

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

BÁRBARA HELOUIZE FIGUEIREDO DE ALENCAR
LUIZ EDUARDO NUNES DE MELO
YGOR RODRIGO DA SILVA CELESTINO

**Cinesioterapia na reabilitação motora de pacientes pós covid-19: uma
revisão sistemática**

RECIFE/2024

**BÁRBARA HELOUIZE FIGUEIREDO DE ALENCAR
LUIZ EDUARDO NUNES DE MELO
YGOR RODRIGO DA SILVA CELESTINO**

**Cinesioterapia na reabilitação motora de pacientes pós covid-19: uma
revisão sistemática**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC II do
Curso de Bacharelado em Fisioterapia
do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos
para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Espec. Bruna
Rafaelly Alves de Oliveira

RECIFE
2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos a Deus, por nos guiar e nos conceder a serenidade necessária para trilhar essa jornada. Sua presença constante foi fonte de força e sabedoria, fundamentais para enfrentarmos todos os desafios que surgiram ao longo da graduação.

Agradecemos imensamente aos nossos familiares, principalmente a nossos pais e mães, pelo apoio incondicional, que nunca mede esforços, pelo amor e paciência. Vocês foram e sempre serão nossos alicerces, sempre acreditando em nós, incentivando-nos a seguir em frente, mesmo nos momentos mais difíceis, por isso tudo o que fazemos aqui e em toda a nossa vida será para honrar e retribuir o bem que nos fizeram.

Agradecemos à instituição UNIBRA, que nos proporcionou uma formação de qualidade, com um ambiente acolhedor. Agradecemos especialmente à nossa orientadora, Bruna Oliveira, que teve um papel fundamental em nossa trajetória. Bruna, suas orientações precisas, seu comprometimento e a maneira incansável com que nos apoiou em cada passo desse processo foram incríveis e indispensáveis para que chegássemos até aqui. Agradecemos por sua generosidade em compartilhar seu conhecimento, por sua dedicação em nos guiar e por sempre estar disponível para nos ajudar, mesmo com tantos percalços. Sua disposição, sua entrega foram muito além do esperado, e somos profundamente gratos por ter tido a oportunidade de contar com sua orientação tão valiosa e completa.

Ao corpo docente do curso de Fisioterapia, que tivemos a oportunidade de conhecer, nosso sincero agradecimento. Em especial, aos professores Alisson Ribeiro, Amanda Perez, Alana Silva, Renê Ribeiro e Andréa Lima, por compartilharem seus conhecimentos com tanto empenho e profissionalismo. Agradecemos também aos preceptores de estágio Diogo Mendonça e Valderhuska Cavalcante, que contribuíram imensamente para nossa formação prática e vivência no campo profissional.

Por fim, agradecemos profundamente aos nossos colegas de TCC, que se tornaram grandes parceiras nessa jornada. A troca de ideias, o trabalho em equipe e a amizade que construímos durante esse processo tornaram esse caminho ainda mais significativo.

A todos que contribuíram para essa realização, nosso muito obrigado.

RESUMO

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, provoca manifestações sistêmicas com ênfase no sistema respiratório, podendo evoluir para quadros graves e internações prolongadas em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Essas condições podem resultar em sequelas motoras severas, incluindo a Síndrome Pós-COVID-19 e a polineuropatia. A imobilidade prolongada agrava o declínio funcional, reforçando a necessidade de intervenções terapêuticas eficazes. Este estudo visa avaliar a eficácia da cinesioterapia na recuperação motora de pacientes pós-COVID-19. A revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine) via National Library of Medicine (PubMed) e Physiotherapy Evidence Database (PEDro), com restrição temporal de 5 anos e sem restrição de linguagem, incluindo os descritores como “Covid-19” “reabilitação motora” “cinesioterapia” e outros, finalizando a pesquisa com cinco estudos com pacientes com comprometimentos motores significativos após infecção por Covid-19. Os resultados apontam que a cinesioterapia, quando aplicada de forma e personalizada, contribui expressivamente para a restauração da funcionalidade, melhorando assim a qualidade de vida. A intervenção cinesioterapêutica, com enfoque em exercícios específicos, demonstrou ser crucial para a recuperação neuromuscular, promovendo a reintegração funcional dos pacientes. Além disso, a abordagem multidisciplinar potencializou os ganhos motores, reduzindo de forma eficaz as sequelas persistentes. Conclui-se que a cinesioterapia desempenha um papel indispensável na reabilitação de pacientes pós-COVID-19, sendo uma estratégia central na otimização dos resultados funcionais e na diminuição dos impactos das complicações motoras a longo prazo.

Palavras-Chaves: covid-19, reabilitação, cinesioterapia, qualidade de vida.

KINESIOTHERAPY IN THE MOTOR REHABILITATION OF POST-COVID-19 CRITICAL PATIENTS: an systematic review

ABSTRACT

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, leads to systemic manifestations, primarily affecting the respiratory system, and can progress to severe conditions requiring prolonged ICU admissions. These conditions can result in severe motor sequelae, including Post-COVID-19 Syndrome and polyneuropathy. Prolonged immobility worsens functional decline, highlighting the need for effective therapeutic interventions. This study aims to evaluate the effectiveness of kinesiology therapy in the motor recovery of Post-COVID-19 patients. A systematic review was conducted in the following databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) via the Virtual Health Library (BVS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine) via the National Library of Medicine (PubMed), and Physiotherapy Evidence Database (PEDro), with a five-year time frame and no language restriction. The search included descriptors such as “COVID-19,” “motor rehabilitation,” “kinesiology therapy,” and others, and concluded with five studies involving patients with significant motor impairments following COVID-19 infection. The results indicate that kinesiology therapy, when applied appropriately and personalized, significantly contributes to restoring functionality, thereby improving quality of life. Kinesiotherapy, with a focus on specific exercises, proved to be crucial for neuromuscular recovery, promoting the functional reintegration of patients. Additionally, a multidisciplinary approach enhanced motor gains, effectively reducing persistent sequelae. It is concluded that kinesiology therapy plays an indispensable role in the rehabilitation of Post-COVID-19 patients, serving as a central strategy for optimizing functional outcomes and reducing the long-term impact of motor complications.

Keywords: COVID-19, Rehabilitation, Kinesiotherapy, Quality of Life.

