



MARIA LUIZA CHEREM

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO EM
PACIENTES COM SEQUELAS PULMONARES
DECORRENTES DA INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2**

LAVRAS-MG

2024

MARIA LUIZA CHEREM

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO EM PACIENTES COM
SEQUELAS PULMONARES DECORRENTES DA INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Ciências da Saúde, para obtenção do título de Mestre.

Profa. Dra. Joziana Muniz de Paiva Barçante

Orientadora

Prof. Dr. Nivaldo Antônio Parizotto

Coorientador

LAVRAS-MG 2024

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Cherem, Maria Luiza.

*Avaliação do Efeito da Fotobiomodulação em Pacientes com
Sequelas Pulmonares Decorrentes da Infecção pelo SARS-CoV-2 /*
Maria Luiza Cherem. - 2024.

66 p. : il.

Orientador(a): Joziana Muniz de Paiva Barçante.

Coorientador(a): Nivaldo Antônio Parizotto.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2024.

Bibliografia.

1. Fotobiomodulação. 2. COVID Longa. 3. DPOC. I. de Paiva
Barçante, Joziana Muniz. II. Parizotto, Nivaldo Antônio. III. Título.

MARIA LUIZA CHEREM


AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO EM PACIENTES COM SEQUELAS PULMONARES DECORRENTES DA INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2

EVALUATION OF THE EFFECT OF PHOTOBIMODULATION IN PATIENTS WITH LUNG SEQUELARES RESULTING FROM SARS-COV-2 INFECTION

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Ciências da Saúde, para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em: 20 de agosto de 2024

Dra. Joziana M. de P. Barçante-UFLA
Dr. José Alberto F. M. Parraça – UVE
Dr. Nivaldo Antônio Parizotto - UB
Dra. Joseane Camilla de Castro-UFLA

Documento assinado digitalmente
 JOZIANA MUNIZ DE PAIVA BARCANTE
Data: 21/11/2024 14:42:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Joziana Muniz de Paiva Barçante
Orientadora

LAVRAS-MG 2024

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus, aos meus filhos Bianca e Alexandre, que me deram meu maior título, à minha mãe Regina e ao meu marido Alcides, que foi minha inspiração e apoio.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Joziana e ao meu co-orientador Prof. Dr. Nivaldo pela confiança e paciência no direcionamento do trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Lavras e à CAPES.

À Fisioclínica Cherem, que cedeu o espaço para o ensaio clínico, e à LavrasMed, na pessoa do Dr. Mauro, que gratuitamente forneceu os laudos das espirometrias, e aos colegas Dr. Itamar e Dra. Sabrina, pela realização dos exames de espirometria dos voluntários.

À Dra. Joseane pela participação no ensaio clínico, e ao Dr. Rodrigo Moura pelo auxílio na análise estatística.

Agradeço especialmente a todos os voluntários que se prontificaram a serem estudados e permitirem que sua saúde fosse entregue a nós nesse experimento, com confiança em nossa equipe e em nossos estudos científicos, na esperança de trazermos conforto e melhora para suas limitações físicas. Sem sua participação seria impossível a concretização desse projeto.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os professores dessa egrégia instituição de ensino federal, que se empenham todos os dias na divulgação do saber científico aos acadêmicos que se formam ao longo de anos a fio, desde a antiga ESAL até a UFLA dos dias atuais.

“Só sei que nada sei” (Sócrates)

RESUMO

A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi classificada como pandemia em março de 2020. A doença pode apresentar uma ampla gama de sintomas, desde leves, como sintomas gripais, até graves, como pneumonia e morte. Além dos impactos na saúde, a COVID-19 também provocou prejuízos financeiros significativos e resultou na morte de milhões de pessoas ao redor do mundo. Atualmente, a COVID-19 continua sendo um problema de saúde pública, não apenas pelos casos agudos, mas também pelas sequelas relacionadas ao que se denomina COVID Longa, com alterações pulmonares sendo as mais frequentemente descritas. Diante disso, a busca por terapias para a melhora clínica desses pacientes tem sido um desafio. Neste contexto, a fotobiomodulação (FBM), especialmente a LEDterapia, é amplamente estudada e utilizada por profissionais da saúde para promover efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, circulatórios e cicatrizantes. O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da FBM com LED em pacientes com sequelas pulmonares decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2. Foi realizado um ensaio clínico randomizado controlado triplo-cego, com uma amostra de 8 pacientes adultos, com idade média de 51,9 anos, com DPOC e histórico de infecção pelo SARS-CoV-2. Foram analisados parâmetros vitais (saturação periférica de oxigênio, frequência respiratória, frequência cardíaca e pressão arterial), função pulmonar por espirometria, força e funcionalidade dos membros inferiores com o teste de sentar e levantar em 30 segundos e percepção de fadiga/dispneia e qualidade de vida, utilizando instrumentos validados (PDQFSM, MRC e SF-36), antes e após a terapia com LED infravermelha. A terapia foi aplicada durante sete dias consecutivos, seguida de um período de "crossover", em que o grupo placebo passou a receber o tratamento e o grupo tratado foi mantido como placebo por mais sete dias consecutivos. Ao término do estudo, verificou-se uma diminuição significativa na percepção de dispneia e fadiga após o tratamento com LEDterapia pulmonar no grupo tratado em comparação ao grupo placebo, além de uma melhora significativa na função pulmonar medida por espirometria. Em suma, este estudo contribui para a crescente evidência de que a LEDterapia pode oferecer benefícios terapêuticos significativos para pacientes com sequelas de infecções graves, como a COVID-19. A integração dessa terapia em protocolos de reabilitação pode ser uma estratégia promissora para melhorar a saúde e o bem-estar desses pacientes.

Palavras-chave: COVID-19; Coronavírus; LEDterapia, COVID Longa, Fotobiomodulação, Doença Pulmonar, Fibrose, pós-COVID.

ABSTRACT

COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, was classified as a pandemic in March 2020. The disease can present a wide range of symptoms, from mild, such as flu-like symptoms, to severe, such as pneumonia and death. In addition to the health impacts, COVID-19 also caused significant financial losses and resulted in the deaths of millions of people around the world. Currently, COVID-19 continues to be a public health problem, not only due to acute cases, but also due to the sequelae related to what is called Long COVID, with lung changes being the most frequently described. Therefore, the search for therapies for the clinical improvement of these patients has been a challenge. In this context, photobiomodulation (FBM), especially LEDtherapy, is widely studied and used by health professionals to promote analgesic, anti-inflammatory, circulatory and healing effects. The present study aimed to evaluate the effects of FBM with LED in patients with pulmonary sequelae resulting from SARS-CoV-2 infection. A triple-blind randomized controlled clinical trial was carried out, with a sample of 8 adult patients, with a mean age of 51.9 years, with COPD and a history of SARS-CoV-2 infection. Vital parameters were analyzed (peripheral oxygen saturation, respiratory rate, heart rate and blood pressure), pulmonary function by spirometry, strength and functionality of the lower limbs with the sit-to-stand test in 30 seconds and perception of fatigue/dyspnea and quality of life, using validated instruments (PDQFSM, MRC and SF-36), before and after infrared LED therapy. The therapy was applied for seven consecutive days, followed by a "crossover" period, in which the placebo group began to receive the treatment and the treated group was maintained on placebo for another seven consecutive days. At the end of the study, there was a significant decrease in the perception of dyspnea and fatigue after treatment with LED lung therapy in the treated group compared to the placebo group, in addition to a significant improvement in lung function measured by spirometry. In summary, this study contributes to the growing evidence that LED therapy can offer significant therapeutic benefits for patients with sequelae of serious infections, such as COVID-19. Integrating this therapy into rehabilitation protocols may be a promising strategy to improve the health and well-being of these patients.

Keywords: COVID-19; Coronavirus; LEDtherapy, Long COVID, Photobiomodulation, Lung Disease Pulmonary, Fibrosys, post - COVID.

INDICADORES DE IMPACTO

O presente trabalho de pesquisa enquadra-se como indicador de impacto social e tecnológico, abordando a área temática de Saúde, atendendo a três Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) quais sejam :3. Saúde e Bem-estar;11. Cidades e Comunidades Sustentáveis e 17.Parcerias e meios de implementação.

Impactos sociais, tecnológicos, econômicos e culturais

Este trabalho apresenta-se relevante no cenário de saúde da população por apresentar uma terapia complementar simples e acessível ao tratamento das sequelas pulmonares crônicas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Tanto aqueles que já se apresentavam previamente como portadores de doenças pulmonares obstrutivas crônicas (constatadas pela espirometria) quanto aqueles que após doze semanas de infecção (na COVID Longa) ainda apresentavam sintomas pulmonares de fadiga e/ou dispneia aos pequenos esforços no seu dia-a-dia foram estudados. Os impactos em potencial dessa tecnologia na saúde das pessoas é promissor também com relação à economia dos serviços públicos de saúde no tratamento dessas pessoas. Justifica-se essa afirmação por ser um tratamento que oferece rápido reestabelecimento (em 7 dias) e aplicação também rápida e asséptica de pouco risco principalmente pelos resultados quanto à diminuição da percepção de fadiga e ou dispneia e ao aumento da percepção de vitalidade dos pacientes tratados. O estudo atende a 2 dos 17 objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas ONU: **3.Saúde e bem-estar** e **11. Cidades e comunidades sustentáveis**, já que a aplicação da LEDterapia não agride o meio ambiente e seu consumo de energia é baixo. Conclui-se que a Fotobiomodulação levou a uma percepção de melhora nos parâmetros de fadiga e dispneia de pacientes com sequela pulmonar pós-COVID. Na população estudada de oito indivíduos de gêneros e idades variadas, a Fotobiomodulação na dose de 7 J/cm^2 por 7 dias consecutivos levou a uma melhora clínica significativa nos parâmetros respiratórios avaliados.

Social, technological, economic and cultural impacts

This work is relevant in the population health scenario because it presents a simple and accessible complementary therapy for the treatment of chronic pulmonary sequelae in patients infected with SARS-CoV-2. Both those who previously presented as having chronic obstructive pulmonary diseases (confirmed by spirometry) and those who after twelve weeks of infection (in Long COVID) still presented pulmonary symptoms of fatigue and/or dyspnea with little effort in their daily lives were studied. The potential impacts of this technology on people's health are also promising in relation to the savings of public health services in the treatment of these people. This statement is justified by the fact that it is a treatment that offers rapid recovery (in 7 days) and also rapid and aseptic application with little risk, mainly due to the results regarding the reduction in the perception of fatigue and/or dyspnea and the increase in the perception of vitality of the treated patients. The study meets 2 of the 17 Sustainable Development Goals (SDGs) of the United Nations UN : **3. Health and well-being** and **11. Sustainable cities and communities** , since the application of LED therapy does not harm the environment and its energy consumption is low. It is concluded that Photobiomodulation led to a perception of improvement in the parameters of fatigue and dyspnea of patients with post-COVID pulmonary sequelae. In the studied population of eight individuals of varied genders and ages, Photobiomodulation at a dose of 7 J/cm^2 for 7 consecutive days led to a significant clinical improvement in the respiratory parameters evaluated.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

A	Ampère
ACE 2	Receptor de enzima conversora de angiotensina
AP	Auscula Pulmonar
AS	Aspectos Sociais
AVD's	Atividades da Vida Diria
CBDF	Classificao Brasileira de Diagnósticos Fisioteraputicos
CF	Capacidade Funcional
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CTRHC1	Repetio de hélice tripla de colágeno
CVF	Capacidade Vital Forçada
DPI	Doença Pulmonar Intersticial
DPIF	Doença Pulmonar Intersticial Fibrótica
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crnica
EEG	Eletroencefalograma
EGS	Estado Geral de Saúde
EPI	Equipamento de Proteo Individual
ESF	Estratégias de Saúde da Família
FBM	Fotobiomodulao
FC	Frequência Cardíaca
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
FR	Frequência Respiratória
IL	Interleucina
IMC	ndice de Massa Corporal
IP10	Proteína IP-10
IT	ndice de Tiffenau
J	Joule
LAE	Limitao por Aspectos Emocionais
LAF	Limitao por Aspectos Físicos
LASER	Do inglês: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LED	Do inglês: Light Emiting Diode Radiation
LED IV	LED Infravermelho
LED V	LED Vermelho
LLLT	Do inglês: Lower-Level Laser Therapy
MG	Minas Gerais
MRC	Do ingls: Medical Research Concil
Mw	Miliwatts
NEP	Ncleo de Estudos em Parasitologia
Nm	Nammetros
NUPEB	Ncleo de Pesquisa Biomdica
OMS	Organizao Mundial de Saúde
OPAS	Organizao Panamericana de Saúde
PA	Pressão Arterial
PFSDQM	Do ingls: Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire
RTqPCR	Do ingls: Reverse Transcription quantitative Polymerase Chain Reaction
RX	Raio-X (Radiografia)

SaO ₂	Saturação de oxigênio
SARS-COV-2	Do inglês: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SF 36v2	Do inglês: short form 36 versão 2
SM	Saúde Mental
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático
TGf beta	Fator de crescimento transformador beta
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TSL	Teste de Sentar e Levantar
UFLA	Universidade Federal de Lavras
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VA	Volt-Ampère
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
Vit	Vitalidade

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Percentual do VEF1 esperado para a classificação da DPOC quanto a gravidade, variando de Leve, Moderado, Moderado a Grave, Acentuado a Muito Acentuado.....	21
Tabela 2 - Perfil dos participantes da pesquisa durante a primeira avaliação, realizada em abril de 2024.....	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa do Brasil, com destaque para o estado de Minas Gerais colorido de vermelho e a localização do município de Lavras em amarelo, ao sul do estado, na região de Campos das Vertentes.....	29
Figura 2 - Cartazes para chamamento.....	30
Figura 3 - Desenho esquemático do delineamento do estudo.....	32
Figura 4 - Delimitação dos pontos de aplicação, indicando os quatro quadrantes pulmonares.....	35
Figura 5 - Comportamento do Índice de Tiffeneau colhido à espirometria antes do tratamento (subdose) e após o tratamento (depois) com LEDterapia nas Fases 1 e 2 do ensaio clínico.....	39
Figura 6 - Variação dos parâmetros vitais nos grupos placebo e tratado; (A) - Frequência cardíaca; (B) - Frequência respiratória; (C) - Saturação periférica de oxigênio; (D) - Pressão sistólica; (E) - Pressão diastólica.....	41
Figura 7 - Número médio de repetições no Teste de Sentar e Levantar em 30 segundos, de pacientes com sequelas pulmonares pós-COVID, nos grupos placebo e tratado com fotobiomodulação com LEDterapia.....	42
Figura 8 - Resultados da percepção de fadiga, dispneia e mudança das atividades da vida diária, utilizando o questionário PDQFSM, com pacientes com sequelas pulmonares pós-COVID, submetidos a fotobiomodulação com LEDterapia e placebo.	44
Figura 9 - Percepção da fadiga usando a escala MRC, por pacientes com sequela pulmonar pós-COVID, tratados com LEDterapia e placebo, antes e após realização do ensaio clínico.....	45
Figura 10 - LEDterapia no SF36v2 nos 8 domínios avaliados (antes e depois), onde: CF = Capacidade Funcional, LAF = limitação por aspectos físicos, Dor (dor), EGS= Estado Geral de Saúde, Vit = vitalidade AS = aspectos sociais, LAE = limitação por aspectos emocionais, SM = saúde mental; números mais próximos de 100 são considerados melhores ou maiores.....	46

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Histórico	18
2.2 Agente causador e receptor	19
2.3 Conceito COVID LONGA	19
2.4 Epidemiologia	19
2.5 Fisiopatogenia	20
2.6 Fatores de risco	21
2.7 Sequelas e sintomas	22
2.7.1 DPOC, fibrose e fibrose pós-COVID	23
2.8 Exames Espirométricos	25
2.9 Anamnese, questionários, coleta de dados vitais e teste funcional	26
2.10 Tratamento não-farmacológico e FBM	27
3 OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo Geral	34
3.2 Objetivos Específicos	34
4 MATERIAL E MÉTODOS	35
4.1 Local e população de estudo	35
4.1.1 Local de estudo	35
4.1.2 População de estudo	36
4.1.2.1 Seleção da Amostra	36
4.1.2.1.1 Critério de inclusão	37
4.2 Delineamento experimental	37
4.2.1 Coleta de dados e avaliações clínicas	39
4.2.1.1 Função Pulmonar	39
4.2.1.2 Anamnese	39
4.2.1.2 Aferição de dados vitais	39
4.2.1.3 Teste de Sentar e Levantar	40
4.2.1.4 Questionários	40
4.2.2 Tratamentos	40
4.2.2.1 Protocolo Placebo	41
4.2.2.2 Protocolo Tratamento	42

4.3 Análise dos Resultados	42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1 Perfil dos participantes	43
5.2 Função pulmonar.....	44
5.3 Força e funcionalidade dos membros inferiores.....	48
5.4 Percepção da Fadiga e Qualidade de Vida.....	49
5.5 Limitações do estudo	54
6 CONCLUSÕES.....	56
APÊNDICES	57
ANEXOS	60
REFERÊNCIAS	65

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada por um vírus denominado SARS-CoV-2, que se apresenta sob diferentes formas clínicas, variando de casos completamente assintomáticos a casos graves com evolução fatal. Quando na forma sintomática pode apresentar-se com sintomas diversos como diarreia, febre, falta de ar, tosse, cansaço, diminuição ou perda temporária do olfato e/ou paladar, irritações na pele, queda de cabelo e até confusão mental. Suas variações quanto à gravidade podem se apresentar desde as formas leves, moderadas a graves. Nos casos graves o paciente necessita de internação em UTI, podendo evoluir para ventilação mecânica invasiva ou não. A doença pode afetar vários órgãos e sistemas, deixando, por vezes, sequelas que se apresentam por até dois anos aproximadamente após infecção, sendo que esse período ainda está em investigação. Os sintomas persistentes após cinco semanas da infecção ocorrem na chamada COVID Longa e na maioria das vezes se relacionam com afecções pulmonares como fadiga, dispneia e alterações no parênquima pulmonar semelhantes à fibrose nas regiões pulmonares afetadas. Observa-se, nesse contexto, a necessidade de se estudar formas de melhorar a qualidade de vida dessas pessoas, minimizando as sequelas com o uso de novas e eficazes tecnologias a favor da saúde.

