance training on bioelectrical phase angle in older adults: a systematic review with Meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(3):439-449. doi:10.1007/s11154-022-09747-4
46. Mattiello R, Amaral MA, Mundstock E, Ziegelmann PK. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. *Clin Nutr.* 2020;39(5):1411-1417. doi:10.1016/j.clnu.2019.07.004
47. Danielevicz, A. Efeitos do treinamento físico multicomponente em desfechos funcionais de adultos e idosos pós-COVID-19 aguda: COvid and REhabilitation Study (CORE Study). Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de pós-graduação em Educação física, 2023.
48. WILLIAMSON, C. et al. Get the message? A scoping review of physical activity messaging. **Int J Behav Nutr Phys Act.** v. 17, n. 1, p. 51, 2020.

49. Ozaki H, Nakagata T, Yoshihara T, et al. Effects of Progressive Walking and Stair-Climbing Training Program on Muscle Size and Strength of the Lower Body in Untrained Older Adults. *J Sports Sci Med.* 2019;18(4):722-728. Published 2019 Nov 19.
50. BLÜHER, M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine reviews*, v. 41, n. 3, 2020

Table 1. Baseline Characteristics of Participants Allocated to the Intervention vs Control Groups.

	IG (n = 21)	CG (n = 19)	P value
<i>Demographics</i>			
Age (years)	50,76 ±14,23	53.37 ±11.56	0,531
Sex (M/F)	11/10	10/9	>0,999
Time post-COVID (dias)	384,71±171,07	376,58±195,07	0,889
<i>Clinical features</i>			
Hypertension, n (%)	5 (23,8%)	7 (36,8%)	0,494
Diabetes mellitus, n (%)	5 (23,8%)	3 (15,8%)	0,698
Dyslipidemia, n (%)	4 (19,0%)	2 (10,5%)	0,664
Ex-smokers, n (%)	5 (23,8%)	7 (36,8%)	0,949
Pulmonary disease, n (%)	4 (19,0%)	2 (10,5%)	0,664
<i>Hospitalization</i>			
ICU, n (%)	13 (61,9%)	13 (68,4%)	0,748
Nursery, n (%)	4 (19%)	1 (5,3%)	0,345
Without hospitalization, n (%)	4 (19%)	5 (26,3%)	0,712
Mechanical Ventilation, n (%)	9 (42,9%)	12 (63,2%)	0,225
ICU, days	11(13)	14(12)	0,341
Mechanical Ventilation, days	8(18)	8(12)	0,639
Hospital length of stay, days	15(15)	18(19)	0,771
<i>Symptoms Acute Phase, n</i>			
Dyspnea	17 (81,0%)	13 (68,4%)	0,473
Myalgia	10 (47,6%)	12 (63,2%)	0,360
Fatigue	14 (66,7%)	16 (84,2%)	0,281
<i>Symptoms post-Acute Phase, n</i>			
Dyspnea	16 (76,2%)	11 (57,9%)	0,314
Myalgia	11 (52,4%)	11 (57,9%)	0,761
Fatigue	14 (66,7%)	16 (84,2%)	0,281

Data described by mean and standard deviation, median (IQR) and absolute and relative frequency (%); M: male; F: female; ICU: Intensive Care Unit; IG: Intervention Group; CG: Control Group.

Table 2. Training parameters (n = 20)

Parameters	Mean±SD
Velocity (km/h)	4,5 ± 1,2
Distance (km)	1,2 ± 0,3
Sit and Stand (repetitions)	14 ± 1
RPE – session (a.u.)	3,2 ± 0,9

Data are presented as mean±SD; RPE: Rate of Perceived Exertion; a.u.: arbitrary units.

Table 3. Anthropometric, body composition and phase angle data at pre (baseline) and post-intervention (12-Weeks) (n=40).