SUMÁRIO

1. Introdução.....6
2. Materiais e métodos.....8
3. Resultados.....9
4. Discussão.....15
5. Conclusões.....17
Referências.....18

1. Introdução

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar comprometimento significativo do sistema respiratório, com potencial de desencadear danos progressivos em múltiplos sistemas do organismo¹. O vírus atinge comumente pessoas de todas as idades e ambos os sexos², apresenta sintomas como febre, dores musculares, fadiga e as pessoas que adquiriram a infecção de forma crítica, sofrem com sequelas constantes como a diminuição da capacidade funcional do sistema musculoesquelético³, associada ao imobilismo⁴.

Nos pacientes hospitalizados, é possível encontrar a polineuromiopia que causa danos musculares, gerando efeitos deletérios na qualidade de vida.⁵ Os indivíduos que passaram pela COVID-19 têm apresentado complicações de saúde conhecidas como Síndromes Pós COVID-19,⁶ que pode ser dividida em duas categorias: a “Subaguda”, em que sintomas e problemas permanecem de 4 a 12 semanas, e a “Crônica”, quando os sintomas continuam por mais de 12 semanas e não podem ser explicados por outras condições.⁷

A COVID-19 pode também causar complicações no sistema nervoso central e periférico. Embora as evidências iniciais sobre complicações neurológicas fossem limitadas, estudos recentes indicam que o vírus pode invadir células nervosas, gerando uma resposta inflamatória⁸. Pacientes graves correm maior risco de desenvolver polineuropatias e miopatias de doença crítica (CIP e CIM), com uma prevalência de 9,9% em pacientes com COVID-19, em comparação a 3,4% na população geral⁹.

Analisar as principais características clínicas e funcionais da COVID-19 nas fases aguda, subaguda e crônica é fundamental para avançar na compreensão da evolução da doença e da fisiopatologia da Síndrome Pós-COVID-19. Isso ressalta a importância de uma avaliação motora abrangente, essencial para identificar as sequelas da infecção e desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes¹⁰.

A gravidade dos sintomas é mais acentuada em pacientes com Síndrome Pós-COVID-19 que tiveram uma longa estadia na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) que está ligado ao uso de corticoides, sedativos e bloqueadores neuromusculares, fatores que contribuem para uma marcante fraqueza muscular respiratória e periférica¹¹. A Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) é essencial para avaliar e classificar o impacto dessas condições na capacidade funcional dos pacientes, buscando avaliar os aspectos e repercussões funcionais, proporcionando uma visão detalhada e estruturada sobre a sua recuperação e as necessidades de reabilitação¹².

A CIF visa avaliar as funcionalidades e incapacidades do paciente, focando nas funções corporais, sistemas e limitações específicas. Desempenhando um papel crucial ao oferecer uma visão abrangente da saúde de cada indivíduo, como a mesma doença pode afetar diferentes pessoas de maneiras distintas, a CIF ajuda a entender a variação nos níveis de funcionalidade e no impacto da doença nas capacidades individuais¹³.

A reabilitação tem por objetivo eliminar os efeitos incapacitantes promovidos pela patologia. Nesse aspecto, é de grande importância um plano de tratamento adequado e personalizado, com foco nos sinais apresentados por cada paciente, diminuindo os riscos e trazendo melhoria da funcionalidade, devolvendo ao indivíduo independência nas atividades diárias e qualidade de vida¹⁴.

A reabilitação motora não apenas promove a recuperação funcional por meio de exercícios específicos, mas também auxilia na adaptação do sistema nervoso a novas condições, melhorando a coordenação motora. Além disso, a intervenção precoce e a personalização dos programas de reabilitação são essenciais para otimizar os ganhos funcionais e reduzir a incapacidade a longo prazo. Portanto, a reabilitação motora é crucial para facilitar a reintegração dos pacientes às suas atividades diárias¹⁵.

Também denominada terapia por movimento, a cinesioterapia é especializada na reabilitação motora e na recuperação da capacidade funcional do paciente. A literatura científica sublinha a importância de elaborar planos de tratamento personalizados, ajustados às necessidades específicas de cada indivíduo. Esta abordagem visa desempenhar um papel significativo na redução da atrofia muscular e da dor, contribuindo para uma recuperação mais eficaz e direcionada.¹⁶

Esta técnica é uma abordagem essencial na fisioterapia, constituída por um conjunto de exercícios projetados para otimizar o condicionamento físico, corrigir posturas inadequadas, reduzir incapacidades e melhorar a qualidade de vida. Além de promover a reabilitação de lesões, a cinesioterapia é crucial para restaurar a força e a mobilidade das áreas afetadas, além de prevenir possíveis complicações futuras¹⁷. Esse conjunto de benefícios está intimamente relacionado à capacidade do sistema nervoso de se adaptar e reorganizar, conhecida como neuroplasticidade¹⁸.

A neuroplasticidade é a habilidade do sistema nervoso de se reorganizar e se adaptar a novos estímulos e experiências, como a realização de exercícios físicos. A cinesioterapia aproveita essa capacidade para promover a recuperação funcional, estimulando tanto o sistema nervoso central quanto o periférico com movimentos específicos e controlados. A repetição progressiva desses movimentos facilita a reabilitação, aprimorando a coordenação motora e a força muscular, permitindo que o cérebro e os músculos se ajustem de maneira eficaz às novas exigências funcionais¹⁸.

Este recurso é o mais eficaz quando feita dentro de um modelo multidisciplinar, envolvendo fisioterapeutas e outros profissionais de saúde. Essa colaboração permite unir diferentes especialidades para criar planos de reabilitação mais personalizados e adequados às necessidades do paciente. Com a ajuda de uma equipe diversificada, é possível realizar avaliações mais completas, o que leva a melhores resultados e uma recuperação mais rápida. Assim, a cinesioterapia, quando combinada com a experiência de vários profissionais, oferece um tratamento mais eficiente e focado no paciente¹⁹.

O sucesso deste tratamento depende fortemente de sua capacidade de se ajustar às necessidades individuais e à evolução do paciente. Os planos de tratamento são constantemente reavaliados e ajustados para refletir as mudanças na condição do paciente. Essa flexibilidade permite modificar os exercícios e as abordagens conforme necessário, garantindo que a intervenção se mantenha eficaz e segura. Portanto, adaptar o tratamento de acordo com a progressão do paciente é crucial para alcançar uma recuperação bem-sucedida e duradoura²⁰.