Notoriamente a fotobiomodulação (FBM) é uma ferramenta amplamente estudada no meio científico, e seus efeitos são utilizados por vários profissionais da saúde como fisioterapeutas, médicos, dentistas, enfermeiros e afins. Trata-se de terapia de baixo custo, asséptica, prática e eficaz, mostrando-se segura e sem efeitos adversos não preveníveis até o presente momento. Com a inserção da LEDterapia nos últimos anos, essa modalidade de tratamento se tornou ainda mais acessível, sendo amplamente utilizada com diversas aplicações clínicas. A LEDterapia infra-vermelha, assim como a laserterapia, utiliza uma faixa de comprimento de onda invisível que varia entre 700 a 1200 nm, capaz de ser absorvida pelas mitocôndrias, dando início a uma cascata de reações fotoquímicas desencadeadoras de efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, cicatrizantes e circulatórios, dentre outros descritos a seguir.

Microscopicamente a FBM age como um capacitor energético, de forma a aumentar a energia celular através da absorção pelos cromóforos celulares localizados na mitocôndria, gerando uma cascata de reações celulares fotoquímicas biomoduladoras, isto é, a energia é absorvida somente pelas células que precisam desse incremento, melhorando as funções celulares de forma a aumentar a secreção de determinadas substâncias ou diminuir outras, levando o tecido irradiado à homeostase, trazendo desde a analgesia, efeitos anti-inflamatórios, circulatórios e até cicatrizantes.

Muitos estudos já afirmaram o poder anti-inflamatório da FBM em pacientes com DPOC, enquanto outros estudam seus efeitos no pós-COVID pulmonar e demais sequelas. No presente estudo pretendeu-se realizar um ensaio clínico, cujo foco fosse preencher uma lacuna do conhecimento relacionada ao pós-COVID pulmonar em pacientes previamente portadores de DPOC em comparação com aqueles que se tornaram portadores de DPOC pós-COVID como grupo controle. Propôs-se a utilização de uma terapia não invasiva, para pacientes com comprometimento pulmonar crônico prévio que foram infectados pelo SARS-CoV-2 e pioraram seus sintomas, e compará-los com os pacientes que se tornaram portadores de doenças pulmonares crônicas pós-COVID-19.

Ademais, a FBM tem o potencial de aumentar o arsenal de tratamento do fisioterapeuta na reabilitação dos pacientes sobreviventes que ficaram com sequela pulmonar, diminuindo os custos com aposentadoria, reabilitação, tempo de recuperação e devolução dessas pessoas ao trabalho e funcionalidade.

Ante o exposto, no presente estudo, avaliou-se a utilização de uma terapia não invasiva, asséptica por meio do uso da luz de LEDterapia IV, em pacientes com comprometimento pulmonar longo decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 ou prévia, como forma de aumentar o arsenal de tratamento do fisioterapeuta na reabilitação dos pacientes sobreviventes que ficaram com sequela pulmonar.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico

Zhu *et al.* (2019) descreveram o surgimento, em Wuhan, na China, de uma pneumonia aguda grave que se espalhou rapidamente pelo mundo. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou uma Emergência em Saúde devido à pandemia, que foi encerrada apenas em março de 2023. Sendo uma doença recente, foi descrita pela primeira vez em 2019, e tem se mostrado com um espectro clínico bastante amplo. Contudo, inicialmente acreditava-se que a doença era causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), sendo somente de uma pneumonia aguda grave (Zhu *et al.*, 2020). Todavia, as alterações do aparelho respiratório ainda figuram entre as mais importantes nos pacientes com sequelas da doença aguda grave. Assim, por se tratar de uma enfermidade relativamente nova, a literatura científica sobre esta doença encontra-se em crescente atualização.

2.2 Agente causador e receptor

Segundo Scholz *et al.* (2020), a doença COVID-19 é causada pela ligação do vírus SARS-CoV-2 ao receptor ACE2, levando à internalização do receptor e consequentemente ao aumento da sinalização pró-fibrótica da angiotensina 1 e 2, bem como ao aumento da sinalização alveolar do TGF- β , que são conhecidos por estimular vias fibróticas, como produção de fibronectina, síntese de colágeno e proliferação de fibroblastos.

2.3 Conceito COVID LONGA

Mais especificamente, a COVID Longa, segundo a OMS em 2021 e Parotto *et al.* (2023) é a condição que ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19 com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo.

2.4 Epidemiologia

Miranda *et al.* (2022), monitoraram 646 pacientes positivos para COVID-19, em seu estudo longitudinal, na cidade de Belo Horizonte, em Minas Gerais, de março de 2020 a novembro de 2021, e afirmaram que o Brasil era um dos países mais afetados pela pandemia, com mais de 22 milhões de casos confirmados que foram notificados, com desfecho fatal em 619.513 indivíduos desde 3 de janeiro de 2020, porém, afirmam que a realidade poderia ser diferente, já que o Brasil tem baixa capacidade de testagem. Ao final de seu estudo, encontraram pouco mais de um por cento dos pacientes acompanhados que ainda apresentavam queixas pós-COVID, sendo importante salientar que na maioria dos casos a duração desses acontecia por até 11 meses e em alguns casos por até 14 meses (desde a forma leve, passando pela moderada e a grave).

Já nos EUA, as estimativas sugerem que mais de 10-15 milhões de adultos têm COVID de longa duração, representando 6,2% do número total de infecções por SARS-CoV-2 em 2020 e 2021 e mundialmente, Parotto *et al.* (2023), em seu estudo sobre a mitigação da Neuro-COVID (doenças neurais na COVID Longa) afirmam também que desde o surgimento do SARS-CoV-2 no final de 2019, houve mais de 750 milhões de casos notificados de COVID-19 em todo o mundo e quase 7 milhões de mortes.

No mesmo estudo, os autores apontam que em estudos nos EUA e na Europa, mais de dois terços dos pacientes internados no hospital com COVID-19 relataram recuperação incompleta meses após a hospitalização inicial, com evidências de deficiências novas ou recentemente reconhecidas que afetam a qualidade de vida e o emprego, o que pode resultar em dificuldades financeiras para os pacientes e suas famílias.

Atualmente, após a inserção da vacinação, Novaes (2024) afirma que a incidência de COVID Longa é estimada de 10 a 30% para pessoas que não são hospitalizadas na fase aguda, 50 a 70% para pacientes hospitalizados e 10 a 12% para indivíduos vacinados após infecção aguda. De forma mais abrangente, estima-se que pelo menos 65 milhões de indivíduos em todo o mundo tenham COVID Longa em 2023, com os casos aumentando diariamente, segundo Davis *et al.* (2023). Entretanto, Singh *et al.* (2023) afirmam que a vacinação tripla contra a COVID-19 parece reduzir a probabilidade de sequelas persistentes, mas não previne o desenvolvimento da COVID Longa.

O impacto dessa doença é tão grande que segundo Pandharipande *et al.* (2023), estima-se que o fardo para a saúde pública da COVID Longa seja o maior já observado em uma doença emergente nos últimos 100 anos.

2.5 Fisiopatogenia

Nascimento *et al.* (2020) estudando uma nova alternativa terapêutica em sua revisão sistemática nas sequelas da COVID-19 explicaram a existência de microcoágulos amiloides anômalos resistentes à fibrinólise que foram identificados no plasma de pacientes com sintomas persistentes pós-COVID-19, mas com perfis normais de coagulação de rotina.

Esse pensamento foi concretizado nos estudos de Ackermann *et al.* (2022) que observaram através da microscopia eletrônica que COVID-19 grave causa lesão alveolar e induz vias pró-fibróticas semelhantes às observadas na FPI (Fibrose Pulmonar Idiopática), resultando em fibrose pulmonar, particularmente em indivíduos com suscetibilidade genética. Além disso, acharam altos níveis de colágenos secretados (fibroblastos CTRHC1) associados à fibrose aguda severa e evolução fatal na COVID-19. Observaram dessa forma também que altos níveis de fibroblastos CTRHC1⁺ secretores de colágeno estão associados à fibrose aguda grave e resultados fatais na COVID-19, causados por uma angiogênese intusseptiva consequentemente à dessaturação que ocorre mais na forma grave da COVID-19. Em um estudo mais recente, Negri *et al.* (2023) também se utilizaram da microscopia eletrônica

em pulmões de pacientes de COVID grave que foram a óbito, e concluíram que a COVID grave resulta em trombose que não foi tratada adequadamente.

Miranda *et al.* (2022) explicaram que depois de qualquer infecção ou trauma grave, o corpo humano reage com uma resposta imunológica “esmagadora” chamada síndrome da resposta inflamatória sistêmica, seguida por uma cascata anti-inflamatória compensatória prolongada, de contrapeso, chamada síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória. Esse conceito pode levar a considerar que infecções graves estão associadas a manifestações pós-COVID-19 mais prolongadas. Dessa forma, Ackermann *et al.* (2023) destacaram que o papel das células imunológicas também provavelmente seria importante, correlacionando as concentrações elevadas de eosinófilos, mastócitos e linfócitos, particularmente células CD8⁺, com pior função pulmonar e aumento de anormalidades radiológicas após COVID-19. Eles acharam uma arquitetura do parênquima pulmonar fibrosada nos pulmões de pacientes graves de COVID que vieram a óbito. Os mesmos autores verificaram que houve uma mudança na arquitetura do lobo secundário pulmonar de pacientes críticos do SARS-CoV-2 que levava à remodelação fibrótica, resultando em uma forma distinta de doença pulmonar intersticial fibrótica, que contribui para a letalidade. O tecido fibrosado tem sua elasticidade diminuída (Souza *et al.*, 2016) e isso ocorre também no tecido pulmonar, levando a alguns sintomas que foram observados na condição pós-COVID-19 ou COVID Longa, que é uma síndrome clínica heterogênea que pode afetar múltiplos sistemas orgânicos e abrange sequelas pulmonares e perturbações extrapulmonares. Estas podem resultar em falta de ar incapacitante e persistente (dispneia) que tem sido crescentemente associada como risco de doenças tromboembólicas e fibrose.

2.6 Fatores de risco

Os fatores de risco para a COVID Longa incluem doença aguda grave (incluindo ventilação mecânica invasiva), sexo feminino, obesidade, privação socioeconômica, doença pré-existente (comorbidades). É importante salientar que com relação aos problemas respiratórios pré-existentes observa-se diferença entre o fator de risco quando a DPOC (incluindo asma leve a moderada) não é bem controlada e daquela bem controlada. Estas últimas não parecem ter risco aumentado de COVID-19 grave; mas muitas vezes apresentam um agravamento dos sintomas respiratórios pós-COVID-19. Já as pessoas com DPOC mal

controlada têm um risco aumentado de COVID-19 aguda grave ou morte, segundo Singh *et al.* (2023).

2.7 Sequelas e sintomas

No Brasil, Miranda *et al.* (2022), em seu estudo longitudinal de 2 anos, afirmam que do total da população de estudo (n=664), 50,2% apresentaram síndrome de COVID Longa. Vinte e três sintomas diferentes foram relatados. Os mais frequentes foram fadiga (35,6%), tosse persistente (34,0%), dispneia (26,5%), perda de olfato/paladar (20,1%) e dores de cabeça frequentes (17,3%). Também colheram relatos de transtornos mentais (20,7%), alteração da pressão arterial (7,4%) e trombose (6,2%). A maioria dos pacientes apresentou de 2 a 3 sintomas ao mesmo tempo. A presença de sete comorbidades foi correlacionada com a gravidade da infecção, sendo a própria gravidade o principal fator que determinou a duração dos sintomas nos casos longos de COVID, assim como um maior risco para os idosos.

Singh *et al.* (2023) em sua revisão sistemática citam uma meta-análise de 54 estudos publicados e duas bases de dados de registros médicos em que esses mesmos sintomas respiratórios (dispneia e tosse persistente) foram identificados como um grupo importante, juntamente com fadiga e problemas cognitivos na COVID Longa.

Parotto *et al.* (2023) dividem os sintomas mais relatados na COVID Longa em dois grupos principais: cardiopulmonares (por exemplo, dispneia, tosse, dor torácica atípica e instabilidade autonômica) ou neuropsicológicos (incluindo sequelas neurológicas, cognitivas e psiquiátricas, como perda de memória, disfunção executiva, depressão, ansiedade, fadiga intensa e perturbações do sono. De Macedo *et al.* (2021) também relataram os sintomas neurológicos comuns em pacientes pós-COVID, levando a repercussões psiquiátricas como a depressão, a insônia, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), casos de *delirium* e psicose.

Além disso, concentrações elevadas de citocinas (por exemplo, interleucina-1 β , interleucina-6, TNF e IP10), a falta de ar e a tolerância limitada ao exercício são comumente observadas após COVID-19 (Durstensefeld *et al.* (2022). Embora fatores extrapulmonares (por exemplo, diminuição da massa e força muscular) também contribuam para estes sintomas, a doença pulmonar a longo prazo pode afetar uma proporção substancial de pacientes após doença crítica relacionada com a COVID-19, afirmam Parotto *et al.* (2023). Carvalho *et al.* (2024) acompanharam 237 pacientes que haviam sido internados com COVID grave (entre março e agosto de 2020) por dois anos e afirmam que 33% deles apresentaram lesões do tipo fibróticas (bronquiectasia de tração e distorção arquitetural), apresentando capacidade de difusão pulmonar reduzida.

2.7.1 DPOC, fibrose e fibrose pós-COVID

Especificamente, sequelas pulmonares como fibrose pulmonar e doença tromboembólica, necessitam de avaliação e tratamento cuidadosos, porque podem levar ao aumento da dispneia e à disfunção física. Os fatores de risco para a COVID Longa incluem doença aguda grave (incluindo ventilação mecânica invasiva), sexo feminino, obesidade, privação socioeconômica e doença pré-existente (Singh *et al.*, 2023).

É provável que o descondicionamento contribua para a redução da tolerância ao exercício observada após a COVID-19 como observado por meio de testes de exercício cardiopulmonar, que mostram padrões de resposta consistentes com a presença de capacidade aeróbica muscular reduzida, de acordo com Durstnfeeld *et al.* (2022) e Singh *et al.* (2023).

Mais pesquisas são necessárias para compreender as sequelas pulmonares e as perturbações extrapulmonares que levam à falta de ar; os estudos devem ter como objetivo caracterizar as complicações a longo prazo com mais detalhes e determinar a incidência, os mecanismos de lesão e as abordagens ideais de diagnóstico e tratamento especificamente para a condição pós-COVID-19, para melhorar os resultados nesta população (Singh *et al.*, 2023). Numa situação ainda mais preocupante, segundo os autores, uma combinação de sequelas pulmonares e extrapulmonares (por exemplo, tolerância reduzida ao exercício e fragilidade) pode contribuir para falta de ar persistente e incapacitante em pessoas com condição pós-COVID-19; contudo, estratégias de reabilitação para síndrome pós-UTI e condições respiratórias crônicas estão adaptando os serviços para pessoas com essa condição.

