

# Função pulmonar em sobreviventes pós-covid 19: uma revisão integrativa

## Lung function in post-covid 19 survivors: an integrative review

Agnes Cristy de Mesquita<sup>1\*</sup> ; Adriana Ferreira London Mendes<sup>2\*</sup> ;  
Brenda Lee Silva Rocha<sup>1\*</sup> ; Andressa Lagoa Nascimento França<sup>3\*</sup> 

### Resumo

**Introdução:** O Coronavírus é uma infecção viral sistêmica que causa lesão nas vias aéreas e têm amplo poder de transmissão. Devido à sua severa destruição do parênquima pulmonar faz-se necessário realizar acompanhamento ambulatorial e testes de função pulmonar através da espirometria, capacidade de difusão e volumes pulmonares para avaliar as possíveis alterações. **Objetivo:** Sintetizar as evidências científicas com relação aos efeitos deletérios na função pulmonar dos pacientes pós-covid 19. **Métodos:** Este estudo é uma revisão de literatura integrativa. Realizou-se a busca de artigos nas bases de dados no período de 2020 a 2022, incluídos nos idiomas português e inglês, e com pacientes maiores de 18 anos. Foram excluídos artigos duplicados, relatos de casos, revisão de literatura, estudos de reabilitação/tratamento e que não responderam à pergunta norteadora. **Resultados:** Foram encontrados por meio da estratégia de busca 548 artigos, sendo incluídos 23 estudos, com total de 4.421 participantes, e 2.834 realizaram os testes de função pulmonar. Houve predominância na avaliação pela espirometria, tendo como principais alterações a diminuição na capacidade de difusão do monóxido de carbono e padrão ventilatório restritivo. **Conclusão:** Os estudos incluídos apontam que pacientes sintomáticos apresentaram maiores alterações na função pulmonar em comparação com assintomáticos. Os principais déficits são as alterações ventilatórias restritivas e a redução da capacidade de difusão dos gases, sendo esta a que apresentou a maior sensibilidade para as disfunções pulmonares, no momento da alta hospitalar em até 12 meses.

**Palavras-chave:** Adulto. Testes de Função Respiratória. Coronavírus.

### Abstract

**Background:** Coronavirus is a systemic viral infection that affects the airways and has a high transmission potential. Due to its severe damage to the lung parenchyma, it is necessary to perform outpatient follow-up and lung function tests, including spirometry, diffusion capacity, and lung volumes, to assess possible changes. **Aim:** To synthesize the scientific evidence regarding the deleterious effects on lung function post-COVID-19. **Methods:** This study is an integrative literature review. A search was conducted for articles in databases from 2020 to 2022, including studies in Portuguese and English, and involving patients over 18 years old. Duplicate articles, case reports, literature reviews, rehabilitation/treatment studies, and those that did not answer the guiding question were excluded. **Results:** Through the search strategy, 548 articles were found, of which 23 studies were included, with a total of 4,421 participants, 2,834 of whom underwent pulmonary function tests. There was a predominance of spirometry evaluations, with the main alterations being a decrease in carbon monoxide diffusion capacity and a restrictive ventilatory pattern. **Conclusion:** The present studies reveal that symptomatic patients exhibited greater changes in lung function compared to asymptomatic patients. The main deficits were reduced diffusion capacity and restrictive ventilatory changes from hospital discharge up to 12 months. Diffusion capacity showed greater sensitivity for detecting pulmonary alterations.

**Keywords:** Adult. Respiratory Function Tests. Coronavirus.

### INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de Coronavírus (COVID-19) ocorreram em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, sendo declarados como uma pandemia global com amplo poder de transmissão. A doença disseminou-se em poucos meses, e a Organização

<sup>1</sup>Hospital Regional do Mato Grosso do Sul, Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Campo Grande, MS, Brasil

<sup>2</sup>Hospital Universitário Maria Pedrossian, Hospital Regional do Mato Grosso do Sul, Centro Universitário Triângulo – UNITRI, Campo Grande, MS, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento, Campo Grande, MS, Brasil

**Como citar:** Mesquita AC, Mendes AFL, Rocha BLS, França ALN. Função pulmonar em sobreviventes pós-covid 19: uma revisão integrativa. Brazilian Journal of Respiratory, Cardiovascular and Critical Care Physiotherapy. 2024;15:e00082023. <https://doi.org/10.47066/2966-4837.2024.0005pt>

**Submissão em:** Dezembro 01, 2023

**Aceito em:** Outubro 31, 2024

**Estudo realizado em:** Hospital Regional do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

**Aprovação ética:** Não se aplica

**\*Autoras correspondentes:**

Agnes Cristy de Mesquita.  
E-mail: agnescristyfisio@gmail.com.  
Adriana Ferreira London Mendes.  
E-mail: alondonfisio@gmail.com.  
Brenda Lee Silva Rocha.  
E-mail: leerocha467@gmail.com.  
Andressa Lagoa Nascimento França.  
E-mail: andressabenk93@gmail.com



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) e distribuído sob a licença *Creative Commons Attribution NonCommercial ShareAlike License*, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que sem fins comerciais e que o trabalho original seja corretamente citado e de forma que não indique endosso ao trabalho feito. Adicionalmente, qualquer trabalho derivado deverá ser publicado sob a mesma licença.