Em conclusão, a cinesioterapia é considerada uma estratégia essencial na reabilitação de pacientes que se recuperam da COVID-19, uma vez que a implementação de exercícios específicos tem demonstrado ser eficaz na restauração da força muscular e da funcionalidade motora, permitindo uma recuperação mais abrangente²¹. Essa metodologia não só é fundamental para a reabilitação motora de pacientes pós-COVID-19, mas também oferece uma abordagem prática para lidar com as complicações associadas à doença. Por meio de exercícios direcionados, é possível melhorar a mobilidade e a força muscular de forma eficaz²².

Dessa forma, esta revisão visa destacar a eficácia da reabilitação motora por meio da cinesioterapia em pacientes que permanecem em estado debilitado após a infecção por COVID-19, com o objetivo de promover uma avaliação abrangente que resulte em uma reabilitação efetiva e na elaboração de planos de tratamento personalizados. Essas intervenções visam não apenas recuperar a função motora comprometida, mas também restaurar a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

2. Material e Métodos

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura com abordagem sistemática, com pesquisas realizadas no período de fevereiro a setembro de 2024 sem restrição linguística ou temporal, visto que o tema abordado possui período de pesquisa limitado. As bases de dados utilizadas para orientação e revisão foram Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine) via National Library of Medicine (PubMed) e Physiotherapy Evidence Database (PEDro).

Foram utilizados os seguintes descritores do DECS “COVID-19”, “Reabilitação”, “Reabilitação Motora”, “Cinesioterapia” e do MESH, utilizamos: “COVID-19”, “Post-Acute Syndromes Covid-19” Síndrome de COVID-19 Pós-Agudas”, “Motor Rehabilitation”, “Physical Fitness”, “Immobilism Syndrome” e “Kinesiotherapy”, como mostra a **tabela 1**.

Tabela 1 – Estratégia de Busca
Table 1 – search strategy

Base de dados	Descritores
MedLine via PubMed	(covid-19) AND (motor rehabilitation) (covid-19) AND (post-acute syndromes covid-19) AND (physical fitness) (kinesiotherapy) AND (immobilism) (syndrome) AND (kinesiotherapy) AND (rehabilitation) (covid-19) AND (rehabilitation) AND (kinesiotherapy) (rehabilitation) AND (patients with covid-19) AND (therapeutic exercises)
LILACS via BVS	(covid-19) AND (rehabilitation) AND (kinesiotherapy) (motor rehabilitation) AND (kinesiotherapy)
PEDro	*kinesiotherapy * rehabilitation* *motor rehabilitation * covid-19*

Fonte: Autoria própria (2024)
Source: Own authorship (2024)

Os critérios de inclusão utilizados neste trabalho foram baseados em artigos do tipo ensaios clínicos randomizados que apresentassem com clareza a aplicação da cinesioterapia em pacientes com complicações motoras após a infecção grave por COVID-19, conforme a **tabela 2** apresentada abaixo.

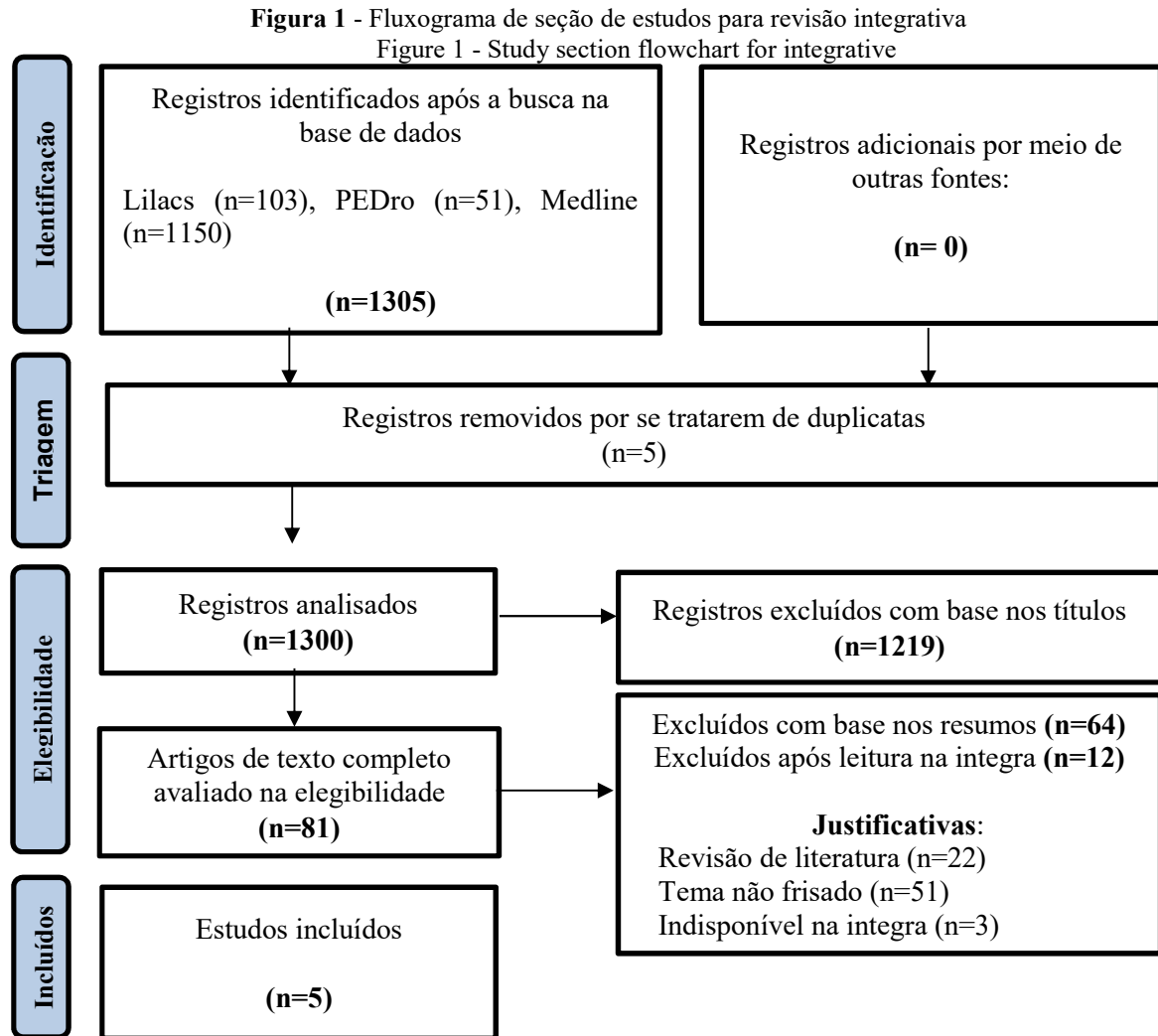
Tabela 2 – Critérios de Elegibilidade (PICOT)
Table 2 – eligibility criteria (PICOT)