Os mesmos autores observaram associações entre obesidade (fator importante de risco aumentado) e inflamação sistêmica em curso, com altas concentrações de proteína C reativa no sangue e IL-6 nos grupos mais graves em comparação com o grupo leve. Destacam-se fenótipos diferentes e alvos terapêuticos em potencial. Estes fatores de risco foram estabelecidos em países de rendimento elevado, mas muitos refletem-se em países de rendimento médio e baixo, onde o acesso aos serviços de saúde pode estar comprometido. Houve relatos em seus estudos e por Ackermann *et al.* (2022) sobre as semelhanças mecânicas entre pneumonia relacionada à COVID-19 e fibrose pulmonar idiopática (FPI), levantando a possibilidade de um fardo global substancial de fibrose a longo prazo resultante da infecção por SARS-CoV-2. A DPI (doença pulmonar intersticial) também resulta de lesão alveolar e compartilha fatores de risco genéticos, moleculares e epidemiológicos com a doença grave de COVID-19. Dos 19 genes conhecidos por aumentarem o risco de FPI, vários foram associados à COVID-19 mais grave,

incluindo *DPP9*, embora *MUC5B* e *ATP11A* estejam associados a uma gravidade reduzida, Singh *et al.* (2023), e Lando & O'Brien (1999) afirmam que a queda da complacência pulmonar é observada com frequência nas DPI's e se deve à presença de inflamação e fibroses encontradas nessa doença, assim como relataram Souza *et al.* (2016) sobre a diminuição da complacência pulmonar em presença de tecido fibrosado.

Tanto a COVID severa quanto a FPI são mais comuns em indivíduos idosos, homens e obesos associados a um leque de comorbidades como diabetes tipo 2, hipertensão e doença isquêmica do coração. (SINGH *et al.*, 2023). Notavelmente, os pacientes com FPI que contraem COVID-19 têm maior probabilidade de apresentar resultados clínicos desfavoráveis. Ackermann *et al.* (2022) comprovaram a presença de marcadores de fibrose no plasma de pacientes que tiveram a forma grave da COVID-19, evidenciando que a forma grave é uma consequência da microisquemia do lobo secundário e da remodelação fibrótica, resultando em uma forma distinta de doença pulmonar intersticial fibrótica, que contribui para a letalidade e, pode-se inferir, conseqüentemente haverá a diminuição da complacência do tecido pulmonar, o que também diminui a capacidade respiratória.

Quanto ao risco de morte relacionado à COVID-19, este aumentou em pessoas com asma que necessitavam de corticosteroides orais ou nos internados em hospital com asma grave e em pessoas com outras doenças respiratórias crônicas (este grupo de doenças incluía indivíduos com DPOC, doença pulmonar fibrosante, bronquiectasia ou fibrose cística), segundo Singh *et al.* (2023).

Os sobreviventes de doenças críticas relacionadas com a COVID-19 também correm risco de PICS (síndrome pós cuidados intensivos). A complexidade do tratamento de tais condições em atendimento ambulatorial requer esforços coordenados e estão sendo descritas abordagens para o projeto de clínicas multidisciplinares para atendimento na condição COVID Longa após a forma grave da COVID-19, afirmam Parotto *et al.* (2023).

Segundo Singh *et al.* (2023) já havia evidências de aumento de DPOC's antes da pandemia, seguida de ARDS (Síndrome da Angústia Respiratória), como também das semelhanças no mecanismo da pneumonia causada pela COVID 19 e fibrose pulmonar idiopática. Mais especificamente, Benjamin, Xia e Al-Ali (2023), que acompanharam pacientes após o diagnóstico de COVID-19, fizeram um levantamento das sequelas pós-agudas após dois anos. Os resultados sugerem que o horizonte de risco para sequelas pós-agudas após a infecção por SARS-CoV-2 é prolongado, mesmo entre indivíduos não hospitalizados, e é ainda mais prolongado entre indivíduos hospitalizados, destacando a importância de reduzir o risco de hospitalização entre pessoas com infecção por SARS-CoV-2 (e reinfeção) como forma

de reduzir o risco de perda de saúde a longo prazo. Santos *et al.* (2023) fizeram um estudo longitudinal sobre a eficácia da vacina no Brasil de 2021 a 2022, baseado em 158 milhões de doses registradas, comparando a eficácia contra casos graves e mortes pós-vacinação, que permaneceu acima de 25 e 50%, respectivamente, após 19 semanas da vacinação primária das vacinas BNT162b2, ChAdOx1 ou CoronaVac. Inferem ainda que os reforços conferiram maior proteção do que a série primária de vacinação, sendo que os reforços heterólogos forneceram proteção marginalmente maior do que os homólogos. Assim, a vacinação com reforço heterólogo se mostra uma ferramenta segura na prevenção dos casos de COVID Longa.

2.8 Exames Espirométricos

Segundo Singh *et al.* (2023), as anormalidades persistentes ao RX após um ano de pneumonia da COVID podem ir desde um grau limitado, a um terreno mais espesso de opacidade em vidro fosco e reticulação subpleural, bronquiectasia de tração e faveolamento, e anormalidades radiológicas persistentes sugestivas de fibrose pulmonar. A pneumonia em organização é o padrão radiológico mais comumente observado na COVID-19, com subsequente remodelação fibrótica ocorrendo em alguns casos.

No exame de espirometria, a relação entre o Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF_1) e a Capacidade Vital Forçada (índice de Tiffenau), com uma taxa de fluxo expiratório forçado normal foi entre 25 e 75% do máximo quando relatada. O maior desses estudos relatou que 10% dos participantes apresentavam evidências de obstrução ao fluxo aéreo, mas isso estava de acordo com a proporção que apresentava doença pulmonar obstrutiva pré-existente (Singh *et al.*, 2023). O exame de espirometria tem conclusões que divergem um pouco quanto à gravidade segundo os autores, como apresentado na Tabela 1 (Munekata *et al.*, 2015).

Tabela 1 - Percentual do VEF1 esperado para a classificação da DPOC quanto a gravidade, variando de Leve, Moderado, Moderado a Grave, Acentuado a Muito Acentuado.

	GRAVIDADE (%VEF ₁ DO PREVISTO)				
	LEVE	MODERADO	MODERADO A GRAVE	ACENTUADO	MUITO ACENTUADO
ATS/ERS 2005	>70%	60 – 69%	50-59%	35 - 49%	<35%
SBPT 2002	≥ 60%	41 - 59%	X	≤ 40%	X
GOLD 2014	≥ 80%	50 – 79%	X	30 – 49%	< 30%

Fonte: Munekata *et al.*, 2015

Por outro lado, a maioria destes estudos relatou difusão pulmonar anormal em aproximadamente um terço dos pacientes. Da mesma forma, estudos de imagem identificaram anormalidades na TC torácica em até 25% dos casos após um ano de acompanhamento.

Em pessoas com dispneia persistente 6 meses após COVID-19 com TC torácica e função pulmonar normais, a ressonância magnética exploratória hiperpolarizada (Xe) mostrou danos na interface alvéolo-capilar, possivelmente contribuindo para a falta de ar mas, novamente sugerindo que isso não se deve a uma nova doença pulmonar obstrutiva. Bronquiectasias pós-infecciosas podem ser previstas após COVID-19, afirmam Singh *et al.* (2023).

2.9 Anamnese, questionários, coleta de dados vitais e teste funcional

Segundo Singh *et al.* (2023), a avaliação dos pacientes na COVID Longa deverá incluir questionários validados, como a Escala de Dispneia MRC, porém ela não capture as sensações de falta de ar, como durante o trabalho ou esforço muscular, esforço mental, dispneia, aperto no peito e hiperventilação. Já o questionário PFSDQ-M leva em consideração a fadiga e a dispneia e suas influências nas AVD's, e é padronizado para a população brasileira por Kovelis *et al.* (2020). Seus autores o descrevem como composto por três domínios, quais sejam: a influência da dispneia na atividade da vida diária, a influência da fadiga nas AVD's e as mudanças nelas em comparação ao período anterior à doença. A fraqueza muscular pode afetar um terço dos pacientes pós-hospitalizados de COVID -19, segundo Thaweethai *et al.* (2023).

Os autores concluíram que os danos mitocondriais nas células musculares podem levar até à sarcopenia desses sobreviventes.

O teste de sentar e levantar, utilizado por Bohannon *et al.* (1995), promove a avaliação da funcionalidade da mobilidade funcional geral. Para aplicar o teste de levantar-se e se sentar na cadeira por 30s (TLS_{30s}) usa-se um cronômetro e uma cadeira de altura padronizada, sem braços, sendo o voluntário orientado e incentivado a fazer o maior número de repetições que conseguir de se sentar na cadeira e levantar-se novamente, durante um período de 30 segundos. Uma vantagem do TLS_{30s} é a possibilidade de mensurar uma faixa ampla de desempenho independente, se o indivíduo apresenta um nível muito baixo ou alto de condicionamento físico, diferentemente de outros testes com protocolos similares (JONES *et al.*, 1999). Este teste tem altos níveis de confiabilidade verificados pelo método teste-reteste (CAMPO *et al.*, 2022). Já Kjerulff *et al.* (2022) utilizaram esse teste marcando um minuto para triagem de pacientes suspeitos de COVID-19 em seu projeto-piloto e concluíram que a descompensação foi observada em 20 % dos pacientes e foi associada ao tratamento com suplementação de oxigênio por 7 dias.

2.10 Tratamento não-farmacológico e FBM

Singh *et al.* (2023) reforçam que as sequelas pulmonares específicas da COVID-19 (fibrose pulmonar e doença tromboembólica) necessitam de avaliação cuidadosa e podem exigir investigações e tratamentos específicos. Já em caso de combinação destas sequelas com as extrapulmonares (por exemplo, tolerância reduzida ao exercício e fragilidade) pode-se contribuir para falta de ar persistente e incapacitante em pessoas com condição pós-COVID. Portanto, estratégias de reabilitação para síndrome pós-UTI e condições respiratórias crônicas devem ser traçadas e informar os serviços de saúde para se tratar pessoas com essa condição.

Embora a investigação sobre a eficácia das intervenções não farmacológicas esteja em curso sabe-se os pacientes com condições pós-COVID-19 podem ser melhor apoiados por uma equipe multidisciplinar integrada. Os especialistas respiratórios e de reabilitação devem estar no centro desta equipe, utilizando estratégias terapêuticas e de reabilitação adaptadas aos perfis de sintomas e às necessidades de cada paciente, garantindo que seja fornecido acesso apropriado e equitativo para acomodar diversas populações segundo Santana *et al.*(2021).

Nesse sentido, da busca por tratamentos na reabilitação, ou seja, tratamentos não farmacológicos, temos na literatura científica atual publicações que estudaram um tratamento com o uso da FBM nesses tecidos, na COVID aguda, encontrando infiltrados inflamatórios com

lesão crônica de parênquima pulmonar que tiveram efeitos positivos de acordo com Brito *et al.* (2021).

Brocheti *et al.* (2017) em sua revisão sistemática afirma que o LASER (amplificação da luz mediante emissão estimulada de radiação), é uma terapia que vem sendo empregada mundialmente desde 1960 e pesquisas são realizadas para investigar sua ação terapêutica como “fotoestimulação ou bioestimulação”. Sua radiação pode ser visível ou invisível (infravermelho), com comprimentos de onda que variam entre 600 nm a 1.000 nm, sendo atérmico e não invasivo. O tipo de radiação está relacionado com a via de ação pretendida com a aplicação do laser. Para as afecções musculoesqueléticas são disponibilizados os lasers à base de arseneto de gálio (Ga-As) e hélio-neônio (He-Ne). Também existem estudos utilizando o laser à base de arseneto de gálio associado a alumínio (GaAlAs).

Os benefícios, segundo sua revisão, podem ser o efeito analgésico em lesões ósseas, musculares e tendíneas agudas ou crônicas, vasodilatação e proliferação de microvasos, com possível aumento da quantidade de oxigênio no tecido, proliferação epitelial, endotelial e fibroblástica, aumento da síntese de colágeno (COL) e da atividade fagocitária, o que resultará na aceleração do processo de reparação, além da liberação de citocinas que irão reduzir a reação inflamatória. A resposta à bioestimulação depende diretamente do comprimento da onda, da densidade de energia [Joules por cm^2 (J/cm^2)], e da potência, além do tempo da aplicação. A penetração da radiação depende do comprimento da onda, da forma que, quanto menor o comprimento da onda maior será a sua ação.

Moskvin *et al.* (2021) realizaram um ensaio clínico com 22 pacientes em fase de resolução da doença pulmonar aguda, e avaliaram usando laser de baixa intensidade endovenoso de 904 nm e também o MRC para dispneia. Nesse estudo, houve melhora da dispneia a partir da quinta sessão e da tosse já na segunda. Os autores afirmaram que o uso da laserterapia é justificável patogeneticamente como um método de tratamento que promove a regeneração do tecido pulmonar e diminui as consequências da COVID-19.

As estratégias atuais de reabilitação para tratar a falta de ar pós-COVID foram modificadas a partir dos serviços pós-UTI e da prática de doenças respiratórias crônicas; intervenções comuns incluem programas de reabilitação pulmonar adaptados e técnicas de fisioterapia (Singh *et al.*, 2023). Os autores afirmam que as opções não farmacológicas modificadas daquelas utilizadas em outras condições respiratórias têm se concentrado no controle respiratório, no treinamento do padrão respiratório, no treinamento muscular inspiratório e na reabilitação baseada em exercícios, entregues em vários formatos.

Os mesmos autores, em seus estudos se relatam sobre a importância de obter-se a resposta sobre a relação da reabilitação física e dos exercícios respiratórios, sobre quais seriam as estratégias eficazes para reduzir a falta de ar em pessoas com condição pós-COVID.

Antes da pandemia, estudos antigos como o de Lacjaková *et al.* (2010), que utilizaram o laser em ratos, observaram a aceleração da proliferação de fibroblastos, aumentando a formação de novos vasos e melhorando a quantidade de novas fibras de colágeno na área lesionada após a irradiação a laser comparados aos não irradiados.

Anos mais tarde, porém ainda antes da pandemia, Miranda *et al.* (2018) também estudaram os efeitos da FBM em doenças pulmonares, demonstrando os efeitos positivos da FBM na melhora da capacidade funcional em pacientes portadores de DPOC, com melhora da capacidade respiratória em pacientes tratados por FBM. No mesmo ano, Moraes *et al.* (2018) concluíram que a Low-level light therapy (LLLT) ou Laserterapia de baixa potência reduz a inflamação no seu modelo experimental de doença pulmonar crônica, envolvendo o receptor P2x7, que é um canal iônico trimétrico controlado pela adenosina 5'-trifosfato extracelular, presente em várias células, e desempenha papéis importantes na saúde e na doença, podendo ser estimulador pró-inflamatório (Sluyter *et al.*, 2017).

Souza *et al.* (2019) publicaram um estudo randomizado e duplo-cego sobre os efeitos da terapia de fotobiomodulação aplicada aos músculos respiratórios de pacientes também com DPOC, concluindo que o tratamento foi efetivo no aumento da capacidade funcional aguda nestes pacientes.

Hanna *et al.* (2021) em sua revisão crítica, afirmam que a fototerapia é uma modalidade de tratamento promissora, que precisa ser validada ainda mais para a COVID-19 por meio de ensaios clínicos robustos e rigorosos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, para avaliar seus resultados de forma imparcial e com segurança. A fototerapia pode proteger contra a disfunção endotelial induzida por inflamação em pacientes com COVID-19, induzindo a produção de peroxidases pelos neutrófilos, que por sua vez inibem a produção de EROs (espécies reativas ao oxigênio), que levam à morte celular, desempenhando um papel crucial na reparação de tecidos inflamatórios na promoção da reparação. Destacam também que o diodo emissor de luz (LED) é uma característica do PBM quando a emissão de luz não é coerente e não colimada. Os efeitos bioestimuladores dos LEDs culminam em ação anti-inflamatória e antifibrótica, inibindo a proliferação de fibroblastos como já estudado também por Mamalis *et al.* (2016).

A doença COVID-19 ocasionava comprometimento pulmonar forte, mas poderia ainda ter repercussões para outros órgãos e sistemas, sobretudo em decorrência da tempestade de

citocinas pró-inflamatórias, como Vetrici *et al.* (2020) e Brito *et al.* (2021) afirmaram em seus estudos, nos quais também avaliaram os efeitos da FBM em pacientes infectados pela pneumonia causada pelo SARS-CoV-2 de forma clínica, concluindo que a FBM seria um tratamento potencialmente seguro e eficaz, que melhora a condição clínica na pneumonia da COVID-19.

Mais especificamente, Brito *et al.* (2021), que estudaram o envolvimento da fototerapia na secreção dessas citocinas das células epiteliais brônquicas, observaram que aquelas podem ser influenciadas pela LEDterapia, de forma a diminuir a secreção de IL-8 (pró- inflamatória) e aumentando a de IL-10 (controla a secreção das outras interleucinas), o que se demonstrava muito interessante, já que a COVID-19 causava uma tempestade inflamatória.

Segundo Mokmeli e Vetrici (2020), a FBM torna-se uma ferramenta promissora em modular a resposta inflamatória, reduzir o infiltrado de células inflamatórias a atenuar a síntese de mediadores químicos em diversos modelos experimentais, incluindo lesões relacionadas ao parênquima pulmonar, assim como Fazza *et al.* (2020), que em seu modelo experimental afirmam que a aplicação de laser de baixa intensidade em ratos com lesão pulmonar induzida diminui os níveis de RNAm pró-inflamatórios e aumentou os RNAm anti-inflamatórios.