Intention to treat (ITT)		Baseline	12-Weeks	Mean difference (95% CI)	P Group	P Time	P Interaction
BMI (Kg/m ²)	IG (21)	31,31 ± 1,49	30,86 ± 1,24	-0,44(-2,34;1,44)	0,595	0,874	0,575
	CG (19)	29,91 ± 1,30	30,16 ± 1,77	0,25(-1,30;1,80)			
Body Fat (%)	IG (21)	36,03 ± 1,82	35,81 ± 1,90	-0,22(-1,38;0,94)	0,781	0,115	0,055
	CG (19)	35,50 ± 1,68	37,77 ± 2,06*	2,27 (0,00; 4,53)			
Fat Mass (Kg)	IG (21)	32,03 ± 3,03	30,66 ± 2,49	-1,36(-5,36;2,63)	0,771	0,841	0,176
	CG (19)	29,40 ± 2,13	31,24 ± 2,74	1,84 (-0,52; 4,20)			
Total Fat-free Mass (Kg)	IG (21)	54,20 ± 2,79	53,17 ± 2,37	-1,02 (-4,42;2,36)	0,705	0,292	0,843
	CG (19)	52,96 ± 2,63	51,45 ± 3,64	-1,50 (-4,75;1,75)			
Total Lean Mass (Kg)	IG (21)	51,66 ± 2,69	50,69 ± 2,27	-0,97 (-4,28; 2,34)	0,662	0,312	0,862
	CG (19)	50,22 ± 2,86	48,84 ± 3,50	-1,37 (-4,49; 1,74)			
Leg Lean Mass (Kg)	IG (21)	16,25 ± 0,86	16,65 ± 0,80	0,39(-0,58;1,36)	0,739	0,792	0,422
	CG (19)	16,14 ± 0,79	15,94 ± 1,13	-0,19(-1,25;0,86)			
Visceral Adipose Tissue (g)	IG (21)	823,08 ± 74,17	819,68 ± 74,47	-3,39 (-66,09;59,31)	0,76	0,39	0,305
	CG (19)	831,57 ± 83,49	883,15 ± 105,11	51,57 (-32,72; 135,87)			
Waist (cm)	IG (21)	98,07 ± 2,89	97,55 ± 2,75	-0,51 (-3,50;2,47)	0,550	0,582	0,901
	CG (19)	95,56 ± 3,02	94,75 ± 4,14	-0,81 (- 4,48; 2,85)			
WHR	IG (21)	0,58 ± 0,16	0,58 ± 0,16	0,01 (-0,06;0,02)	0,454	0,995	0,908
	CG (19)	0,57 ± 0,01	0,56 ± 0,02	0,01 (-0,02;0,01)			
Phase Angle (°)	IG (21)	5,40 ± 0,20	5,54 ± 0,19	0,13 (-0,01;0,29)	0,653	0,561	0,031
	CG (19)	5,47 ± 0,18	5,23 ± 0,19	-0,24 (-0,55;0,06)			

Per Protocol (PP)