Acrônimo	Critérios de inclusão
P	Pacientes pós Covid-19
I	Cinesioterapia
C	-
O	Reabilitação Motora
T	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: Autoria própria (2024)
Source: Own authorship (2024)

3. Resultados

Após a busca realizada nas bases de dados, foram identificados, inicialmente, **1305 artigos** relacionados ao tema. Após a análise dos títulos e, em seguida, dos resumos, além da remoção de duplicatas e da exclusão de textos que não estavam disponíveis na íntegra, a amostra final foi composta por **cinco artigos** que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. O processo de seleção dos estudos está detalhado no fluxograma apresentado na **Figura 1**.



Fonte: Baseado no PRISMA (2024)
Source: Based on PRISMA (2024)

Para a apresentação dos resultados, utilizou-se as **Tabelas 3 e 4**, que possibilitou a sistematização das informações coletadas em colunas. Essas colunas incluem os nomes dos autores, ano de publicação, tipos de estudos, características das amostras, objetivos, intervenções, resultados e conclusões. Essa organização facilitou a comparação e análise das diferentes pesquisas, proporcionando uma visão clara e abrangente dos dados obtidos.

Tabela 3 – Descrição dos estudos selecionados
Table 3 – Description of selected studies

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	GRUPOS E AMOSTRAS	TRATAMENTO DO GRUPO CONTROLE	TRATAME INT
Foged et al. ²⁷ 2021	Ensaio Clínico Randomiz ado	Indivíduos hospitalizados recentemente que se recuperaram da fase aguda de infecção grave por COVID-19	N= 10	Todos os participantes foram submetidos a intervenções com os protocolos HIIT, afim de avaliar o proposto pelo estudo.	Foram rea protocolo supervisio 10–20-30
Jimeno- Almazán et al. ²⁵ 2022	Ensaio Clínico Randomiz ado	Maiores de 18 anos com diagnóstico confirmado de COVID-19, que apresentaram uma fase sintomática crônica, com duração > 12 semanas do início dos sintomas, e não foram hospitalizados devido à infecção aguda por COVID-19.	N= 39 participantes com condição pós-COVID-19, divididos em GI e GC.	Não houve tratamento somente seguiram as diretrizes da OMS para reabilitação após COVID-19.	Os particip experiment programa d multicompu supervisor
Oliveira et al. ²³ 2023	Ensaio Clínico Randomiz ado	Indivíduos acometidos pela COVID-19, comprovada por exame em laboratório, sedentários ou irregularmente ativos.	N= 59 indivíduos com síndrome pós- COVID-19, divididos em GI E GC.	Não foi realizado tratamento, somente orientações educativas e seguiram com atividades diárias no mesmo período em que acontecia o treinamento do GI.	Exercícios incluindo a exercícios exercícios o relaxame
Ibrahim et al. ²⁴ 2023	Ensaio Clínico Randomiz ado	Pacientes com diagnóstico de sarcopenia secundária à DRC, ter sido infectado por COVID-19 e se recuperado há 1-2 meses, uma	N= 82 indivíduos divididos em dois grupos: HIG e LIG.	Não houve o grupo de controle, mas uma comparação entre 2 grupos submetidos à intervenções	Os particip em dois gru intensidade submeteu a resistência

		pontuação de 4 ou mais no questionário SAR-QoL e não ter comorbidades graves que impedissem sua participação.		diferentes.	o grupo de baixa intensidade (LIG, n=40), que realizou atividades aeróbicas de baixa intensidade.	longo de 6 semanas.
Senén et al. ²⁶ 2024	Ensaio Clínico Randomizado	Adultos com idade entre 18 e 65 anos com histórico de COVID-19.	N= 50 participantes com PACS, divididos em GI e GC.	Seguimento das recomendações das diretrizes de prática clínica atuais, com exercícios físicos e hábitos saudáveis.	O grupo intervenção foi submetido a um TPEP, Treinamento neuromuscular baseado em velocidade.	Seu tempo de duração foi de 8 semanas, com duração de 60min, 6 dias por semana.

Fonte: Autoria própria (2024)
Source: Own authorship (2024)

Legenda: PACS = Covid19 pós-aguda; TPEP= programa de exercícios físicos terapêuticos; HIIT= Treinamento Intervalado de Alta Intensidade; OMS= Organização Mundial de Saúde; DRC= Doença Renal Crônica; SAR-QoL= Qualidade de Vida em Sarcopenia; HIG= grupo de alta intensidade; LIG= grupo de baixa intensidade.

Tabela 4 – Descrição dos estudos selecionados
Table 4 – Description of selected studies

AUTOR/ ANO	DESFECHOS	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS	INFORMAÇÕES ESTATÍSTICAS
Foged et al. ²⁷ 2021	Averiguação quanto a fidelidade, tolerabilidade e segurança de três HIITs em pacientes críticos que foram hospitalizados devido à COVID-19	Quantidade muscular: ressonância magnética; Força de preensão manual: dinamômetro portátil (dinamômetro digital manual Camry, EH 101– 17); (RM) Qualidade de vida: Questionário de Sarcopenia e Qualidade de Vida (SarQoL); Cinesiofobia: Escala de Cinesiofobia de Tampa – 11; esforço percebido (PSE); (escala de Borg 6– 20) e escala Likert.	Todos os 10 participantes completaram os três protocolos de HIIT sem eventos adversos. Altas intensidades foram atingidas em todos os protocolos, embora o tempo gasto com frequência cardíaca ≥85% do máximo tenha variado: 4×4: 13,7 (6,4) min; 10-20-30: 12,1 (3,8) min; 6×1: 6,1 (5,6) min; (p=0,03).	P <0,05