Já Luleka *et al.* (2023) investigaram pela primeira vez o impacto do LLLT em células infectadas pelo pseudovírus da COVID-19 criado em laboratório (HEK293/células ACE2) e comparou-as com as não infectadas. As células foram irradiadas a 640 nm, e em diferentes fluências foram avaliados os efeitos da irradiação laser sobre o vírus, e as células foram avaliadas usando ensaios biológicos. Constatou-se que as células não infectadas irradiadas não mostraram alterações na viabilidade celular e citotoxicidade, enquanto houve alterações na irradiação células infectadas. Além disso, as células irradiadas não infectadas não apresentaram atividade de luciferase, enquanto a irradiação com laser reduziu a atividade de luciferase em células infectadas. Afirma-se que houve uma clara diferença entre as células infectadas e não infectadas, principalmente nas doses mais altas entre 8 e 10 J/cm², comprovando o poder que a FBM tem de levar o organismo à homeostase e causar efeitos apenas em células que precisam dessa energia.

Segundo estes autores, embora a fotobiomodulação seja reconhecida na prática da reabilitação de pacientes com doenças pulmonares, são escassos na literatura científica os estudos relacionando esta terapia à reabilitação de pacientes com alterações pulmonares decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2.

Enwemka *et al.* (2020) observaram em seus estudos que houve a inativação de muitos vírus, incluindo o vírus comum gripal do coronavírus e um efeito antimicrobiano com o uso do

laser vermelho e infravermelho, e que eles têm um importante valor terapêutico em várias doenças, reduzindo, por exemplo, inflamação e fibrose no pulmão. Min *et al.* (2020), citado por Mattos *et al.* (2021) ressaltam que dos tipos de laser, o infravermelho é preferido devido à sua grande capacidade de penetração no tecido pulmonar, considerando este um tratamento promissor para outras doenças pulmonares, como a COVID-19. Seus efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, circulatórios e cicatrizantes de forma geral já são comprovados em estudos publicados por muitos pesquisadores como Castro *et al.* (2020); Tim *et al.* (2020), sendo comprovada inclusive sua ação preventiva, como no estudo de Neves *et al.* (2021) sobre a prevenção de mucosite em pacientes com câncer em tratamento com altas doses de Metotrexato.

Além do supracitado, Dias *et al.* (2022) defendem que o uso da FBM, por ser uma técnica não invasiva e com ação antioxidante que ajuda na supressão da reação inflamatória pulmonar no pós-COVID, agindo simultaneamente com o sistema muscular da caixa torácica. Segundo os autores, na pós-alta hospitalar podem ser realizados protocolos em dias alternados como coadjuvante ao tratamento médico e medicamentoso.

Matos *et al.* (2021) em sua revisão sistemática da literatura afirmam que a FBM pode ter papel positivo no tratamento da COVID-19, porém afirmam haver a necessidade de mais testes clínicos. Em outra revisão sistemática sobre a FBM, Nejatifard *et al.* (2021) também afirmam que a FBM pode ser útil na redução da inflamação pulmonar e na promoção da regeneração do tecido danificado, podendo aumentar a oxigenação indiretamente para reabilitar os órgãos afetados, recomendando que os lasers infravermelhos ou diodos emissores de luz (LED's) nesse sentido. No mesmo ano, em sua breve revisão também sobre a atuação da FBM na COVID -19 Licher & Ailioale (2021) trouxeram estudos sobre os efeitos da laserpuntura (acupuntura com uso da laserterapia) no tratamento de pacientes com COVID-19, já que a acupuntura apresenta riscos de infecção e a laserpuntura seria uma alternativa sem riscos e com outras formas de aplicação como nasal, radial ou sublingual, com efeitos antimicrobianos interessantes na fase aguda.

Como também analisaram Fatemi *et al.* (2024), em um estudo mais recente sobre os efeitos do laser vermelho e azul intravenoso coadjuvante ao tratamento padrão da COVID-19 aguda em pacientes internados no Irã, por 5 dias numa dose de 2 joules por 7 minutos que resultaram em melhora da saturação de oxigênio na gasometria arterial desses pacientes e redução de fatores inflamatórios.

Iniciando os estudos dos efeitos da FBM em 2018, Miranda *et al.* já falavam sobre os efeitos benéficos do LED vermelho também no controle de fibroses que foram moduladas pela

diminuição da proliferação celular, produção de colágeno e velocidade de migração dos fibroblastos da pele humana.

Já em fibroses pulmonares na COVID Longa, Cascella *et al.* (2021) demonstraram efeitos benéficos do tratamento com LED na asma que reduziu a infiltração de células no pulmão, a produção de muco e o edema, podendo ser modulados pela IL-10, IFN-gama e mastócitos. Esses autores supõem que o efeito antifibrótico do LED se deveu à sua modulação na atividade dos fibroblastos e citam outros estudos (Chan *et al.*, 2020; Swerdlow *et al.*, 2020) que mostraram que o tratamento com LED modulou a fibrose da pele, reduzindo a proliferação de fibroblastos celulares e a velocidade de migração, inibindo citocinas pró-fibróticas e diminuindo a síntese e deposição de colágeno, segundo Mamallis *et al.* (2016).

Pereira, *et al.* (2023) testaram uma manta de Ledterapia infravermelha aplicada em volta do tórax de 10 pacientes na COVID aguda e compararam com 10 pacientes com a manta desligada e concluíram que essa terapia reduz o tempo de hospitalização e eliminou a necessidade da UTI ou ventilação mecânica nestes pacientes tratados. Afirmaram que a PBM pode ser usada como terapia complementar ao tratamento convencional da COVID-19, promovendo a melhora das funções cardiopulmonares e que ela poderia reduzir o uso de corticosteroides. Recentemente, justificando a importância de mais estudos nesse sentido, no dia seis de junho de 2024, a OPAS e a OMS se reuniram em Salvador, Bahia, na terceira reunião do GT de Saúde, e debateram sobre os impactos da COVID Longa na saúde durante sessão do G20 no Brasil como sendo um problema de saúde pública global. A OMS destacou que tem alertado continuamente sobre a presença de sintomas persistentes pelo menos três meses após a infecção inicial, sem outra explicação diagnóstica (Pan American Health Organization, 2024).

Conforme o exposto realizou-se esse estudo a fim de conceber testes clínicos sobre os efeitos da FBM com a aplicação da LEDterapia, que assim como o laser utiliza os efeitos da FBM em pacientes adultos portadores das alterações pulmonares provenientes da COVID-19 ou agravadas por ela, no intuito de aumentar o arsenal terapêutico no combate às suas sequelas pulmonares e verificar seus efeitos também em lesões crônicas já no parênquima pulmonar fibrosado, uma vez que a maioria dos artigos publicados estudou a fase aguda e seus efeitos antiinflamatórios.

Sabemos da importância da identificação de mais intervenções terapêuticas não farmacológicas, que venham a somar ao tratamento medicamentoso e que tenham o potencial de melhorar a qualidade de vida do paciente, juntamente com a reabilitação física e pulmonar no combate à condição pulmonar da COVID longa. No presente estudo pretende-se avaliar os efeitos da FBM em voluntários adultos portadores de DPOC's pré ou pós-COVID-19, com

diagnóstico fisioterápico classificado de acordo com a CBDF (Classificação Brasileira de Diagnósticos Fisioterapêuticos) como S04.01.1.1.1.1.1, segundo a seguinte descrição: Saúde cinético-funcional sem alterações de estrutura e função do corpo/com risco de deficiência cinético-funcional respiratória/com risco de alteração de oxigenação-esforço/com risco de desconforto respiratório-esforço/com risco de alteração de expansão do volume pulmonar-componente recrutável/com risco de alteração de força muscular respiratória-inspiratória e expiratória (Martinez et al, 2024), e residentes no município de Lavras, Minas Gerais.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da fotobiomodulação (FBM) em pacientes adultos com sequelas pulmonares relacionadas à COVID-19.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar a função pulmonar antes e após a intervenção com FBM com LEDterapia infravermelha, as funções vitais (SaO_2 , FC, FR, Pa,) antes e após a intervenção, assim como a funcionalidade, a força muscular dos membros inferiores antes e após a intervenção, a percepção de fadiga/dispneia e a qualidade de vida antes e após a intervenção.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Lavras (COEP/UFLA) sob o CAAE 67780223.5.0000.5148.

4.1 Local e população de estudo

4.1.1 Local de estudo

O presente estudo foi realizado no município de Lavras, localizado no sudeste do Brasil, a uma distância de 184 km de Belo Horizonte, a capital do estado de Minas Gerais ($21^{\circ}14'43''\text{S } 44^{\circ}59'59''\text{L}$) (Figura 1). Com uma população estimada de 104.000 habitantes, Lavras é um polo de saúde para a microrregião. O sistema de saúde local conta com 17 Estratégias de Saúde da Família (ESF), dois hospitais filantrópicos e uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA).

Figura 1 - Mapa do Brasil, com destaque para o estado de Minas Gerais colorido de vermelho e a localização do município de Lavras em amarelo, ao sul do estado, na região de Campos das Vertentes.



Fonte: Da Autora (2024)

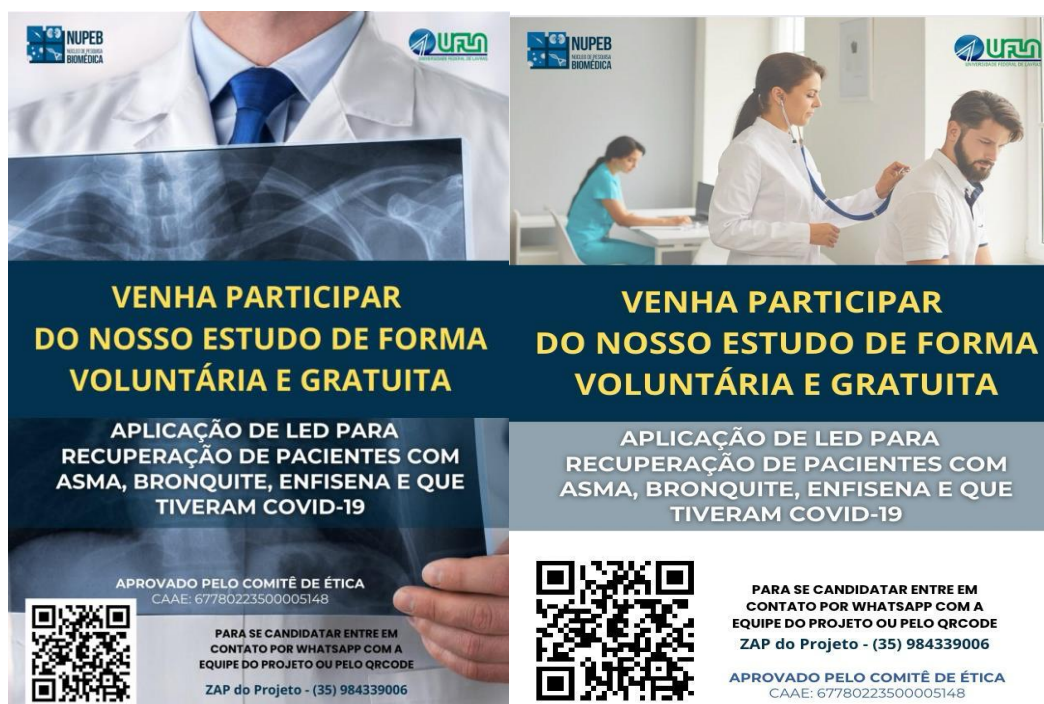
4.1.2 População de estudo

A população de estudo é constituída de indivíduos que tiveram COVID-19 residentes no município de Lavras. De acordo com o Painel COVID-19 da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES, 2023), até o dia 02 de janeiro de 2023 foram registrados, no município de Lavras 32.106 casos confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2 COVID-19.

4.1.2.1 Seleção da Amostra

O recrutamento de voluntários foi realizado no período de agosto de 2023 a fevereiro de 2024, de forma ampla e incluiu: (1) divulgação na rádio da Universidade Federal de Lavras, (2) postagens em redes sociais oficiais dos grupos de estudo envolvidos na pesquisa (NUPEB, NEP e Minuto da Saúde), (3) fixação de cartazes explicativos (Figura 2) nos hospitais, unidades básicas de saúde, consultórios e clínicas da cidade e (4) convite direto a pacientes, por meio do médico/a responsável.

Figura 2 - Modelos de cartazes explicativos de divulgação utilizados para chamamento público dos voluntários de pesquisa.



Fonte: Da Autora (2024)

4.1.2.1.1 Critério de inclusão

Todos os interessados foram submetidos a uma primeira triagem, por meio do preenchimento de uma formulário de inscrição (APÊNDICE A), a fim de avaliarmos se os inscritos atendiam aos critérios de inclusão na amostra: (1) ter testado positivo para infecção pelo SARS-CoV-2 há mais de 5 semanas; (2) ser autônomo(a) e consciente; (3) ser portador(a) de doenças pulmonares confirmados à espirometria; (4) e/ou relatar agravamento de sintomas respiratórios (fadiga e/ou dispnéia) pós-COVID-19; (5) não ser gestante ou puérpera e (6) possuir mais de 18 anos. Para inclusão definitiva no estudo, o (a) voluntário (a) que atendeu aos critérios pré-estabelecidos precisou manifestar o aceite por meio da assinatura em Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B).

4.2 Delineamento experimental

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo e triplo-cego, com crossover, no qual todos os participantes receberam o tratamento teste, ao término do desenho experimental. Conforme apresentado na Figura 3, o delineamento consistiu no recrutamento dos participantes, que após triagem inicial foram divididos em dois grupos, de acordo com os protocolos a serem aplicados: Tratamento e Placebo e conduzido conforme abaixo.

Fase 1 - Realização de espirometria e cálculo de IMC, seguida de consulta fisioterápica para avaliação inicial com anamnese, aplicação de questionários, aferição de dados vitais e teste de sentar e levantar. Após essa avaliação inicial, um grupo recebeu o Tratamento e o outro o Placebo, ambos durante sete dias consecutivos. Ao término da Fase 1, todos os participantes foram submetidos à reavaliação com realização de espirometria, aplicação de questionários, aferição de dados vitais e teste de sentar e levantar.

Fase 2 - Teve início com uma troca (crossover) em relação ao tratamento aplicado na fase anterior. Os participantes que receberam o tratamento na Fase 1, passaram a receber o placebo, durante a Fase 2 e vice-versa. Ao término da Fase 2, todos os participantes foram reavaliados novamente.

Figura 3 - Delineamento do estudo.

RECRUTAMENTO



FASE 1



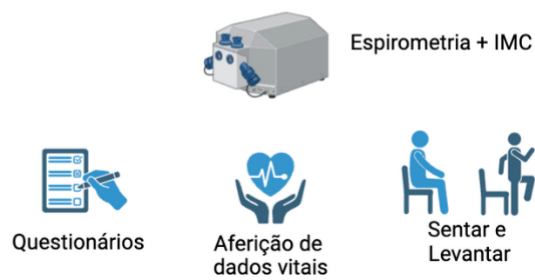
REAVLIAÇÃO



FASE 2



AVALIAÇÃO FINAL



Fonte: Da Autora (2024)

4.2.1 Coleta de dados e avaliações clínicas

4.2.1.1 Função Pulmonar

As espirometrias foram realizadas em uma clínica particular, de forma gratuita. O exame foi realizado por um dos dois pesquisadores cegados, com formação superior em fisioterapia, sendo um especialista em Fisioterapia Respiratória de forma aleatória, utilizando o equipamento Koko® 345359, protocolo de esforço ATS/ERS 2005 e três tentativas, a tabela segue a referência de parâmetros de espirometria segundo Pereira *et al.* (2008). O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado e apresentado no laudo da espirometria. O laudo final de cada exame foi dado pelo médico assistente pneumologista, também pesquisador de forma cega e aleatória.

4.2.1.2 Anamnese

Todos os participantes foram submetidos a uma consulta fisioterapêutica inicial que consistiu-se em anamnese e registro em ficha individual de: (1) idade, (2) gênero, (3) fototipagem baseada em auto-relato étnico e classificação segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia que afirma que escala de fototipos de Fitzpatrick é uma classificação internacional, existente desde 1975, sendo atualmente a mais adotada para a determinação dos fototipos de pele no mundo todo. A escala tem aplicabilidade para questões técnico-científicas, como por exemplo, a elaboração do planejamento para tratamento de fototerapia, (4) queixas clínicas, (5) histórico de saúde atual e progresso, (6) presença de comorbidades limitações e funcionalidade.

4.2.1.2 Aferição de dados vitais

O participante foi mantido em repouso e posicionado em decúbito dorsal (DD) para aferição de: (1) Frequência Cardíaca (**FC**) em 30 segundos e calculada em bpm (número de batimentos por minuto); (2) Saturação Periférica de Oxigênio (**SpO₂**) mensurada por meio de oxímetro digital (Multilaserer®); (3) Pressão Arterial (**PA**) em milímetros de mercúrio aferida com aparelho digital (Omron®); (4) Frequência Respiratória (**FR**) aferida manualmente em 30” e calculada em inspirações por minuto.