		Baseline	12-Weeks	Mean difference (95% CI)	P Group	P Time	P Interaction
BMI (Kg/m ²)	IG (11)	31,38 ± 1,61	31,34 ± 1,68	-0,04 (-0,47; 0,38)	0,535	0,020	0,007
	CG (13)	29,56 ± 1,67	30,16 ± 1,77*	0,59 (0,41; 0,78)			
Body Fat (%)	IG (11)	37,67 ± 2,47	37,15 ± 2,52*	-0,52 (-0,95; -0,08)	0,997	0,638	0,002
	CG (13)	37,07 ± 2,06	37,77 ± 2,06 *	0,70 (0,08; 0,95)			
Fat Mass (Kg)	IG (11)	31,53 ± 2,87	31,23 ± 2,96	-0,30 (-1,05; 0,45)	0,866	0,107	0,004
	CG (13)	30,16 ± 2,84	31,24 ± 2,74 *	1,08 (0,51; 1,65)			
Total Fat-free Mass (Kg)	IG (11)	50,52 ± 2,81	51,01 ± 2,86	0,49 (-0,20; 1,18)	0,947	0,004	0,515
	CG (13)	50,67 ± 3,25	51,45 ± 3,64	0,78 (0,26; 1,29)			
Total Lean Mass (Kg)	IG (11)	48,20 ± 2,71	48,69 ± 2,76	0,49 (-0,21; 1,19)	0,998	0,005	0,543
	CG (13)	48,08 ± 3,37	48,84 ± 3,50	0,76 (0,24; 1,28)			
Leg Lean Mass (Kg)	IG (11)	15,16 ± 0,96	15,82 ± 1,03	0,65 (-0,03; 1,35)	0,896	0,005	0,718
	CG (13)	15,43 ± 1,07	15,94 ± 1,13	0,51 (0,09; 0,92)			
Visceral Adipose Tissue (g)	IG (11)	918,15 ± 108,05	854,19 ± 97,20	-63,96 (-150,60; 22,67)	0,820	0,964	0,012
	CG (13)	821,46 ± 114,70	883,15 ± 105,11*	61,69 (14,81; 108,57)			
Waist (cm)	IG (11)	97,40 ± 3,71	97,87 ± 3,93	0,46 (-0,73; 1,66)	0,612	0,758	0,667
	CG (13)	94,83 ± 4,16	94,75 ± 4,14	-0,07 (-2,22; 2,07)			
WHR	IG (11)	0,59 ± 0,02	0,60 ± 0,02	0,00 (-0,01; 0,01)	0,378	0,454	0,711
	CG (13)	0,56 ± 0,02	0,56 ± 0,02	0,00 (-0,01; 0,01)			
Phase Angle (°)	IG (11)	5,11 ± 0,26	5,30 ± 0,24*	0,19 (0,07; 0,30)	0,956	0,006	0,018
	CG (13)	5,22 ± 0,17	5,23 ± 0,19	0,01 (-0,08; 0,10)			

*: different from baseline (p<0,05); IG: intervention group; GC: control Group; CI: confidence interval; BMI: body mass index; WHR: waist:height ratio.

Table 4. Muscle function and quality in the pre (baseline) and post-intervention (12-Weeks) (n=39).

Intention to treat (ITT)

		Baseline	12-Weeks	Mean difference (95% CI)	P Group	P Time	P Interaction
Absolute power (W)	IG (21)	277,62 ±21,94	304,66 ±22,71	27,03 (1,47; 52,59)	0,902	0,605	0,320
	CG (18)	299,76 ± 29,88	291,22 ± 35,36	- 8,54(-73,87; 56,78)			
Allometric power (W.m ⁻²)	IG (21)	99,01 ± 7,12	109,32 ±7,29	10,31 (1,62; 18,99)	0,885	0,507	0,277
	CG (18)	103,90 ± 9,33	101,40 ± 9,98	- 2,49(-23,87; 18,88)			
Specific power (W. Kg ⁻¹)	IG (21)	16,91 ± 0,83	18,32 ± 1,03	1,40 (0,66; 2,74)	0,704	0,253	0,575
	CG (18)	17,92 ± 1,21	18,40 ±1,46	0,48 (-2,46; 3,42)			

Per Protocol (PP)

		Pré-intervenção	Pós-intervenção	Mean difference (95% CI)	P Grupo	P Tempo	P Interação
Absolute Power (W)	IG (11)	253,23 ± 30,99	280,30 ± 27,20	27,07 (2,39; 51,75)	0,945	<0,001	0,430
	CG (11)	248,00 ± 26,46	291,22 ± 35,36	43,21 (11,58; 74,85)			
Allometric Power (W.m ⁻²)	IG (11)	93,53 ± 10,40	104,21 ± 9,32	10,67 (1,63; 19,71)	0,701	<0,001	0,590
	CG (11)	86,73 ± 6,68	101,40 ± 9,98	14,66 (3,31; 26,02)			
Specific Power (W.Kg ⁻¹)	IG (11)	16,34 ± 1,23	17,82 ± 1,30	1,47(-0,40;3,35)	0,853	0,011	0,694
	CG (11)	16,38 ± 1,02	18,40 ± 1,46	2,01 (0,73;3,96)			

*: different from baseline (p<0,05); IG: intervention group; GC: control Group; CI: confidence interval.