Jimeno-Almazán et al. ²⁵ 2022	Melhoria na recuperação de sintomas persistentes ou recorrentes e limitação funcional após COVID-19 buscando resistência e força.	Avaliação clínica que incluiu uma entrevista, exame físico e questionário padronizado sobre histórico médico, conduzido por um médico de medicina interna (consultor de doenças infecciosas) e uma equipe de cardiologia. A composição corporal e o índice de massa foram medidas por um analisador de composição corporal segmentar multifrequencial.	Foi observado uma melhoria significativa na qualidade de vida, redução da fadiga e da depressão, além de um estado funcional aprimorado. Também foram observadas melhorias na aptidão cardiovascular e na força muscular em comparação ao grupo controle.	P < 0,05
Oliveira et al. ²³ 2023	Melhoria na mobilidade funcional e na qualidade de vida.	Foi utilizado o formulário com questões de natureza clínica, pessoal e antropométrica. E para mobilidade: TC6M, escala de equilíbrio de Berg e questionário SF-36 de qualidade de vida.	O GI apresentou melhorias em todas as variáveis físicas avaliadas.	P < 0.05
Ibrahim et al. ²⁴ 2023	Aumento da força muscular, da capacidade funcional e da qualidade de vida.	Para avaliação, utilizou-se um dinamômetro portátil, pinça de pressão e STS de 1 min foram usados para avaliar a força muscular. O teste de desempenho físico modificado e o questionário SAR-QoL foram usados para avaliar a função e a qualidade de vida, respectivamente.	Os participantes apresentaram características semelhantes na linha de base. As comparações intra-grupo revelaram melhorias estatisticamente significativas nas medidas de desfecho para os grupos HIG e LIG.	P < 0,05

Senén et al.²⁶
2024

Foram mudança nos escores de qualidade de vida (PCFS, EQ-5D-5L e PHQ-9); mudança na pressão inspiratória máxima; mudança na capacidade neuromuscular avaliada usando perfis de carga-velocidade para exercícios de agachamento e supino; mudança na porcentagem de gordura corporal; e mudanças nos parâmetros da função mitocondrial: oxidação máxima de gordura e carboidratos e tempo de carga no ponto de exaustão mitocondrial.

Foi realizado CPET, medição da pressão inspiratória máxima, análise da composição corporal usando bioimpedância, avaliação neuromuscular com perfis de carga-velocidade determinados usando codificadores lineares para vários grupos musculares e avaliação usando as seguintes escalas: Post-COVID-19 Functional Status (PCFS), escala EuroQol (EQ-5D-5L) e Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).

O grupo de intervenção demonstrou uma melhoria de 15% no VO_2 pico, com valores que variaram de $25,5 \pm 7,7$ mL/kg/min antes da intervenção para $29,3 \pm 4,7$ mL/kg/min após ($p < 0,001$). Além disso, os valores previstos aumentaram em 13,2%, passando de $92,1 \pm 14,3\%$ para $108,4 \pm 13,4\%$ ($p < 0,001$). No grupo controle, não foram observadas alterações significativas nos valores de VO_2 .

P bicaudal $< 0,05$

Fonte: Autoria própria (2024)

Source: Own authorship (2024)

Legenda: TC6M= Teste de Caminhada de 6 Minutos; PACS = Covid19 pós-aguda; STS=Teste de sentar e levantar; TPEP= programa de exercícios físicos terapêuticos; HIIT= Treinamento Intervalado de Alta Intensidade; OMS= Organização Mundial de Saúde; CPET= Teste Cardiopulmonar de Exercício.

Uma avaliação minuciosa do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada, através da ferramenta “Risk of Bias 2 (RoB 2)”, abordando aspectos críticos como a seleção de sequência aleatória, o cegamento tanto dos profissionais como dos participantes e a ocultação de alocação. Essa análise é crucial para compreender as limitações metodológicas que podem influenciar os resultados. Os detalhes dessa avaliação estão resumidos na Tabela 5, que destaca as potenciais fraquezas nos estudos analisados.

Tabela 5 – Risco de viés

Table 5 – Risk of bias

Autor/Ano	Geração da sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfecho
Oliveira et al. ²³ 2023	+	-	+	+
Ibrahim et al. ²⁴ 2023	+	+	+	+
Jimeno-Almazán et al. ²⁵ 2022	+	?	-	?
Senén et al. ²⁶ 2024	?	?	-	-
Foged et al. ²⁷ 2021	+	+	+	+

Fonte: Autoria própria (2024)

Source: Own authorship (2024)

Legenda: + = baixo risco de viés / - = alto risco de viés / ? = risco de viés incerto

Em Oliveira et al.²³ a intervenção foi aplicada da seguinte maneira: um aquecimento com mobilidade articular, alongamento geral, técnicas de respiração, incluindo respiração com lábios franzidos, posições corporais e respiração diafragmática, em seguida foi realizada uma caminhada, após a caminhada, os participantes realizaram sete exercícios de força, com duas séries de 10 repetições para grupos musculares dos membros superiores e inferiores, utilizando faixas elásticas, pesos livres e de tornozelo, com aumento progressivo do peso conforme a capacidade do participante. Posteriormente, executaram um treino de equilíbrio: posturas com redução gradual da base de suporte, movimentos dinâmicos que desafiam o centro de gravidade, pós-estresse dos grupos musculares e movimentos dinâmicos durante a execução de uma tarefa secundária individualmente, finalizando com o relaxamento. Apesar de concluir que a intervenção não se mostrou eficaz, houve uma melhoria em todas as variáveis físicas analisadas do GI.

No estudo de Ibrahim et al.²⁴, os participantes possuíam a sarcopenia como uma doença secundária à uma doença renal crônica e foram acometidos pela Covid-19. Entre os grupos de intervenção, as comparações mostraram diferenças estatisticamente significativas em MPPT (Teste de Desempenho Físico Modificado), prensão manual, STS (Teste de sentar e levantar) em 60 segundos e questionário de qualidade de vida da sarcopenia ($p < 0,001$) em favor do HIG (grupo de alta intensidade). Um grande tamanho do efeito, conforme indicado pela fórmula de Cohen, foi observado em MPPT, STS em 60 segundos e Sar-QoL. Por outro lado, a força da pressão de pinça também melhorou em ambos os grupos ao final do tratamento ($p = 0,09$, $d = 0,36$).