4.2.1.3 Teste de Sentar e Levantar

O Teste de Sentar e Levantar em 30s (**TSL**) foi realizado para análise em relação à fadiga, funcionalidade e força de membros inferiores com o número de execuções da tarefa contabilizadas e registradas em 30 segundos conforme descrito por Bohannon (1995). O participante foi colocado à frente de uma cadeira tamanho padrão e foi contabilizado o número de vezes que este conseguiu levantar e assentar no intervalo de 30 segundos.

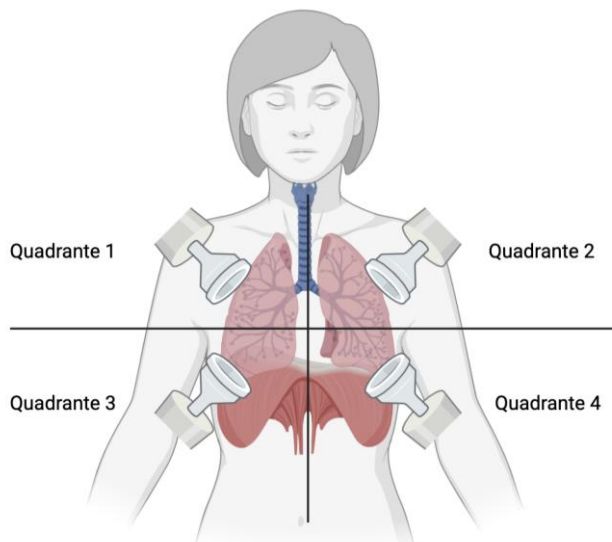
4.2.1.4 Questionários

Foram utilizados os questionários PFSDQ (ANEXO A) e MRC (ANEXO B) para a análise quantitativa de percepção de fadiga, dispneia e funcionalidade. Ambos os questionários foram validados para a população brasileira por Kovelis *et al.* (2008) que afirmam que o questionário MRC é considerado um instrumento que gradua sintomas relacionados à realização das AVD. Adicionalmente foi utilizada a versão reduzida do questionário SF-36-v2 (ANEXO C), com 11 questões para avaliação de oito domínios da saúde: Capacidade funcional (**CF**), Limitação por Aspectos Físicos (**LAF**), **Dor**, Estado Geral de Saúde (**EGS**), Vitalidade (**Vit**), Aspectos Sociais (**AS**), Limitação por Aspectos Emocionais (**LAE**) e Saúde Mental (**SM**).

4.2.2 Tratamentos

Os tratamentos foram realizados utilizando o aparelho de fototerapia Antares® da marca IBRAMED, com registro na ANVISA número:10360310037. Este equipamento é classificado como classe II, possui uma potência de entrada de 150 VA e entrada de 100 a 240V~50/60Hz. Foi utilizado o Cluster G1 (que possui saída para emissão de LED de 590, 630 e 850nm). Utilizou-se o infravermelho 850 nm. Os dois hemitórax ventrais foram tratados em um total de 4 aplicações de contato para cada comprimento de onda de 850nm, num total de quatro contatos conforme Figura 4. O aplicador de contato contém 13 LED's de infravermelho de 500 mW com potência total de $6500\text{mW} \pm 20\%$, ambos de forma contínua.

Figura 4 - Delimitação dos pontos de aplicação, indicando os quatro quadrantes pulmonares.



Fonte: Criado com BioRender.com

Durante a aplicação o voluntário foi mantido em decúbito dorsal, com colocação de óculos de proteção. A pele da região a ser tratada foi previamente higienizada com álcool líquido 70% para assepsia e também para retirada de gordura da superfície corporal, a fim de facilitar a penetração da fototerapia.

4.2.2.1 Protocolo Placebo

O protocolo placebo (1) consistiu na fotobiomodulação com LEDterapia Infra-Vermelha de 850 nm, 1 J/cm², 6500mW, com aplicações diárias, em um intervalo de sete dias. Este protocolo consistiu na aplicação em quatro quadrantes de aproximadamente 10 cm² conforme Figura 4. Em cada quadrante foram realizadas 4 aplicações de 12 segundos, totalizando 48 segundos; totalizando uma densidade de energia total de 4 J/cm². A WALT (World Association for Photobiomodulation Therapy) recomenda doses baixas entre 1 a 4 J/cm² para efeito analgésico, o que teria efeito no raio de 1 cm². O pulmão humano mede cerca de 30 cm de altura e 20 cm de diâmetro, essa densidade de energia de 4 J totais seria considerada subdose ou placebo para a reorganização do colágeno e estímulo de cicatrização que objetiva-se como efeito do tratamento na arquitetura do parênquima pulmonar.

4.2.2.2 Protocolo Tratamento

O protocolo dose (2) consistiu na fotobiomodulação utilizando-se a LEDterapia infravermelha de 850 nm, 7 J/cm² (com objetivo de atingir o parênquima pulmonar), 6500mW, com aplicações diárias, em um intervalo de sete dias. Este protocolo consistiu na aplicação em quatro quadrantes de aproximadamente 10 cm² conforme Figura 4. Em cada quadrante foram realizadas aplicações de 86 segundos, totalizando 344 segundos ou 5,733 minutos; totalizando uma densidade de energia total de 28 joules a cada dia de tratamento. Como referência utilizamos dose semelhante à utilizada por Mockmeli e Vetrici, 2020 que utilizaram entre 6 a 10 J/cm² em seu estudo com n = 10 pacientes internados com COVID grave e obtiveram aumento da saturação de oxigênio nesse caso e Sigman *et al.* (2020) que utilizaram 7J/cm² em seu relato de caso. Esse intervalo de dosagem tem por objetivo estimular a neoformação de colágeno (efeito cicatrizante) culminando no aumento da complacência pulmonar e melhora da função respiratória.

4.3 Análise dos Resultados com Intensão de Tratar

As variáveis inerentes aos dados vitais e questionários (MRC, PFSDQ e SF36), foram submetidas à análise estatística através de modelo GEE (Equações de Estimção Generalizadas) (Liang & Zeger, 1986) com o intuito de avaliar os efeitos de grupo (Placebo x Ledterapia), tempo (antes e depois), e de interação (grupo x tempo). Análise *post hoc* de Sidak foi aplicada quando necessário. Os fatores idade, IMC, fototipo, tabagismo, comorbidades, número de infecções por COVID e diagnóstico prévio de DPOC, foram analisados como possíveis covariáveis, para corrigir eventuais influências nos efeitos. O nível de significância assumido em todas as análises foi $p < 0.05$ e executadas no pacote IBM® SPSS Statistics 26. O modelo GEE foi adotado, pois em comparação com as análises tradicionais através de ANOVA apresenta maior poder estatístico (*Power*), principalmente para amostras pequenas nas quais, raramente, os pressupostos da ANOVA são atendidos. Nesse sentido, modelos GEE permitem analisar e escolher a distribuição de probabilidade que melhor representa a distribuição observada nas variáveis dependentes (Melo *et al.*, 2022). Para escolha da distribuição adequada, foi utilizado o QIC (critério de quase-verossimilhança sob o modelo de independência), o qual estabelece que, comparativamente, um menor valor de QIC é indicativo de um melhor ajuste da distribuição de probabilidade ao modelo, “quanto menor, melhor” (Cui, 2007; Hardin & Hilbe, 2012).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Perfil dos participantes

No período de recrutamento, um total de 38 pessoas realizou a inscrição para fazer parte do estudo. Destes, 10 foram descartados por não atenderem aos critérios de inclusão na amostra e oito por não terem comparecido ao exame de espirometria.

Dos 20 indivíduos que realizaram a espirometria, sete apresentaram DPOC ao momento do exame e uma (pessoa idosa) apresentou resultado inconclusivo pois não conseguiu realizar o exame em função do quadro pulmonar agravado e ou falta de coordenação motora na realização do exame. Outros três não apresentaram DPOC à espirometria mas foram incluídos no estudo por atenderem ao critério de inclusão: queixas de fadiga e dispneia na COVID Longa.

Dos 11 participantes que constituíram a amostra inicial da Fase 1, somente oito foram mantidos no grupo para a Fase 2. Três participantes apresentaram problemas de saúde que impediram a permanência no protocolo de avaliação.

A amostra final foi constituída de oito voluntários (n=8), sendo cinco do gênero feminino e três do masculino, com média de idade de 51,9 anos (SD = 21), todos vacinados para COVID-19 e com alterações pulmonares decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2. O perfil dos participantes encontra-se detalhado na Tabela 2.

Tabela 2 - Perfil dos participantes da pesquisa durante a primeira avaliação, realizada em abril de 2024.

Código	Idade	DPOC pré-COVID	DPOC pós-COVID	DPOC Espirometria	Comorbidades	Número de Infecções	Vacina / doses	Etnia	Fototipo
1	34	S	S	L	Ta	1	3	Pa	5
2	71	S	S	M	Ta	2	4	Pa	4
3	28	N	S	L	-	1	3	P	5
4	82	S	S	L	Ta	3	4	B	2
5	52	N	S	L	-	1	4	Pa	4
6	54	N	S	L	-	4	4	B	2
7	26	S	S	N	A	1	4	Pa	3
8	68	N	S	I	HAS/DM/IM/*	1	6	P	5

Legenda: S (sim), N (não), L (leve), M (moderada), N (normal), I (inconclusiva), Ta (ex-tabagista), A (asma), HAS (hipertensão arterial), DM (Diabetes Mellitus), IM (infarto do miocárdio), * Uso de CPAP pós-COVID e após internação prolongada, Pa (pardo), B (branco), P (preto). Classificação do fototipo segundo IBGE: (1) extremamente branca, (2) branca, (3) morena clara, (4) média, (5) morena escura, (6) negra.

5.2 Função pulmonar

A espirometria é um teste de função pulmonar utilizado para avaliar a capacidade respiratória de uma pessoa. Esse exame mede a quantidade de ar que a pessoa consegue expirar após uma inspiração profunda e a velocidade com que o ar é expirado, segundo Azambuja *et al.* (2019).

De acordo com os autores, o volume corrente corresponde ao ar mobilizado numa respiração normal. A capacidade residual funcional (CRF) é o volume restante nos pulmões após uma expiração normal. O volume de reserva expiratório é o ar que se pode exalar adicionalmente, a partir da CRF. O volume residual (VR), não aferido pela espirometria, é o volume que permanece nos pulmões após uma expiração máxima. A capacidade inspiratória é o volume máximo de ar que pode ser inspirado a partir da CRF. A capacidade vital corresponde

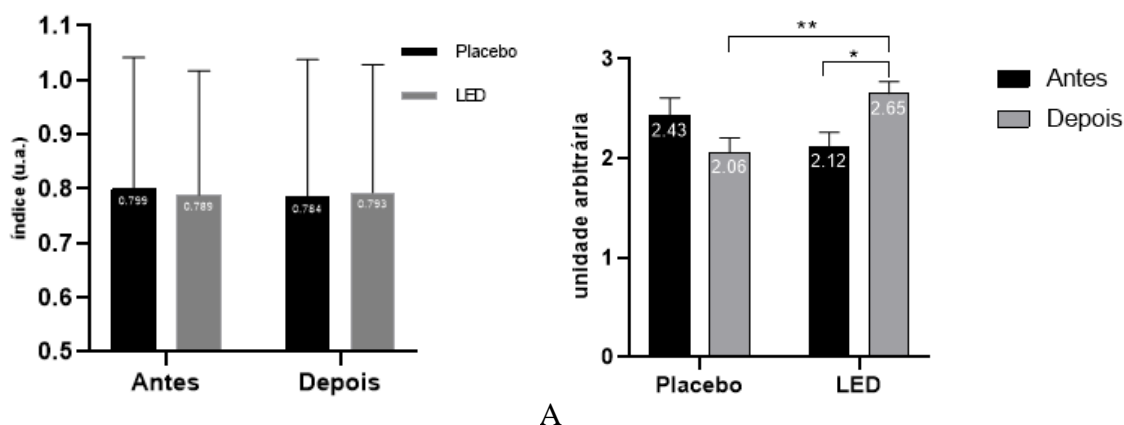
a todo o volume passível de ser mobilizado. Por fim, a capacidade pulmonar total (CPT) é o volume máximo de ar que pode ser comportado nos pulmões.

Na espirometria, são medidos fluxos e volumes de ar respirado, sendo particularmente úteis os dados obtidos em uma manobra expiratória forçada. A capacidade vital (CV) aferida com este tipo de manobra é chamada capacidade vital forçada (CVF). O volume de ar eliminado no primeiro segundo do sopro denomina-se volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1). A relação entre o VEF1 e a CV é um índice importante, descrito por Tiffenau (1952), que avalia se há proporcionalidade nas alterações das duas variáveis citadas. Esta relação passou a ser conhecida como índice de Tiffenau (IT).

Os três principais valores a serem mensurados e relatados são, portanto, CVF, VEF1 e IT. A CVF e o VEF1 devem ser apresentados nos seus valores absolutos e percentuais dos previstos. O resultado do teste de Tiffenau (VEF1/CVF: razão entre volume expiratório forçado em um segundo (cronometrado) e capacidade vital forçada. Em adultos saudáveis o valor do Tiffeneau deve ser de aproximadamente 70-85%, diminuindo com a idade, segundo Pereira *et al.* (2002).

O GEE executado para análise dos índices de Tiffenau foi ajustado para distribuição de probabilidade normal com função de ligação de identidade e matriz de covariância não estruturada. Este modelo apresentou melhor ajuste QIC (20,86) em comparação ao ajuste com distribuição gamma (9554,47). Observadas diferenças entre os grupos [Wald: 0.015; $p > 0.05$], entre os tempos [Wald: 0.028; $p > 0.05$] e nem interação entre os fatores [Wald: 0.106; $p > 0.05$] (Figura 5A).

Figura 5 - Comportamento do Índice de Tiffeneau colhido à espirometria antes e após o ensaio clínico de fotobiomodulação com LEDterapia (tratamento e placebo). Comportamento da Função Pulmonar antes e após a LEDterapia, utilizando unidade arbitrária de 1 para Moderado, 2 para Leve e 3 para Normal.



Apesar do índice de Tiffeneau em números absolutos não apresentar diferença significativa nos valores brutos entre os grupos (quando a análise foi realizada pelos índices de classificação preconizados) foi observado que o número de participantes com a classificação diagnóstico normal subiu de um voluntário para quatro voluntários normais à espirometria ao final do experimento. Para avaliar esses dados, foi utilizado GEE com distribuição de probabilidade Poisson com função de ligação de identidade e matriz de covariância não estruturada (QIC: 3,462 vs QIC: 19,55 para distribuição normal).

Não foram observadas diferenças entre os grupos [Wald: 0.944; $p = 0.331$] e entre os tempos [Wald:0.619; $p = 0.002$], porém observou-se diferença significativa na interação entre os fatores [Wald: 9.457; $p = 0.002$], análise *post hoc* revelou diferença após o tratamento no grupo LED, com melhora após a intervenção tratamento ($p = 0.029$). Também se observou diferença significativa quando comparado ao momento posterior ao placebo ($p = 0.009$) (Figura 6 A e B). Algumas covariáveis apresentaram resultado significativo, idade [Wald: 23.99; $p < 0.001$], fototipo [Wald: 9.189; $p = 0.002$], IMC [Wald: 14.58; $p < 0.001$], tabagismo [Wald: 42.27; $p < 0.001$].