Figure 1. Flow of Participants Through the Study

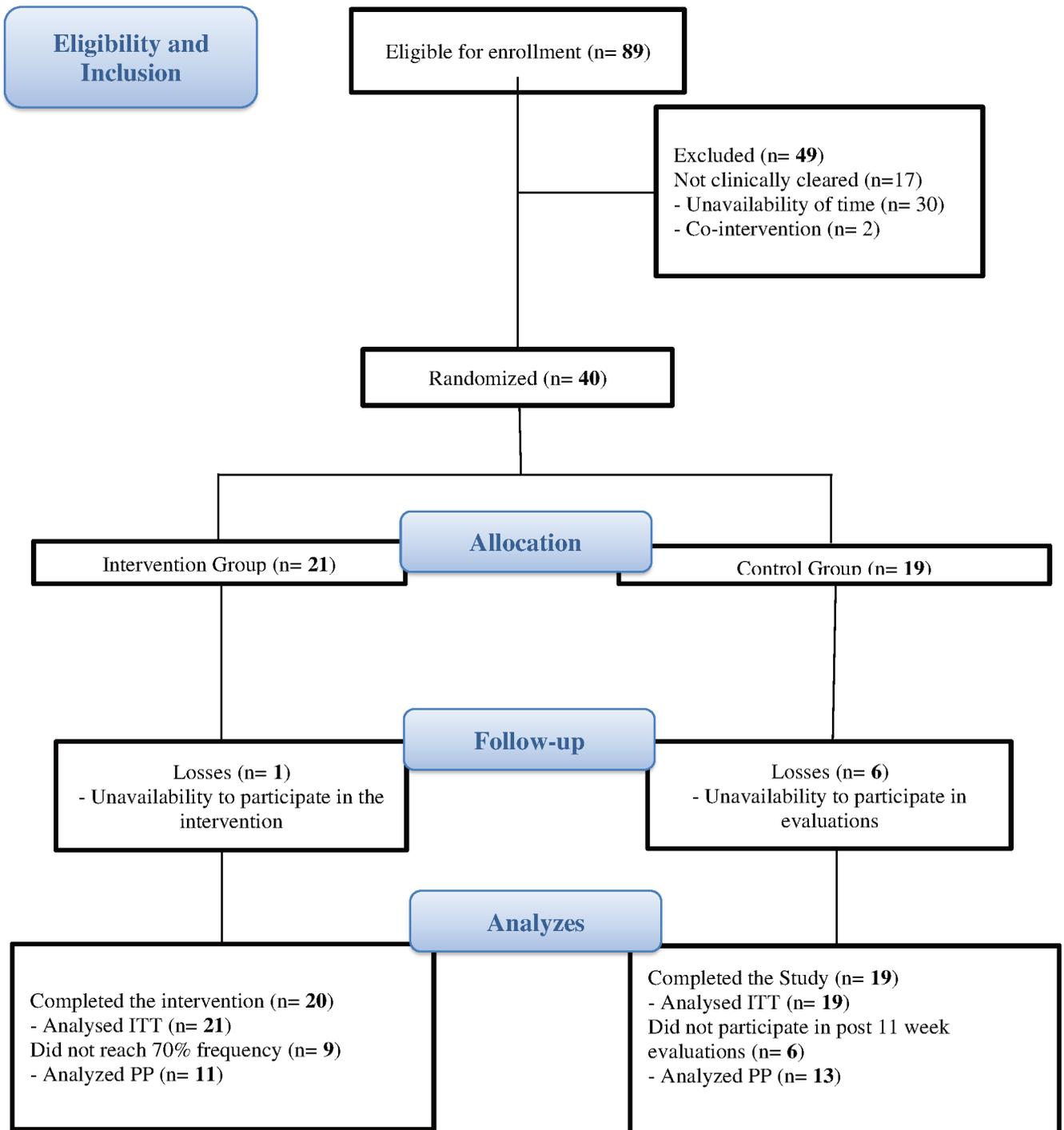


Table S1. – Structuring training sessions throughout the Rehabilitation Program

Weeks	Balance Training	Aerobic Training	Resistance Training
1	Familiarization with the training model (focus on learning movements and perception of effort)		
- 6	<ul style="list-style-type: none"> • 3 exercises; • 2 fixed postures and 1 simple displacement; • 3 series of 10 to 30 seconds; • 30 seconds break; • degree of complexity progressing in different levels: 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 minutes of interval training <p>Duration of blocks in two levels: Level 1 - 5 blocks of 3 minutes of aerobic exercise (RPE: 12/13) with passive intervals of 2 minutes; Level 2 - 3 blocks of 5 minutes of exercise (RPE: 12/13) with passive intervals of 3 minutes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 5 exercises for large muscle groups: Sit and Stand, Rowing with elastic band, Step up and down, Bench press with elastic band, Plantar flexion) • 2 sets of 10 to 15 repetitions at RPE 12/13; • 1-minute intervals between sets and exercises.
7 - 11	<p>Fixed postures: Level 1 - support with both hands on the bar; Level 2 - support of only one hand; Level 3 - without hand support; Level 4 - without hand support with eyes closed.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 25 minutes of interval training <p>Duration of blocks in two levels: Level 1 - 5 blocks of 4 minutes of aerobic exercise (RPE: 12/13) with passive intervals of 2 minutes. Level 2 - 4 blocks of 5 minutes of exercise (RPE: 12/13) with passive intervals of 2 minutes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 5 exercises for large muscle groups; • 3 sets of 10 to 15 repetitions at RPE 12/13; • 1-minute intervals between sets and exercises.