Os participantes do estudo de Jimeno-Almazán et al.²⁵ seguiram uma rotina de treinamento concorrente três vezes por semana: dois dias dedicados ao treinamento de resistência com 3 séries de 8 repetições em 4 exercícios: agachamento, supino, levantamento terra e barra fixa, combinados com treinamento variável de intensidade moderada (MIVT: 4–6 séries de 3–5 minutos a 70%–80% da reserva de frequência cardíaca [HRR]/2–3 minutos a 55%–65% HRR) e um dia de treinamento contínuo de baixa intensidade (LICT: 30–60 minutos a 65%–70% HRR). Durante o treinamento de resistência, foi adotado

um modelo de programação constante, onde a intensidade e o volume intraconjunto permaneceram fixos ao longo do plano de treinamento.

Segundo Senén et al.²⁶, em seu estudo, os pacientes do grupo intervenção (GI) participaram de um programa de treinamento físico e educacional personalizado (TPEP) de 8 semanas, que incluiu uma modalidade presencial e outra realizada em casa com monitoramento remoto. Essa abordagem abrangente teve como objetivo promover melhorias significativas na capacidade física e na qualidade de vida dos pacientes.

No ensaio clínico randomizado de Foged et al.²⁷, a duração dos três protocolos HIIT foi igualada na duração do exercício (38 min). Um aquecimento de 10 min foi seguido por um bloco de exercícios intervalados, com duração entre 21 e 25 min dependendo do protocolo específico, visando atingir uma porcentagem específica de frequência cardíaca máxima (FCmáx) para 4×4, carga de trabalho máxima (Wattmáx) para 6×1 ou esforço subjetivo para 10-20-30, obtendo finalmente um resultado satisfatório em relação ao desfecho pretendido.

4. Discussão

A reabilitação motora de pacientes críticos é um aspecto fundamental para a recuperação funcional após internações prolongadas. Nesse contexto, a cinesioterapia se destaca como uma abordagem eficaz para promover a mobilidade e a força muscular. Os resultados desses estudos demonstram que a cinesioterapia tem um impacto significativo na reabilitação motora de pacientes críticos pós-COVID-19, evidenciando melhorias na força muscular e na mobilidade.

Ibrahim et al.²⁴ chegou a bons desfechos em seu estudo. As comparações realizadas dentro dos grupos mostraram uma melhora significativa em todos os testes. Nas comparações entre os grupos, foram observadas melhorias significativas no Teste de Desempenho Físico Modificado, na preensão manual, no teste de sentar e levantar e no questionário de qualidade de vida da sarcopenia, todas em favor do HIG, mostrando que exercícios de alta intensidade são melhores do que exercícios de baixa intensidade em pacientes pós-COVID-19 com sarcopenia.

Pehlivan et al.²⁸ discordam, tendo conduzido um estudo para avaliar a eficácia de um programa de exercícios sem o uso de equipamentos especiais na condição física de pessoas com sequelas pós COVID-19. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: TeleGr (n = 17) e grupo controle CGr (n = 17). O grupo TeleGr realizou exercícios de amplitude de movimento e treinamento aeróbico três vezes por semana, durante seis semanas, enquanto o grupo CGr recebeu apenas um folheto de exercícios com o mesmo conteúdo.

A avaliação dos participantes incluiu o teste de sentar e levantar de 30 segundos para determinar o estado físico, o SGRQ para medir a qualidade de vida e o Inventário de Depressão de Beck. O estudo observou uma melhora significativa no teste de sentar e levantar no grupo TelerGr, enquanto no grupo CGr, a melhoria foi apenas na pontuação de dor. Houve uma diferença significativa na qualidade de vida entre os grupos. O grupo TelerGr mostrou uma melhora mais sintomática, sugerindo que exercícios com menos equipamentos técnicos, ou seja, sem nenhuma intensidade, são eficazes no tratamento de sequelas pós COVID-19, segundo o autor.

Este estudo randomizado, realizado por Senén et al.²⁶ comparou o PEFT (grupo intervenção) com as recomendações padrão de atividade física (grupo controle) em pacientes com SCP e IE. Os resultados indicaram melhorias significativas nas escalas de qualidade de vida, potência muscular, flexibilidade metabólica e percentual de gordura corporal no grupo PEFT, enquanto o grupo controle não apresentou alterações relevantes. Dessa forma, conclui-se que o PEFT proporcionou uma melhora na capacidade funcional dos pacientes com SCP e IE.

Concordando com o autor Bernal et al.²⁹, que conduziu uma pesquisa com pacientes em um hospital no sul da Espanha, foi feita uma comparação entre um programa de exercícios personalizados e o cuidado padrão para pacientes em alta hospitalar. O estudo incluiu 118 pacientes no grupo TR e 117 no grupo controle, somando um total de 237 participantes. O grupo TR participou de um programa de exercícios adaptados ao longo de 8 semanas, com uma sessão diária.

Essa abordagem possibilitou que os profissionais de saúde desenvolvessem exercícios específicos e assegurassem a correta execução, restringindo as intervenções a uma sessão diária de até 45–50 minutos, sempre alinhadas às avaliações anteriores e às necessidades de cada paciente. Em contrapartida, o grupo controle teve acesso apenas ao cuidado padrão indicado para pacientes em alta hospitalar, considerando as particularidades de cada um.

O autor avaliou a capacidade funcional, qualidade de vida e a satisfação dos pacientes em um programa de exercícios, destacando a importância da personalização dos exercícios. Essa abordagem não apenas atendeu eficazmente aos problemas de saúde identificados, mas também beneficiou a equipe interdisciplinar na recuperação das sequelas em pacientes com COVID-19, resultando em uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes do grupo TR que receberam um programa personalizado.

Em 2022, Jimeno-Almazán et al.²⁵ observou mudanças nos resultados físicos em ambos os grupos, mas a magnitude da alteração antes e depois da intervenção foi mais favorável ao grupo que realizou exercícios, especialmente em marcadores de força, sentar-levantar e perfis de carga-velocidade. Além disso, a intervenção com exercícios levou a uma melhoria significativa na qualidade de vida, com menos fadiga, menos depressão e melhor estado funcional, além de maior força muscular em comparação ao grupo controle.

No mesmo ano, Oliveira et al.²³ em seu desfecho não observou mudanças entre os grupos, segundo o autor não foram consideradas estatisticamente significativas, ou seja, os resultados não foram suficientes para concluir que o tratamento teve um efeito claro e confiável. Isso indica que, embora tenham ocorrido algumas melhorias, mais investigações são necessárias para entender melhor a eficácia desse tipo de intervenção. Apesar de estarem na mesma linha de pesquisa, Jimeno-Almazán et al.²⁵ e Oliveira et al.²³ obtiveram resultados divergentes.