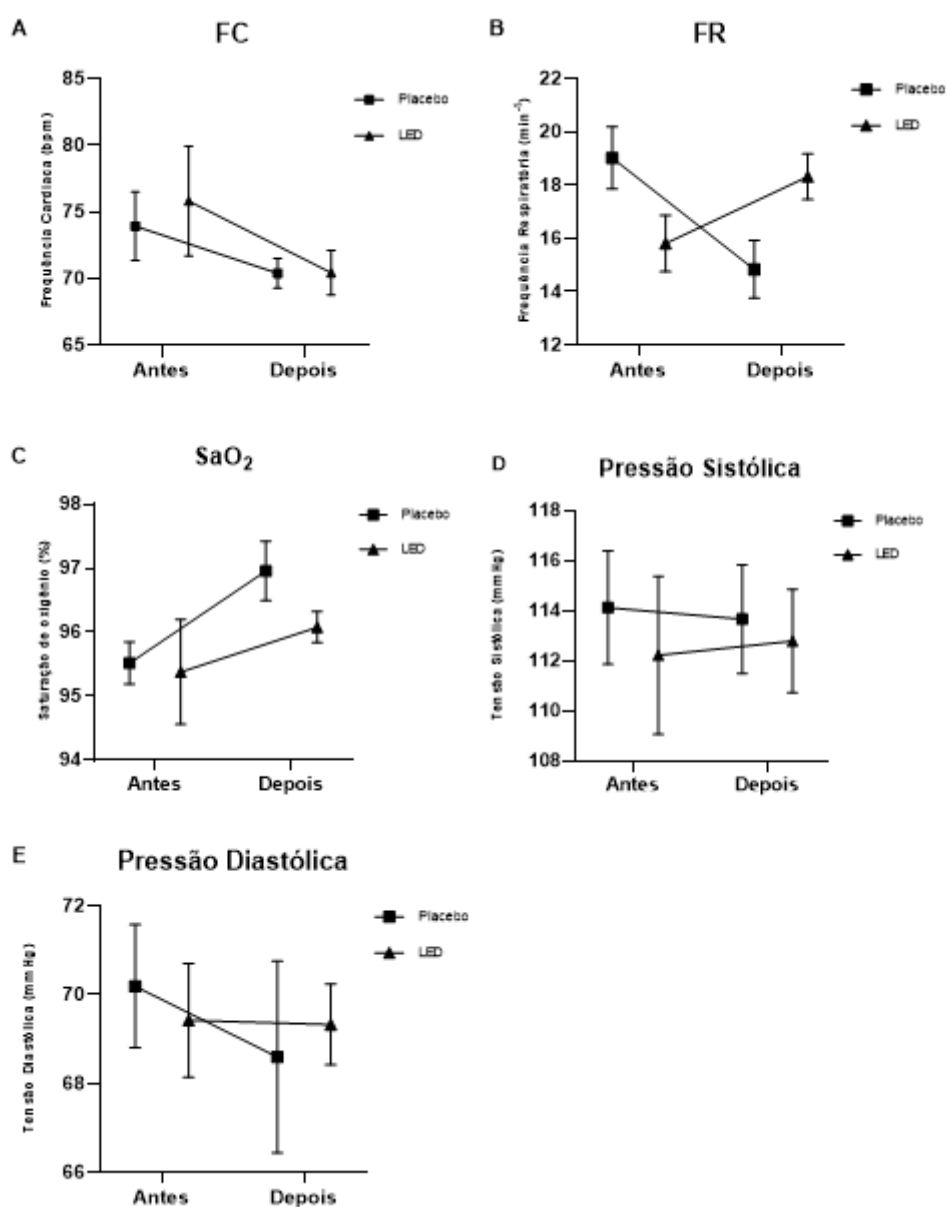
Adicionalmente, uma análise descritiva individual de todos os participantes, verificamos que dos oito participantes, quatro apresentaram uma melhora consistente na função pulmonar, evidenciada pela mudança de laudo para melhor. Destaque ainda deve ser dado para o participante oito, que apresentava uma espirometria inconclusiva, em função da baixa coordenação motora pós-COVID, para um quadro moderado ao final do tratamento. Nesse sentido, o presente estudo nos permite inferir que existe um efeito de melhora na classificação diagnóstica de pacientes submetidos a FBM com LEDterapia. A avaliação de parâmetros vitais é crucial para determinar a segurança e a eficácia de qualquer intervenção terapêutica, incluindo a terapia com diodos emissores de luz (LED). No presente estudo, os pesquisadores

investigaram os efeitos da terapia com LED nos sinais vitais dos participantes, com foco específico em quaisquer potenciais impactos adversos.

Os resultados indicaram que os parâmetros vitais avaliados durante o estudo não apresentaram diferenças significativas entre os grupos tratados e placebo (Figura 6). As variações observadas estavam dentro da faixa normal, sugerindo que a terapia com LED não teve um efeito prejudicial nos sinais vitais dos participantes (Hadis *et al.*, 2017), mesmo porque estavam dentro da faixa de normalidade, portanto a LEDterapia como uma ferramenta biomoduladora não era necessária no sentido de melhorar parâmetros normais. Esse achado está em consonância com pesquisas anteriores, que demonstraram a segurança e a tolerabilidade das terapias de fotobiomodulação, incluindo o uso de dispositivos LED (Loving *et al.*, 2005; Paiva *et al.*, 2019).

A fototerapia baseada em LED emergiu como uma modalidade versátil e acessível para tratar uma ampla gama de condições médicas e estéticas (Ablon,2018) e sua natureza não invasiva e a ausência de efeitos colaterais sistêmicos podem contribuir para aplicação clínica em pacientes em recuperação de sequelas pulmonares pós-COVID.

Figura 6 - Variação dos parâmetros vitais nos grupos placebo e tratado; (A) - Frequência cardíaca; (B) - Frequência respiratória; (C) - Saturação periférica de oxigênio; (D) - Pressão sistólica; (E) - Pressão diastólica.



5.3 Força e funcionalidade dos membros inferiores

A capacidade de realizar tarefas diárias e manter a independência é uma preocupação crítica para os idosos. Um fator chave que pode impactar o desempenho funcional é a força e a funcionalidade dos membros inferiores (Pitoy & Galang, 2019). No presente estudo não houve diferença significativa entre os grupos no desempenho do teste de sentar e levantar (TSL).

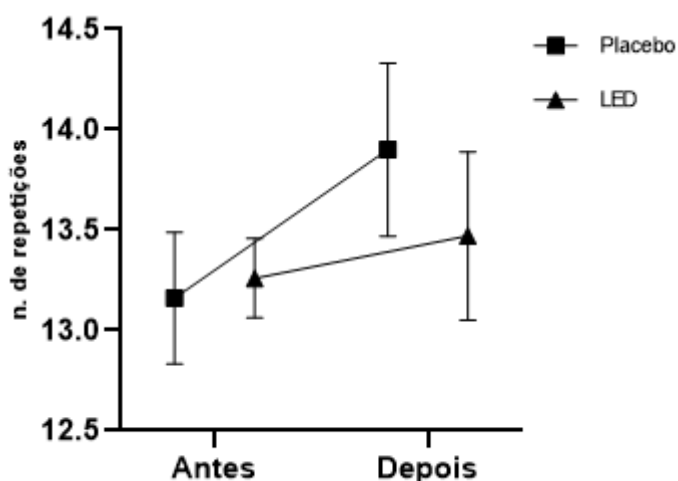
Houve uma discreta tendência de aumento ao longo do tempo, mas essa variação não foi estatisticamente significativa (Figura 7).

O presente estudo examinou uma amostra relativamente heterogênea, com uma idade média superior a 51,9 anos e um desvio padrão de 21. O número médio de repetições em 30 segundos foi superior a 12 em ambos os grupos, o que está em conformidade com os dados relatados na literatura (Whitney *et al.*, 2005; Mikkelsen *et al.*, 2006; Hilgenkamp *et al.*, 2012).

Gruet *et al.* (2016) compararam os resultados do TSL com a força muscular do quadríceps em pacientes com fibrose cística. Em média, os participantes realizaram 12 repetições, com uma variação de 7 a 12. O estudo encontrou uma associação moderada entre o teste TSL e a força do quadríceps, apoiando assim sua validade convergente.

Sheoran e Vaish (2022) observaram que o desempenho no teste diminuiu com o aumento da idade e do IMC, embora essa associação não tenha sido significativa. Em pacientes idosos, espera-se uma média de 8 repetições no teste TSL.

Figura 7 - Número médio de repetições no Teste de Sentar e Levantar em 30 segundos, de pacientes com sequelas pulmonares pós-COVID, nos grupos placebo e tratado com fotobiomodulação com LEDterapia.



5.4 Percepção da Fadiga e Qualidade de Vida

Evidências emergentes sugerem que certos fatores demográficos podem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento da COVID longa, uma condição caracterizada por sintomas persistentes após a infecção inicial pelo SARS-CoV-2, segundo Davis *et al.* (2021). Especificamente, fatores como idade, índice de massa corporal, status de fumante e a presença

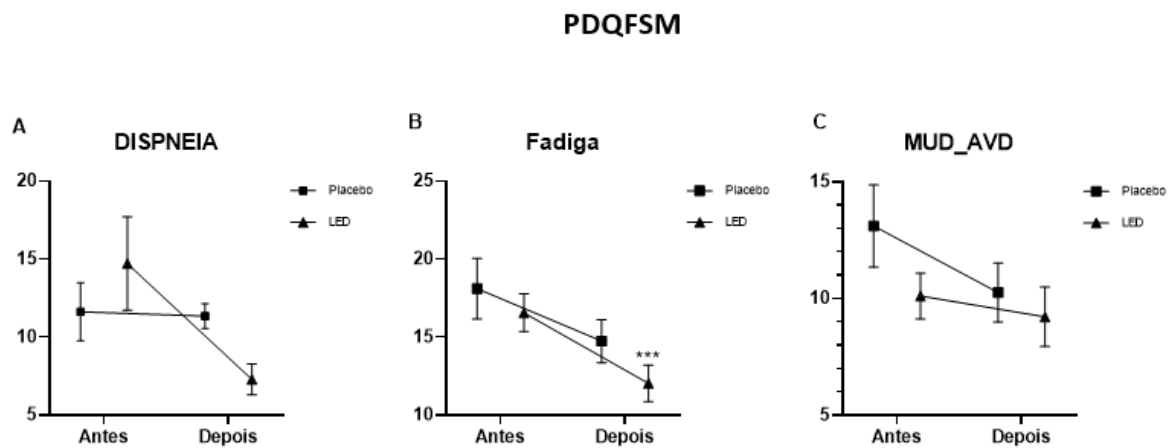
de comorbidades foram identificados como potenciais fatores de risco para a COVID longa Huang *et al.* (2021). Considerando que essas co-variáveis apresentam-se como fatores com o risco de desenvolvimento de COVID Longa (Singh *et al.*, 2023), essas foram controladas, para que não houvesse interferência nos parâmetros a serem analisados no presente estudo.

A análise dos resultados do questionário PDQFSM (Figura 8) evidenciou que, embora tenha sido verificada uma tendência de redução da dispneia no grupo tratado ao se comparar os pacientes antes e após o tratamento, essa não foi estatisticamente significativa ($p=0,085$). Contudo a análise *post hoc* revelou diferença entre o grupo tratado e o grupo placebo, no tempo 2 (após tratamento), evidenciando o efeito positivo da LEDterapia. Cascella *et al.* (2021) demonstraram efeitos benéficos do tratamento com LED na asma que reduziu a infiltração de células no pulmão, a produção de muco e o edema, podendo ser modulados pela IL-10, IFN-gama e mastócitos.

Esses autores supõem que o efeito antifibrótico do LED se deveu à sua modulação na atividade dos fibroblastos e citam outros estudos Chan *et al.* (2020) e Swerdlow *et al.* (2020) que mostraram que o tratamento com LED modulou a fibrose da pele, reduzindo a proliferação de fibroblastos celulares e a velocidade de migração, inibindo citocinas pró-fibróticas e diminuindo a síntese e deposição de colágeno, como estudado por Mamallis *et al.* (2016).

A diminuição da fadiga pode ter sido influenciada por esse efeito antifibrótico da LEDterapia IV em altas doses (nesses pacientes do nosso estudo) pela possível diminuição da fibrose parenquimatosa, como foi amplamente explicado e estudado pelos autores supracitados. Assim, aumenta-se a elasticidade do tecido pulmonar, aumentando a capacidade vital e melhorando os índice de Tiffeneau apontado sete dos oito voluntários submetidos ao nosso protocolo de tratamento proposto, de encontro aos estudos anteriores de Enwenka *et al.*(2020), Brito *et al.*(2019), Souza *et al.*(2019) e Hanna *et al.*(2021), esta última em sua revisão sistemática.

Figura 8 - Resultados da percepção de fadiga, dispneia e mudança das atividades da vida diária, utilizando o questionário PDQFSM, com pacientes com sequelas pulmonares pós-COVID, submetidos a fotobiomodulação com LEDterapia e placebo.

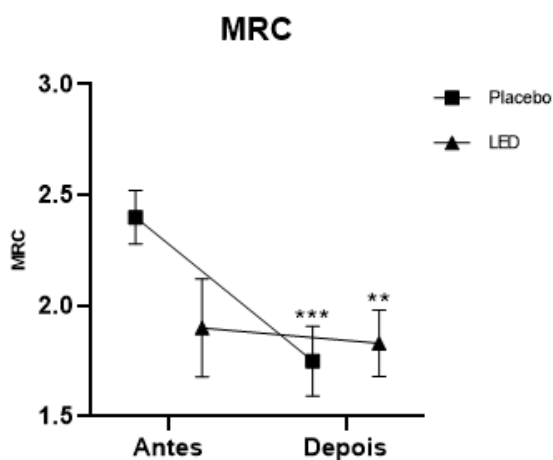


A avaliação da dispneia, um sintoma comum em doenças respiratórias, é crucial para avaliar a eficácia do tratamento. A Escala de Dispneia do Conselho de Pesquisa Médica Modificado (MRC) é uma ferramenta amplamente utilizada para esse fim, segundo Weinreich *et al.* (2015). Esse dado é corroborado pela literatura, que sugere que a escala MRC é uma medida confiável e válida para avaliar a gravidade da dispneia Parshall *et al.* (2012).

No presente trabalho a utilização da escala permitiu verificar a percepção de melhora após o tratamento, sendo a diferença estatística observada também na comparação entre grupo placebo e tratado, antes e após o ensaio clínico (Figura 9).

A escala é composta por cinco itens, que classificam o grau de limitação causada pela falta de ar, sendo **1**: O paciente só sente falta de ar ao realizar exercícios extenuantes; **2**: O paciente sente falta de ar ao apressar-se no nível plano ou ao subir uma ladeira leve; **3**: O paciente anda mais devagar do que outras pessoas da mesma idade no nível plano devido à falta de ar ou precisa parar para respirar quando anda no próprio ritmo no nível plano; **4**: O paciente precisa parar para respirar após andar cerca de 100 metros ou após poucos minutos no nível plano e **5**: O paciente é incapaz de sair de casa devido à falta de ar ou sente falta de ar ao se vestir ou despir (Fletcher *et al.*, 1959).

Figura 9 - Percepção da fadiga usando a escala MRC, por pacientes com sequela pulmonar pós-COVID, tratados com LEDterapia e placebo, antes e após realização do ensaio clínico.



Embora a escala MRC tenha sido validada por Kovelis *et al.* (2018) como um instrumento para avaliar o grau em que a dispneia, ou falta de ar, limita as atividades diárias de um paciente, ela possui um forte componente subjetivo, pois depende da percepção individual do paciente Weinreich *et al.* (2015); Kendrick *et al.* (2000). A dispneia é um sintoma complexo e multifacetado, e diferentes ferramentas podem ser necessárias para avaliar seus diversos aspectos, Parshall *et al.* (2012).

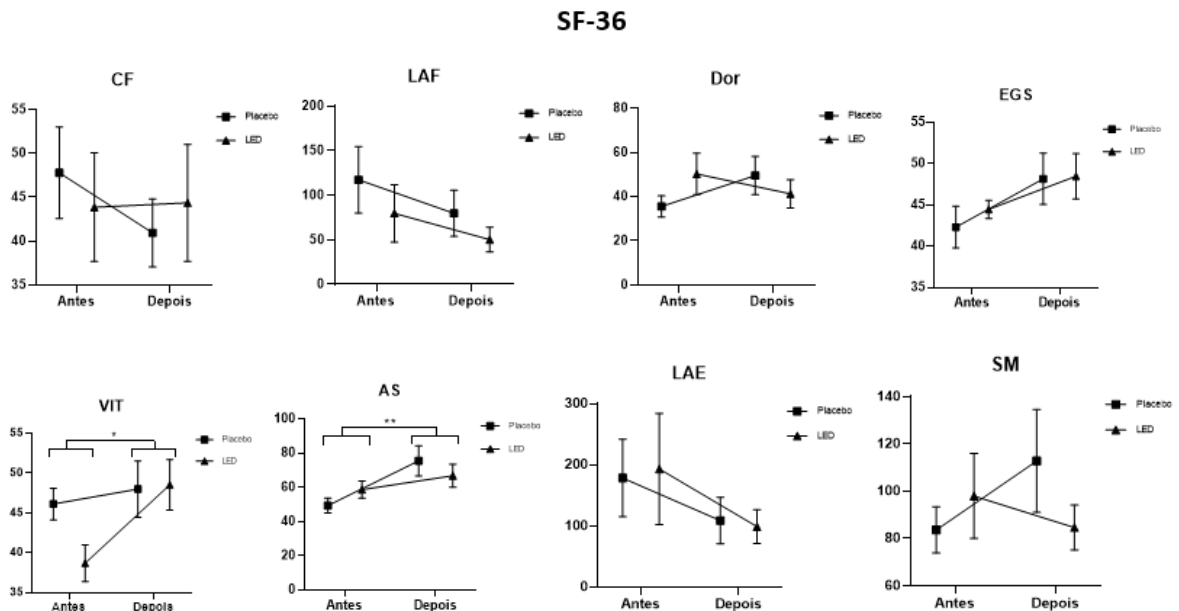
Considerando que a amostra do presente estudo foi constituída de paciente com sequelas pulmonares pós-COVID, a perspectiva de melhora e o próprio cuidado e atenção dados aos pacientes durante o ensaio clínico, pode ter contribuído para que os pacientes do grupo placebo tenham tido uma percepção de melhora ao longo do tempo. Coelho (2019) aponta que a maioria dos pacientes considera que a relação com o médico, na qual se privilegia os atributos de amabilidade e confiabilidade, é central para a sua percepção consciente do tratamento.