RPE: Rate of Perceived Exertion

**APÊNDICE F – ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE DADOS DE INDIVÍDUOS QUE FALTARAM E QUE COMPARECERAM ÀS
AVALIAÇÕES DE 24 SEMANAS DO CORE-STUDY**

Desfecho	Grupo Intervenção			Grupo Controle		
	Avaliados (n=16)	Faltantes (n=5)	Todos (n=21)	Avaliados (n=11)	Faltantes (n=8)	Todos (n=21)
Gordura Visceral (g)	909,66 ± 335,53	546,00 ± 241,73	823,08 ± 348,30	694,00 ± 368,71	1020,75 ± 307,67	831,57 ± 373,91
Massa Gorda (g)	31,84 ± 11,22	32,65 ± 23,23	32,03 ± 14,23	26,31 ± 7,15	33,65 ± 11,20	29,04 ± 9,54
Massa Livre de Gordura (Kg)	53,15 ± 9,52	57,56 ± 22,46	54,20 ± 13,13	47,01 ± 9,75	61,14 ± 9,47	52,96 ± 11,79
Ângulo de fase (°)	5,25 ± 0,88	5,89 ± 1,06	5,4 ± 0,94	5,19 ± 0,69	5,87 ± 0,84	5,47 ± 0,81

Dados descritos por média e desvio-padrão.

ANEXO A - ESCALA DE BORG (6 A 20 PONTOS)

ESCALA DE PERCEPÇÃO DE ESFORÇO

RPE de Borg (Borg, 2000)

6	SEM NENHUM ESFORÇO
7	EXTREMAMENTE LEVE
8	
9	MUITO LEVE
10	
11	LEVE
12	
13	UM POUCO INTENSO
14	
15	INTENSO (PESADO)
16	
17	MUITO INTENSO
18	
19	EXTREMAMENTE INTENSO
20	MÁXIMO ESFORÇO

ANEXO B - ESCALA DE BORG ADAPTADA (CR10)**Escala de Percepção de Esforço (BORG)**

Classificação	Descritor
0	Repouso
1	Muito, Muito Fácil
2	Fácil
3	Moderado
4	Um Pouco Difícil
5	Difícil
6	-
7	Muito Difícil
8	-
9	-
10	Máximo

Escala CR10 de Borg (1982) modificada por Foster et. al. (2001).

ANEXO C - ESCALA DE SENSAÇÃO DE HARDY E REJESKI**Escala de Afetividade**

+5	Muito bom
+4	
+3	Razoavelmente bom
+2	
+1	Bom
0	Neutro
-1	Ruim
-2	
-3	Razoavelmente ruim
-4	
-5	Muito ruim

Escala de Sensação de Hardy e Rejeski (HARDY; REJESKI, 1989).