Em um cenário em que a reabilitação é um tema relevante, o artigo enfatiza a importância dos protocolos HIIT para pacientes que se recuperam da COVID-19. Em seu desfecho, Foged et al.²⁷ indicou que o HIIT é viável em termos de fidelidade, tolerância e segurança, independentemente do protocolo utilizado. Essas conclusões, junto com a sólida base fisiológica do HIIT, ressaltam sua atratividade como opção de reabilitação pós-COVID-19. Indivíduos que se recuperaram recentemente da COVID-19 conseguiram completar com sucesso e segurança três sessões intensivas dos protocolos HIIT mais comumente aplicados, mostrando a eficácia desses métodos no tratamento.

Este outro estudo investigou os efeitos de um programa de reabilitação que incluía treinamento aeróbico e resistido contínuo de intensidade moderada, focando na tolerância máxima e submáxima ao exercício, fadiga e qualidade de vida em pacientes que se recuperaram da COVID-19. A autora Araújo et al.³⁰ aplicou um protocolo com 12 sessões de intervenção. Foram selecionados adultos com mais de 18 anos (N = 26) com COVID-19 e que receberam alta hospitalar pelo menos 15 dias antes da primeira avaliação. Os participantes participaram de sessões de treinamento aeróbico e resistido de intensidade moderada duas vezes por semana. A tolerância máxima e submáxima ao exercício, a fadiga e a qualidade de vida foram avaliadas antes e após o programa de intervenção.

Os resultados mostraram que a reabilitação contribuiu para a melhora da tolerância máxima e submáxima ao exercício, além de aumentar a qualidade de vida e reduzir a fadiga percebida após a intervenção. Pacientes que se recuperaram da COVID-19 podem apresentar disfunções persistentes em quase todos os sistemas orgânicos e diferentes sinais e sintomas. A complexidade e a variabilidade dos danos provocados por essa doença podem dificultar a elaboração de programas de reabilitação, tornando necessário o desenvolvimento de protocolos específicos. Neste estudo, o treinamento aeróbico e resistido contínuo de intensidade moderada revelou-se eficaz na recuperação de pacientes pós-COVID-19.

O estudo realizado por Dzięcioł-Anikiej et al.³¹ teve como objetivo avaliar a funcionalidade dos pacientes após um programa de reabilitação de 6 semanas, focando no equilíbrio, na distribuição da pressão do pé e na capacidade física em indivíduos pós-COVID-19. O grupo estudado foi composto por 53 pessoas, que estavam três meses após a infecção por COVID-19, confirmada por teste PCR positivo. Foram excluídas do estudo aquelas com comorbidades que comprometesse o equilíbrio e a marcha.

Os pacientes passaram por uma avaliação posturográfica (teste de Romberg, uma avaliação baropodométrica) tanto estática quanto dinâmica, e um teste de desempenho (um teste de caminhada de 6 minutos) que avaliou a falta de ar na escala mMRC, além de pressão arterial, frequência cardíaca e saturação. Os participantes se submeteram ao programa de reabilitação até a sexta semana, após a qual foram reavaliados.

As comparações revelaram que a avaliação do controle postural indicou uma melhora na capacidade de manter o centro de gravidade, especialmente em relação à área de apoio do pé. No teste de caminhada de 6 minutos, a frequência cardíaca dos pacientes diminuiu após a intervenção, sugerindo um aumento na aptidão física e eficiência. É fundamental implementar um programa de reabilitação que mitigue os efeitos colaterais da COVID-19, o que resultou em uma melhoria significativa na funcionalidade dos pacientes.

Ambos os autores, Araújo et al.³⁰ e Dzięcioł-Anikiej et al.³¹, apesar de utilizarem protocolos e intervenções distintos, obtiveram resultados semelhantes aos apresentados por Foged et al.²⁷,

especialmente no que diz respeito à tolerância e segurança em pacientes que foram recentemente hospitalizados devido à COVID-19. Essa convergência de resultados reforça a importância de abordagens e protocolos personalizados de reabilitação adaptadas para otimizar a recuperação desses indivíduos.

5. Conclusão

Conclui-se que a reabilitação motora de pacientes pós-COVID-19 é um componente fundamental para a recuperação funcional e a qualidade de vida desses indivíduos. Os estudos demonstram que abordagens como a cinesioterapia têm se mostrado eficazes em promover melhorias significativas na força muscular e na mobilidade, contribuindo para uma recuperação mais rápida e abrangente. Apesar da resistência ao exercício e das preocupações em relação à função respiratória, é crucial enfatizar que o movimento é necessário para que esses indivíduos possam retomar suas vidas e atividades diárias com a menor quantidade de sequelas possível.

A variação nos resultados dos diferentes protocolos ressalta a necessidade de personalização das intervenções, a fim de atender às particularidades de cada paciente e aumentar os benefícios da reabilitação. A combinação de métodos de alta intensidade com exercícios mais simples e adaptados pode resultar em avanços importantes na capacidade funcional e na qualidade de vida. Portanto, o desenvolvimento contínuo de pesquisas nessa área é vital, pois permite aprimorar os protocolos existentes e garantir que todos os pacientes recebam um cuidado que promova não apenas a recuperação física, mas também um bem-estar geral duradouro.