A análise dos resultados do questionário PDQFSM evidenciou que houve clara diferença no parâmetro fadiga antes e após o tratamento ($p = 0.01$) e entre o grupo placebo e tratado ($p = 0.02$).

No que tange ao parâmetro mudança nas atividades da vida diária, verificou-se que o grupo tratado apresentava uma melhora significativa quando comparado ao grupo placebo, indicando que o tratamento com LEDterapia contribui para a percepção de melhora dos pacientes. Laakso *et al.* (1994) e Marangoni *et al.* (2024) relacionaram a submissão à FBM à liberação de endorfina no sangue desses pacientes, o que poderia a princípio explicar essa alteração relatada.

Em relação ao questionário SF36v2 (qualidade de vida), os 8 parâmetros encontram-se representados na Figura 10. Os resultados evidenciam uma tendência de melhora em praticamente todos os parâmetros quando os pacientes foram submetidos à terapia com LED, contudo, sem diferença estatística.

Figura 10 - LEDterapia no SF36 v2 nos 8 domínios avaliados, onde CF= Capacidade Funcional, LAF= limitação por aspectos físicos, Dor (dor), EGS= Estado Geral de Saúde, Vit= vitalidade AS= aspectos sociais, LAE= limitação por aspectos emocionais, SM= saúde mental; onde números mais próximos de 100 são considerados melhores ou maiores.



A amostra final incluiu oito participantes com média de idade de 51,9 anos, todos vacinados contra a COVID-19 e apresentando alterações pulmonares decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2. A análise dos dados demográficos e clínicos revelou uma distribuição heterogênea quanto à idade, comorbidades e etnia, refletindo a diversidade da população estudada. A análise do questionário PDQFSM indicou uma redução significativa na fadiga após o tratamento com LEDterapia. A escala MRC revelou uma percepção significativa de melhora na dispneia entre os participantes tratados.

Apesar da subjetividade intrínseca a essas escalas, os resultados apontam para um efeito benéfico da LEDterapia na percepção de fadiga e qualidade de vida dos pacientes. A literatura sugere que a fotobiomodulação pode estar associada à liberação de endorfinas, o que poderia explicar a percepção de melhora relatada pelos pacientes.

Os dados deste estudo indicam que a LEDterapia pode ser uma intervenção eficaz para melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida em pacientes com sequelas pulmonares pós-COVID. No entanto, a subjetividade das medidas de percepção de fadiga e dispneia deve ser considerada ao interpretar os resultados. Estudos futuros com amostras maiores e desenhos de estudo mais robustos são recomendados para confirmar esses achados e explorar os mecanismos subjacentes aos efeitos observados da LEDterapia.

Em suma, este estudo contribuiu para a crescente evidência de que a LEDterapia pode oferecer benefícios terapêuticos significativos para pacientes que enfrentam sequelas de infecções graves, como a COVID-19. A integração dessa terapia em protocolos de reabilitação pode ser uma estratégia promissora para melhorar a saúde e o bem-estar desses pacientes.

Acreditamos que mais estudos clínicos randomizados e controlados devam ser realizados com uma amostragem maior para a comprovação dessa modalidade de tratamento de fácil acesso, de baixo custo e rápida aplicação para facilitar e estimular a reabilitação pulmonar desses pacientes. Assim como Dias *et al.* (2022) em sua revisão sistemática acreditam que a FBM é uma ferramenta útil na reabilitação de pacientes pós-COVID nós também acreditamos e reafirmamos que há que se desenvolver novos protocolos de reabilitação como este que sugerimos. Há que se considerar o aprimoramento do protocolo de dosagem da FBM na realização de uma pesquisa mais ampla, em os resultados devam ser comparados em grupos de faixas etárias semelhantes se , possível com protocolos mais específicos que permitissem segmentar as doses de acordo com: o período do tratamento, as características individuais como fototipagem e IMC porque estes influenciam claramente na absorção da FBM pelos tecidos.

5.5 Limitações do estudo

Um fator limitador enfrentado em estudos semelhantes (Brito et al, 2020; Mockmeli e Vetrici *et al.* 2020; Vetrici et.al, 2021; Pereira, 2022) foi o tamanho da amostra, que também se mostrou um fator limitante para análise estatística e por conseguinte ser representativa da população estudada. Para realização do estudo em tela, havia necessidade de múltiplos deslocamentos: 14 deslocamentos ao consultório para aplicação da LEDterapia e coleta de dados, além de três deslocamentos adicionais para realização da espirometria. Considerando se tratar de pessoas ativas, esse tempo deslocamento/procedimento contribuiu para o comprometimento das atividades de rotina dos potenciais sujeitos de pesquisa, o que acabou por ser um fator de declínio à participação.

Adicionalmente, o estudo foi realizado durante o período de uma epidemia de dengue no estado, concomitantemente ao aumento de casos de COVID-19. Esse fator epidemiológico fez com que tivéssemos que excluir participantes que apresentaram manifestações clínicas destas doenças durante o período de coleta de dados.

A heterogeneidade com relação à idade dos participantes também se mostrou um fator limitante pois, o laudo espirométrico varia de acordo com o Tiffeneau esperado para cada idade como também ocorre com as comorbidades que também aumentam com o avançar da idade.

6 CONCLUSÕES

A espirometria revelou uma melhoria significativa na classificação diagnóstica dos pacientes submetidos à Fotobiomodulação, sugerindo que a LEDterapia pode ter um impacto positivo na função pulmonar de pacientes com sequelas pós-COVID.

A Fotobiomodulação levou a uma percepção de melhora nos parâmetros de fadiga e dispneia de pacientes com sequela pulmonar pós-COVID.

Na população estudada, a Fotobiomodulação na dose de $7J/cm^2$ por 7 dias consecutivos levou a uma melhora clínica significativa nos parâmetros respiratórios avaliados.

A Fotobiomodulação não levou à alteração nos parâmetros vitais dos indivíduos tratados.

A Fotobiomodulação não interferiu na força e funcionalidade dos membros inferiores ao longo do ensaio.

APÊNDICES

Apêndice A

Formulário digital para cadastro de voluntários

<<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeZofIVkI2BncXPMjd0DTEmdjndlcoW14BrmQJ15CBjcHRIvA/viewform>>

Apêndice B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS
PRO-REITORIA DE PESQUISA
ORGANISMO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS-COEP

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado(a) Senhor(a), você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa desenvolvida pela Universidade Federal de Lavras. Antes de concordar em participar, é importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Será garantida, durante todas as fases da pesquisa: sigilo; privacidade; e acesso aos resultados.

I - EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA REABILITAÇÃO DE SEQUELAS PULMONARES DECORRENTES DA INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 EM PORTADORES DE DPOC'S NO PÓS COVID-19

Pesquisador responsável: Jociama Mimiz de Paiva Barçante
Cargo/Função: Professora Associada III
Departamento de Medicina da Universidade Federal de Lavras
Contato: 35991955858

II - OBJETIVOS

Nosso grupo irá avaliar os efeitos da Luz de Led no tratamento de pessoas que tiveram COVID-19 e que ficaram com sequelas como falta de ar, cansaço crônico, diminuição do fôlego, respiração ofegante ou algum outro.

III – JUSTIFICATIVA

Esse tratamento com luz de LED já é usado com sucesso no tratamento de várias doenças pulmonares. A COVID-19 tem deixado vários pacientes com sequelas que tem causado muito desconforto. Acreditamos que a luz de LED pode melhorar a sua saúde no pós-COVID, trazendo benefícios, com um tratamento que não é doloroso e muito simples de ser realizado.

IV - PROCEDIMENTOS DO EXPERIMENTO

Você será acompanhado(a) por um fisioterapeuta ou por um médico durante todos os exames e tratamentos. Você deverá responder a algumas perguntas simples sobre seu estado de saúde e também algumas perguntas sobre você como idade, sexo, doenças anteriores.

Todos os exames serão completamente gratuitos e acompanhados por um profissional. Os exames são medição da frequência cardíaca, medição da frequência respiratória, medição da capacidade do seu pulmão com um exame que se chama espirometria. Você será submetido a todos esses exames para podermos avaliar como você está. Depois do exame, você receberá o tratamento usando uma luz de LED. O tratamento é indolor e confortável. Um equipamento parecido com um chuveirinho será colocado sobre sua pele. Esse tratamento será realizado durante uma semana, todos os dias, por 5 minutos. Ao terminar o tratamento, você será submetido aos mesmos exames iniciais, também de forma gratuita.

V - RISCOS ESPERADOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS
PROJETO DE PESQUISA
6906/2020 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS-COEP

O principal risco que você pode correr fazendo esse tratamento é o de desenvolver alguma lesão ocular se olhar para a luz durante o tratamento. Para evitar o risco, você irá usar um óculos de proteção para garantir sua segurança, durante a aplicação.

VI – BENEFÍCIOS

São vários os benefícios que essa pesquisa pode trazer. O primeiro deles é para você, que pode sentir melhoras nas sequelas que desenvolveu após ter tido COVID-19. Além disso, os resultados podem trazer benefícios para o conhecimento sobre a COVID-19.

VII – CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA

Você pode solicitar sair dessa pesquisa, em qualquer momento, sem qualquer justificativa e sem qualquer prejuízo para você ou para sua família. A pesquisa também pode ser interrompida se qualquer problema for identificado durante a coleta e análise dos dados.

VIII - CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concito em participar do presente Projeto de Pesquisa.

Lavras, ____ de _____ de 20 ____.

Nome legível

Assinatura

ATENÇÃO! Por sua participação, você: não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira; será ressarcido de despesas que eventualmente ocorrerem; será indenizado em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa; e terá o direito de desistir a qualquer momento, retirando o consentimento sem nenhuma penalidade e sem perder quaisquer benefícios. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da UFLA, Endereço – Campus Universitário da UFLA, Pró-reitoria de pesquisa, COEP, caixa postal 3037. Telefone: 3829-5182.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada com o pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

No caso de qualquer emergência entrar em contato com o pesquisador responsável no Departamento de Medicina no telefones de contato: (35)99195-5858

ANEXOS

ANEXO A

Questionário PDQFSM

1016 Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F

Anexo 1 – Versão em português do *Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire - Modified version*.

Avaliação da dispnéia

Instruções: as questões a seguir são relacionadas ao seu desconforto respiratório. Por favor, escolha a resposta mais acurada.

1. Você já sentiu falta de ar? Sim { } Não { }

2. Quantas vezes por mês você sente falta de ar grave a muito grave? _____

Usando a escala a seguir, coloque uma marca na linha entre 0 (nenhuma falta de ar) a 10 (falta de ar muito grave) em resposta às seguintes questões:

3. Indique como você se sentiu na maioria dos dias durante o ano passado:

Nenhuma falta de ar 0	Leve			Moderada			Grave			Falta de ar muito grave 10
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

4. Indique como você se sente hoje:

Nenhuma falta de ar 0	Leve			Moderada			Grave			Falta de ar muito grave 10
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

5. Indique como você se sente na maioria das atividades do dia-a-dia:

Nenhuma falta de ar 0	Leve			Moderada			Grave			Falta de ar muito grave 10
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

Avaliação da dispnéia

Instruções: classifique as atividades a seguir na escala de 0 a 10 de acordo com o grau de falta de ar que cada atividade geralmente causa em você. Exemplo: marque um "X" na coluna abaixo do "0" se a atividade geralmente **não te causa falta** de ar; abaixo do "4, 5, ou 6" se te causa uma falta de ar **moderadamente grave** e abaixo do "10" se causa uma falta de ar **muito grave** em você. Deixe em branco aquelas atividades em que você nunca esteve envolvido.

Grau de falta de ar

	Nenhuma	Leve			Moderada			Grave			Muito grave
Atividade	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Escovar os cabelos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Levantar os braços acima da cabeça	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Tomar banho	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. Lavar os cabelos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. Vestir camisa	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. Preparar lanche	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. Andar em plano inclinado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. Subir 3 degraus	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9. Andar 3 metros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. Andar em terrenos acidentados	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Anexo 1 - Continuação...

Avaliação da fadiga

Instruções: as questões a seguir estão relacionadas com como você se sente **cansado ou esgotado**. Por favor, escolha a resposta mais acurada.

1. Você já se sentiu cansado ou esgotado? Sim () Não ()
2. Quantas vezes por mês você se sente um cansaço grave a muito grave? _____

Usando a escala a seguir, coloque uma marca na linha entre 0 (sem cansaço) a 10 (cansaço muito grave) em resposta às seguintes questões:

3. Indique como você se sentiu na **maioria dos dias** durante o ano passado:

Sem cansaço	Leve			Moderado			Grave			Cansaço muito grave
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4. Indique como você se sente **hoje**:

Sem cansaço	Leve			Moderado			Grave			Cansaço muito grave
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

5. Indique como você se sente na maioria das atividades do dia-a-dia:

Sem cansaço	Leve			Moderado			Grave			Cansaço muito grave
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Avaliação da fadiga

Instruções: classifique as seguintes atividades na escala de 0 a 10 de acordo com o grau de cansaço que cada atividade geralmente causa em você. Exemplo: marque um "X" na coluna abaixo do "0" se a atividade geralmente **não te causa cansaço**; abaixo do "4, 5, ou 6" se te causa um cansaço **moderadamente grave** e abaixo do "10" se causa um cansaço **muito grave** em você. Deixe em branco aquelas atividades em que você nunca esteve envolvido.

Grau de fadiga

Atividade	Nenhuma	Leve			Moderada			Grave			Muito grave
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Escovar os cabelos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Levantar os braços acima da cabeça	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Tomar banho	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. Lavar os cabelos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. Vestir camisa	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. Preparar lanche	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. Andar em plano inclinado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. Subir 3 degraus	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9. Andar 3 metros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. Andar em terrenos acidentados	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ANEXO B

Questionário MRC

Medical Research Council Dyspnoea Questionnaire

Nome: Data: ... / ... /

GRAU 1

Sem problemas de falta de ar excerto em caso de exercício intenso.

"Só sinto falta de ar em caso de exercício físico intenso". |

GRAU 2

Falta de fôlego em caso de pressa ou ao percorrer um piso ligeiramente inclinado.

"Fico com falta de ar ao apressar-me ou ao percorrer um piso ligeiramente inclinado".

GRAU 3

Andar mais devagar que as restantes pessoas devido a falta de fôlego, ou necessidade de parar para respirar quando ando no seu passo normal.

"Eu ando mais devagar que as restantes pessoas devido à falta de ar, ou tenho de parar para respirar quando ando no meu passo normal".

GRAU 4

Paragens para respirar de 100 em 100 metros ou após andar alguns minutos seguidos.

"Eu paro para respirar depois de andar 100 metros ou passados alguns minutos".

GRAU 5

Demasiado cansado ou sem fôlego para sair de casa, vestir ou despir.

"Estou sem fôlego para sair de casa".

ANEXO C

Questionário SF36v2

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificuldade muito	Sim, dificuldade um pouco	Não, não dificuldade de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

REFERÊNCIAS

- ABLON, G. (2018). Phototherapy with Light Emitting Diodes: Treating a Broad Range of Medical and Aesthetic Conditions in Dermatology. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 11(2), 21–27.
- ACKERMANN, M. *et al.* The fatal trajectory of pulmonary COVID-19 is driven by lobular ischemia and fibrotic remodelling. **eBioMedicine**, v. 85, 1 nov. 2022.
- BOHANNON, R. W. Sit-to-Stand Test for Measuring Performance of Lower Extremity Muscles. *Perceptual and Motor Skills*, v. 80, n. 1, p. 163–166, fev. 1995.
- BOWE, B.; XIE, Y.; AL-ALY, Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. **Nature Medicine**, p. 1–11, 21 ago. 2023.
- Brazilian classification of physical therapy diagnosis. Disponível em: <<https://www.rbf-bjpt.org.br/en-pdf-S141335524004775>>. Acesso em: 23 jul. 2024.
- BRITO, A. *et al.* The MAPKinase Signaling and the Stimulatory Protein-1 (Sp1) Transcription Factor Are Involved in the Phototherapy Effect on Cytokines Secretion from Human Bronchial Epithelial Cells Stimulated with Cigarette Smoke Extract. **Inflammation**, v. 44, n. 4, p. 1643–1661, 17 mar. 2021.
- BROCHETTI, R. A. *et al.* Photobiomodulation therapy improves both inflammatory and fibrotic parameters in an experimental model of lung fibrosis in mice. **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 8, p. 1825–1834, 1 nov. 2017.
- CAMPOS, C. E. *et al.* Relação entre dois testes funcionais: Teste de levantar-se e sentar-se da cadeira de 30s e timed up and go. *PsychTech & Health Journal*, v. 6, n. 1, p. 36–45, 2022.
- CARVALHO, C.R.R., JAMA, 2024: <<https://pdf.sciencedirectassets.com/779101/1-s2.0-S2667193X24X00046/1-s2.0-S2667193X24000607/main.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2024.
- CASCELLA, M. *et al.* COVID-Pain: Acute and Late-Onset Painful Clinical Manifestations in COVID-19 – Molecular Mechanisms and Research Perspectives. **Journal of Pain Research**, v. Volume 14, p. 2403–2412, ago. 2021.
- CASTRO, T. N. S. *et al.* Effects of photobiomodulation therapy in the integration of skin graft in rats. **Lasers in Medical Science**, v. 35, n. 4, p. 939–947, 1 jun. 2020.
- CHAN, J. F.-W. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, jan. 2020. Classificação dos fototipos de pele. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/cuidados/classificacao-dos-fototipos-de-pele/>>.
- COELHO, J. G. A relação mente-cérebro e o efeito placebo: uma abordagem dupla face. In: ALVES, M. A. (org.). *Cognição, emoções e ação*. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2019. p. 201-220. DOI: <https://doi.org/10.36311/2019.978-85-7249-019-1.p201-220>

CORDEIRO DE SOUZA, L. *et al.* Analysis of the resistive and elastic modifications in patients with pulmonary interstitial diseases by the forced oscillation technique. *Endereço para correspondência. Pulmão RJ*, v. 15, n. 2, p. 81–85, 2006.