Referências

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2020 Feb 16 [cited 2024 Sep 15];25(3):278-80. Available from: <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>.
2. Ministério da Saúde [Internet]. Boletins Epidemiológicos COVID-19; [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19>.
3. Silva JL, Filoni E, Suguimoto CM. Análise do incremento da força muscular para re aquisição de ortostatismo em idosos com síndrome do imobilismo temporário. *Acta Fisiatr* [Internet]. 2018 [citado 1 out 2024];24(3). Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20170021>.
4. Pérez A, Rodrigues M, Silva M, et al. Physical therapy rehabilitation after hospital discharge in patients affected by COVID-19: a systematic review. *PubMed* [Internet].; 16 ago 2023 [citado 11 abr 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587411/>.
5. Zamora VE, Cruz MR. Polineuromiopia do paciente crítico: uma revisão da literatura. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto* [Internet]. 30 set 2013 [citado 2 mai 2024];12(3). Disponível em: <https://doi.org/10.12957/rhupe.2013.7539>.
6. Peter RS, Nieters A, Kräusslich HG, et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *BMJ* [Internet]. 13 out 2022 [citado 23 mai 2024];e071050. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071050>.
7. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* [Internet]. 11 ago 2020 [citado 1 set 2024];m3026. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
8. Ousseiran ZH. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and detailed comprehension. *PubMed* [Internet]. 27 set 2023 [citado 4 set 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34433369/>.
9. Yoshikawa T, Kuroda N, Nakashima K, et al. Autoimmune polineuropathy with myopathy: A report of a case and literature review. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2016;26(9):641-648.
10. Wasilewski MB, Cimino SR, Kokorelias KM, et al. Providing Rehabilitation to Patients Recovering from COVID-19: A Scoping Review. *PM&R* [Internet]. 2021 Jul 8.
11. CREFITO-16. Recomendações para avaliação e reabilitação pós-COVID-19 [Internet]. [no date]. Available from: <https://crefito16.gov.br/site/index.php/2021/07/23/assobrafir-divulga-recomendacoes-para-avaliacao-e-reabilitacao-pos-covid-19/>.
12. Cieza A, Stucki G. The International Classification of Functioning, Disability and Health: A model for the assessment of health outcomes in rehabilitation. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:37. Doi: 10.1186/1477-7525-6-37.
13. Assembleia Legislativa do Estado de S. Paulo [Internet]. Decreto nº 49.343, de 24 de janeiro de 2005; [no date]. Available from: <https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/decreto/2005/decreto-49343-24.01.2005.html>.
14. Santos JM, Almeida MR, Silva LA. Impact of motor rehabilitation on functional recovery and neuroplasticity: A systematic review. *J Rehabil Res Dev*. 2022;59(4):467-478.
15. ABBR. Fisioterapia Motora [Internet]. [no date]. Available from: <https://abbr.org.br/especialidades/fisioterapia-motora/#:~:text=A%20fisioterapia%20motora%20é%20uma,alcançar%20seus%20objetivos%20de%20reabilitação.>

16. Guimarães LH de CT, Galdino DCA, Martins FLM, et al. Avaliação da capacidade funcional de idosos em tratamento fisioterapêutico. *Rev Neurocienc* [Internet]. 2004 Sep 30 [cited 2024 Sep 30];12(3):130-3. Available from: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8859>.
17. Guimarães LS, Cruz MC. Exercícios terapêuticos: a cinesioterapia como importante recurso da fisioterapia. *Lato Sensu*. 2003;4(1):3-5.
18. Kiefer R, Eickhoff SB, Lotze M. The effects of exercise on brain function and neuroplasticity in aging. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2015;7:55.
19. Giggins OM, Caulfield BM. The role of multidisciplinary care in optimizing rehabilitation outcomes: Insights from a systematic review. *J Clin Med* [Internet]. 2017;6(7):66. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/7/66>.
20. Smith RM, Johnson L, Thompson H. Tailoring kinesiotherapy to patient progress: Ensuring effectiveness and safety through adaptive treatment plans. *Rehabil Res Pract*. 2021;2021:123456.
21. Goodwin VA, Allan L, Bethel A, et al. Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. *Physiotherapy* [Internet]. Jun 2021 [citado 28 jun 2024];111:4-22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.01.007>.
22. O'Neill JT. The Role of Physiotherapy in Rehabilitation of COVID-19 Patients. *Physiother Theory Pract*. 2021.
23. Oliveira KCV de, Ferreira APL, Silva DA, et al. The impact of post-COVID multicomponent rehabilitation. *Fisioterapia em Movimento* [Internet]. 2023;36(1):1-9. [acesso em 10 out 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/fm.2023.36112>.
24. A Ibrahim AA, Dewir IM, Abu El Kasem ST, et al. Influences of high vs. low-intensity exercises on muscle strength, function, and quality of life in post-COVID-19 patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2023 Oct;27(20):9530-9539. doi: 10.26355/eurrev_202310_34126. [cited 2024 Aug 15]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37916320/>.
25. Jimeno-Almazán A, Franco-López F, Buendía-Romero Á, et al. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2022 Dec;32(12):1791-1801. doi: 10.1111/sms.14240. [cited 2024 Oct 10]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111386/>.
26. Senén AB, Fernández AG, López JG, et al. Functional rehabilitation based on therapeutic exercise training in patients with postacute COVID syndrome (RECOVER). *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2023;76(10):953-961. doi: 10.1016/j.rec.2023.06.016. [cited 2024 Oct 10]. Disponível em: <https://www.revespcardiol.org/en-functional-rehabilitation-based-on-thera-articulo-S188558572300261>.
27. Foged F, Rasmussen IE, Bjørn Budde J, et al. Fidelity, tolerability and safety of acute high-intensity interval training after hospitalisation for COVID-19: a randomised cross-over trial. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2021;7. doi: 10.1136/bmjsem-2021-001156. Acessado em abril de 2024. Disponível em: <https://bmjopensem.bmj.com/content/bmjosem/7/3/e001156.full.pdf>.
28. Pehlivan E, Palalı İ, Atan S, et al. The effectiveness of POST-DISCHARGE telerehabilitation practices in COVID-19 patients: Tele-COVID study-randomized controlled trial. *Ann Thorac Med* [Internet]. 2022 [citado 25 out 2024];17(2):110. Disponível em: https://doi.org/10.4103/atm.atm_543_21.
29. Pastora-Bernal JM, Estebanez-Pérez MJ, Molina-Torres, et al. Telerehabilitation Intervention in Patients with COVID-19 after Hospital Discharge to Improve Functional Capacity and Quality of Life.

Study Protocol for a Multicenter Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 12 mar 2021 [citado 25 out 2024];18(6):2924. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph18062924>.

30. Araújo BT, Barros AE, Nunes DT, et al. Effects of continuous aerobic training associated with resistance training on maximal and submaximal exercise tolerance, fatigue, and quality of life of patients post-COVID-19. *Physiother Res Int* [Internet]. 11 set 2022 [citado 25 out 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pri.1972>.

31. Dziecioł-Anikiej Z, Kuryliszyn-Moskal A, Pociene M, et al. Clinical and Functional Effects of Rehabilitation of Patients after COVID-19 Infection. *J Clin Med* [Internet]. 31 maio 2024 [citado 25 out 2024];13(11):3257. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm13113257>.