COSTA, D.; JAMAMI, M. Bases fundamentais da espirometria. **Braz. j. phys. ther. (Impr.)**, p. 95–102, 2001.

CUI, J. (2007). QIC program and model selection in GEE analyses. *The Stata Journal: Promoting Communications on Statistics and Stata*, 7(2), 209–220. <https://doi.org/10.1177/1536867x0700700205>

DAVIS, H. E. *et al.* Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, n. 3, p. 1–14, 13 jan. 2023.

DAVIS, H. E. *et al.* Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. **EClinicalMedicine**, v. 38, n. 38, p. 101019, jul. 2021.

DE CASTRO, I. C. V. *et al.* Assessment of different energy delivery settings in laser and LED phototherapies in the inflammatory process of rat's TMJ induced by carrageenan. *Lasers in Medical Science*, v. 30, n. 8, p. 2105–2113, 9 abr. 2015.

DE LIMA AZAMBUJA, R.; LOPES, A. Orientações para os testes de função pulmonar: espirometria Guidelines for lung function tests: spirometry. *Pulmão RJ*, v. 27, n. 1, p. 5–10, 2018.

DE MACEDO, L. M. *et al.* COMO A COVID-19 AFETA O CÉREBRO? *Brazilian Journals of Development*, v. 7, n. 7, 14 set. 2021.

DE MATOS, B. T. L. *et al.* Photobiomodulation Therapy as a Possible New Approach in COVID-19: A Systematic Review. **Life**, v. 11, n. 6, p. 580, 18 jun. 2021.

DE MIRANDA, D. A. P. *et al.* Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 6 maio 2022.

DE SOUZA, G. H. M. *et al.* Acute effects of photobiomodulation therapy applied to respiratory muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. **Lasers in Medical Science**, v. 35, n. 5, p. 1055–1063, 1 jul. 2020.

DIAS, L. D. *et al.* Perspectives on photobiomodulation and combined light-based therapies for rehabilitation of patients after COVID-19 recovery. v. 19, n. 4, p. 045604–045604, 9 mar. 2022.

DURSTENFELD, M. S. *et al.* Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults. *JAMA Network Open*, v. 5, n. 10, p. e2236057, 12 out. 2022.

ENWEMEKA, C.S.; Bumah, V.V.; Masson-Meyers, D.S. Light as a potential treatment for pandemic coronavirus infections: A perspective. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2020, 207, 111891.

FATEMI, A. *et al.* Uncorrected Proof *Arch Clin Infect Dis.* v. 19, n. 1, p. 140556, 2024.

- FLETCHER, C. M. *et al.* Significance of Respiratory Symptoms and the Diagnosis of Chronic Bronchitis in a Working Population. **BMJ**, v. 2, n. 5147, p. 257–266, 29 ago. 1959.
- GOSTIN, L. O. The Great Coronavirus Pandemic of 2020—7 Critical Lessons. *JAMA Health Forum*, v. 1, n. 8, p. e201043, 13 ago. 2020.
- GRUET, M. *et al.* The 1-Minute Sit-to-Stand Test in Adults With Cystic Fibrosis: Correlations With Cardiopulmonary Exercise Test, 6-Minute Walk Test, and Quadriceps Strength. *Respiratory Care*, v. 61, n. 12, p. 1620–1628, 15 nov. 2016.
- HADIS, M. A. *et al.* Development and application of LED arrays for use in phototherapy research. *Journal of Biophotonics*, v. 10, n. 11, p. 1514–1525, 6 fev. 2017.
- HANNA, R. *et al.* Phototherapy as a Rational Antioxidant Treatment Modality in COVID-19 Management; New Concept and Strategic Approach: Critical Review. *Antioxidants*, v. 9, n. 9, p. 875, 16 set. 2020.
- HANSON et al; Colaboradores do Global Burden of Disease Long COVID. Proporções globais estimadas de indivíduos com fadiga persistente, grupos de sintomas cognitivos e respiratórios após COVID-19 sintomático em 2020 e 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604-1615. doi: 10.1001/jama.2022.18931
- HENRIQUE, J. *et al.* Ponto de Vista Palavras-chave. [s.d.].
- HILGENKAMP, T I., Wijck, R V., & Evenhuis, H M. (2012, July 1). Low physical fitness levels in older adults with ID: Results of the HA-ID study. *Elsevier BV*, 33(4), 1048-1058. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.01.013>
- HARDIN, J.M. HILBE, Generalized Estimating Equations. 2 ed., CRC Press, New York, 2012. <https://doi.org/10.1201/b13880>.
- HUANG, C. *et al.* Articles 220 [www. thelancet.com](http://www.thelancet.com), v. 397, p. 2021, [s.d.].
- JONES CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport*. 1999 Jun;70(2):113-9. doi: 10.1080/02701367.1999.10608028. PMID: 10380242.
- KENDRICK, K R., BAXI, S., & SMITH, R M. (2000, June 1). Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *Elsevier BV*, 26(3), 216-222. [https://doi.org/10.1016/s0099-1767\(00\)90093-x](https://doi.org/10.1016/s0099-1767(00)90093-x)
- KJERULFF, J. *et al.* Implementation and findings on a one-minute sit-stand test for prehospital triage in patients with suspected COVID-19—a pilot project. *BMC Emergency Medicine*, v. 22, n. 1, 31 mar. 2022.
- KOVELIS, D. *et al.* Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 1008–1018, dez. 2008.

LACJAKOVÁ K, Bobrov N, Poláková M, Slezák M, Vidová M, Vasilenko T, Novotný M, Longauer F, Lenhardt L, Bober J, Levkut M, Sabol F, Gál P: Effects of equal daily doses delivered by different power densities of low-level laser therapy at 670 nm on open skin wound healing in normal and corticosteroid-treated rats: a brief report. *Lasers Med Sci* 2010, 25, 761–766.

LAGUARDIA, J. *et al.* Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 16, p. 889–897, 1 dez. 2013.

LIANG, K.-Y., & ZEGER, S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 73, 13–22. <https://doi.org/10.1093/biomet/73.1.13>

LITSCHER, G.; AILIOAIE, L. M. Comments on New Integrative Photomedicine Equipment for Photobiomodulation and COVID-19. *Photonics*, v. 8, n. 8, p. 303, 29 jul. 2021.

LOVING, R.T., KRIPKE, D.F., KNICKERBOCKER, N.C., GRANDNER, M.A. Bright green light treatment of depression for older adults. *BMC Psychiatry*. 2005;5:42

LULEKA MNGWENGWE *et al.* The effects of low-level laser therapy on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in HEK293/ACE2 cells. *Journal of biophotonics*, v. 17, n. 3, 22 dez. 2023.

MAMALIS, A. *et al.* High fluence light emitting diode-generated red light modulates characteristics associated with skin fibrosis. **Journal of Biophotonics**, v. 9, n. 11-12, p. 1167–1179, 13 maio 2016.

MARANGONI *et al.* Fotobiomodulação com Laser de Baixa Intensidade no tratamento da estomatite aftosa grave – seguimento de dois anos. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, [S. l.]*, v. 11, n. 6, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i6.28842. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28842>. Acesso em: 23 jul. 2024.

MELO *et al.* (2022) Beyond ANOVA and MANOVA for repeated measures: Advantages of generalized estimated equations and generalized linear mixed models and its use in neuroscience research. *EJN*, 56(12), 6089-6098. <https://doi.org/10.1111/ejn.15858>

MIKKELSSON, L., Kaprio, J., Kautiainen, H., Kujala, U M., Mikkelsen, M., & Nupponen, H. (2006, April 21). School fitness tests as predictors of adult health-related fitness. *Wiley*, 18(3), 342-349. <https://doi.org/10.1002/ajhb.20498>

MIN, Y.-K. *et al.* 1064 nm near-infrared multichannel Raman spectroscopy of fresh human lung tissues. *Journal of Raman Spectroscopy*, v. 36, n. 1, p. 73–76, jan. 2005.

MIRANDA, E. F. *et al.* Acute effects of photobiomodulation therapy (PBMT) combining laser diodes, light-emitting diodes, and magnetic field in exercise capacity assessed by 6MST in patients with COPD: a crossover, randomized, and triple-blinded clinical trial. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 4, p. 711–719, 1 jun. 2019.

MOKMELI, S.; VETRICI, M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. **Canadian Journal of Respiratory Therapy**, v. 56, p. 25–31, 24 jul. 2020.

MORAES *et al.* Low-Level Laser Therapy Reduces Lung Inflammation in an Experimental Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Involving P2X7 Receptor. v. 2018, p. 1–8, 1 jan. 2018.

MOSKVIN, S.; ASKHADULIN, E.; KOCHETKOV, A. Low-Level Laser Therapy in Prevention of the Development of Endothelial Dysfunction and Clinical Experience of Treatment and Rehabilitation of COVID-19 Patients. *Rehabilitation Research and Practice*, v. 2021, p. 1–8, 26 jan. 2021.

MUNEKATA, P. E. S. *et al.* Peanut skin extract reduces lipid oxidation in cooked chicken patties. *Poultry Science*, v. 94, n. 3, p. 442–446, mar. 2015.

NEGRI *et al.* Ultrastructural characterization of alveolar microvascular damage in severe COVID-19 respiratory failure. *Journal of applied physiology*, v. 135, n. 4, p. 950–955, 1 out. 2023.

NEVES, L. DE J. *et al.* Avaliação do Efeito do Laser Preventivo na Mucosite Oral Quimioinduzida em Pacientes Submetidos a Altas Doses de Metotrexato. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 67, n. 1, 28 dez. 2020.

NOVAES, A. Desafios da COVID longa no Brasil: uma agenda inacabada para o Sistema Único de Saúde. *Cadernos De Saude Publica*, v. 40, n. 2, 1 jan. 2024.

OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>>.

PAIVA, P R V D., Casalechi, H L., Tomazoni, S S., Machado, C D S M., Miranda, E F., Ribeiro, N F., Pereira, A L., Costa, A S D., Dias, L B., Souza, B C G., Lino, M M A., Carvalho, P D T C D., & Leal-Junior, E C P. (2019, May 1). Effects of photobiomodulation therapy in aerobic endurance training and detraining in humans. *Wolters Kluwer*, 98(18), e15317-e15317. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015317>

PAROTTO M, Gyöngyösi M, Howe K, Myatra Sn, Ranzani O, Shankar-Hari M, Herridge Ms. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations. *Lancet Respir Med*. 2023 Aug;11(8):739-754. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00239-4. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37475125.

PARSHALL, M B., Schwartzstein, R M., Adams, L., Banzett, R B., Manning, H L., Bourbeau, J., Calverley, P., Gift, A G., Harver, A., Lareau, S C., Mahler, D A., Meek, P., & O'donnell, D E. (2012, February 15). An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *American Thoracic Society*, 185(4), 435-452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042st>

PELLETIER-AOUIZERATE, M.; ZIVIC, Y. Early cases of acute infectious respiratory syndrome treated with photobiomodulation, diagnosis and intervention: Two case reports. *Clinical Case Reports*, v. 9, n. 4, p. 2429–2437, 15 mar. 2021.

PEREIRA, C. A. DE C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 4, p. 397–406, ago. 2007.

PEREIRA, C. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Espirometria. Jornal Brasileiro de Pneumologia*. v.28 (supl.3), out. 2002. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/details-supp/45>

PEREIRA, P. C. *et al.* Cardiopulmonary and hematological effects of infrared LED photobiomodulation in the treatment of SARS-COV2. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 238, p. 112619, jan. 2023.

PITTOY, F F., & GALANG, D D. (2019, December 18). Effect of Foot Exercise on Lower Limb Strength and Balance Among Elderly: Basis for a Health Education Program. 7(1), 255-287. <https://doi.org/10.35974/isc.v7i1.955>

PRATIK PANDHARIPANDE *et al.* Mitigating neurological, cognitive, and psychiatric sequelae of COVID-19-related critical illness. 1 jul. 2023. *The Lancet Respiratory Medicine*

SANTOS, C. V. B. DOS *et al.* The effectiveness of COVID-19 vaccines against severe cases and deaths in Brazil from 2021 to 2022: a registry-based study. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 20, 1 abr. 2023.

SCHOLZ, J. *et al.* Carta Científica. [s.d.]. Disponível em: <<https://www-nature-com.ez26.periodicos.capes.gov.br/articles/d41586-021-02039-y>>. Acesso em: 23 jul. 2024.

SHAPIRO, A. K. The placebo effect in the history of medical treatment: implications for psychiatry. *Amer. J. Psychiatry*, Washington, 1 16(4):298-304, Oct. 1959

SHELY, L.M. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill*, v.6, n.2, 19462, 2020.

SILVA, C. F., & Porto, M. J. (2019). Laser intravascular (ILIB) – uma terapia auxiliar no controle da dor. *Dor on line*.

SILVA1, H. *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire in patients with interstitial lung disease. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, p. e20210172, 31 dez. 2021.

SINGH, S. *et al.* Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1 maio 2023.

SLUYTER, R. The P2X7 Receptor. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1051, p. 17–53, 2017.

SOUZA, M. V. DE; SILVA, M. O. DA. Laserterapia Em Afecções Locomotoras: Revisão Sistemática De Estudos Experimentais. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 22, p. 76–82, 2016.

SOUZA, V. T. DE. Perfil dos protocolos de ensaios clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 33, p. e33016, 5 maio 2023.

SURAZAKOV, A.; KLASSEN, A.; GIZINGER, O. The bioenergetics of COVID-19 immunopathology and the therapeutic potential of biophysical radiances. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 213, p. 112083, 1 dez. 2020.

SWERDLOW, D. L.; FINELLI, L. Preparation for Possible Sustained Transmission of 2019 Novel Coronavirus. *JAMA*, 11 fev. 2020.

TANAYOTT THAWEETHAI *et al.* Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, v. 329, n. 22, 25 maio 2023.

TIM, C. R. *et al.* Effects of photobiomodulation associated with chitosan viscosupplementation for osteoarthritis: an in vitro and in vivo study. *Research on Biomedical Engineering*, v. 37, n. 1, p. 65–77, 1 out. 2020.

VETRICI, M. A. *et al.* Evaluation of Adjunctive Photobiomodulation (PBMT) for COVID-19 Pneumonia via Clinical Status and Pulmonary Severity Indices in a Preliminary Trial. *Journal of Inflammation Research*, v. Volume 14, p. 965–979, mar. 2021.

VINÍCIUS SANTANA, A.; DAIANE FONTANA, A.; PITTA, F. Pulmonary rehabilitation after COVID-19. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, n. 1, p. e20210034–e20210034, 2021.

WANG, M. Generalized estimating equations in longitudinal data analysis: a review and recent developments, *Adv. Stat.* 303728 (2014) 1–11, <https://doi.org/10.1155/2014/303728>

WANG, Y. *et al.* Contributions of dermatologists to COVID -19 research: A brief systematic review. *Dermatologic Therapy*, v. 33, n. 4, jul. 2020.

WEINREICH, U M., Thomsen, L P., Bielaska, B., Jensen, V H., Vuust, M., & Rees, S E. (2015, February 1). The effect of comorbidities on COPD assessment: a pilot study. *Dove Medical Press*, 429-429. <https://doi.org/10.2147/copd.s76124>

WHITNEY, S L., Wrisley, D M., Marchetti, G F., Gee, M A., Redfern, M S., & Furman, J M. (2005, October 1). Clinical Measurement of Sit-to-Stand Performance in People With Balance Disorders: Validity of Data for the Five-Times-Sit-to-Stand Test. *Oxford University Press*, 85(10), 1034-1045. <https://doi.org/10.1093/ptj/85.10.1034>

WORLD ASSOCIATION OF LASER THERAPY (WALT). Recommended treatment doses for Low Level Laser Therapy. 2010. Disponível em: <https://waltpbm.org/wp-content/uploads/2021/08/Dose_table_904nm_for_Low_Level_Laser_Therapy_WALT-2010>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, 24 jan. 2020.