Mundial da Saúde reportou mais de 624 milhões de casos confirmados até outubro de 2022<sup>1</sup>.

A COVID-19 é uma infecção viral sistêmica que pode causar lesão nas vias aéreas, principalmente nas células epiteliais, alveolares e endoteliais, provocando exsudação de líquido rico em células e proteínas plasmáticas, com aumento na permeabilidade da membrana entre os alvéolos e os capilares. Esse processo induz a resposta inflamatória local com a presença de leucócitos, plaquetas e fibrina, os quais contribuí para a formação de membrana hialina e, conseqüentemente, para a fibrose alveolar, resultando em perda de tecido aerado<sup>2</sup>.

Em pacientes com severa destruição do parênquima pulmonar, que apresentam conseqüente risco de mortalidade, maior tempo de internação e de ventilação mecânica, é necessário realizar avaliação dos testes de função pulmonar (TFPs) por meio da espirometria, capacidade de difusão e volumes pulmonares<sup>3</sup>.

As diretrizes da *British Thoracic Society*<sup>4</sup> recomendam a realização dos TFPs após três meses de alta, em pacientes com sintomas respiratórios persistentes e que não apresentaram melhora significativa na radiografia de tórax. Já a *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*<sup>5</sup> sugere que a espirometria e medida de DLCO (capacidade de difusão do monóxido de carbono) sejam realizadas como primeira escolha caso suspeita de doença pulmonar intersticial, e que, caso necessário, inclua a pletismografia corporal para avaliação.

Detectar alterações na função pulmonar para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com sequelas respiratórias causadas pela covid-19 é essencial. Dessa forma, torna-se importante realizar um estudo com o objetivo de sintetizar as evidências científicas com relação aos efeitos deletérios na função pulmonar dos pacientes pós covid-19.

## MÉTODOS

Este estudo é uma revisão de literatura integrativa que consiste na busca, análise e síntese de resultados já produzidos sobre um tema, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. Foram incluídos artigos originais publicados nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) no período de janeiro de 2020 a agosto de 2022, disponíveis nos idiomas português e inglês, e que envolvem pacientes maiores de 18 anos.

Os descritores controlados utilizados foram pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (Decs) e Medical Subject Headings (Mesh), sendo eles: Adulto (Adult); Respiratory Function Tests (Teste de função respiratória); e Coronavírus. Os termos foram combinados utilizando operadores booleanos "AND" e/ou "OR". Foram excluídos artigos duplicados, relatos de casos, revisão de literatura, estudos que compararam com outras patologias, artigos

que não responderam a pergunta norteadora e estudos de reabilitação/intervenção.

A pesquisa seguiu seis fases para elaboração da revisão integrativa: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

A pergunta-problema foi elaborada através da estratégia PICOD<sup>6</sup>, um acrônimo. Para a população (*Population*), consideraram-se os pacientes acometidos pela COVID-19; na intervenção ou exposição (*Intervention*), foram utilizadas as avaliações da função pulmonar; no que se refere à comparação (*Control/Comparison*), relacionaram-se pacientes sintomáticos com assintomáticos; quanto aos desfechos ou resultados clínicos de interesse (*Outcome*), foi realizado o levantamento dos efeitos deletérios da COVID-19 na função pulmonar; e, no que diz respeito ao desenho do estudo (*Study Design*), foi elaborada uma revisão integrativa. A pergunta orientadora deste trabalho foi: "Quais são os efeitos deletérios na função pulmonar dos pacientes acometidos pela COVID-19?"

Para a avaliação do nível de evidência dos artigos incluídos, utilizou-se o modelo sugerido por Galvão<sup>7</sup>, que considera os seguintes níveis: nível I, estudos provenientes de revisão sistemática, metanálise e ensaios clínicos randomizados controlados; nível II, evidências derivadas de ensaios clínicos randomizados controlados; nível III, evidências obtidas de ensaios clínicos sem randomização; nível IV, evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle; nível V, evidências oriundas de revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; nível VI, evidências de um único estudo descritivo ou qualitativo; e nível VII, evidências provenientes de opinião de especialistas e/ou relatórios de comitês de especialistas.

## RESULTADOS

O presente estudo foi realizado com base nos dados descritos na Figura 1. Por meio das estratégias de busca, foram encontrados 548 artigos, dos quais, após a aplicação dos critérios de exclusão, 23 artigos constituíram a amostra final do estudo. A soma das amostras dos estudos incluídos foi de 4421 indivíduos. Destes, 2834 realizaram os testes de função pulmonar (TFPs). As características relacionadas ao perfil das amostras estão descritas na Tabela 1.

O idioma de publicação de todos os artigos foi o inglês, e a maioria utilizou espirometria e DLCO como métodos de avaliação da função pulmonar. O principal distúrbio ventilatório encontrado foi o padrão restritivo, juntamente com a redução da capacidade de difusão. Os principais achados dos estudos estão descritos na Tabela 1.

Em relação à avaliação do nível de evidência pela abordagem metodológica baseada no desenho dos estudos, todos foram classificados no nível IV, correspondente a estudos de coorte.

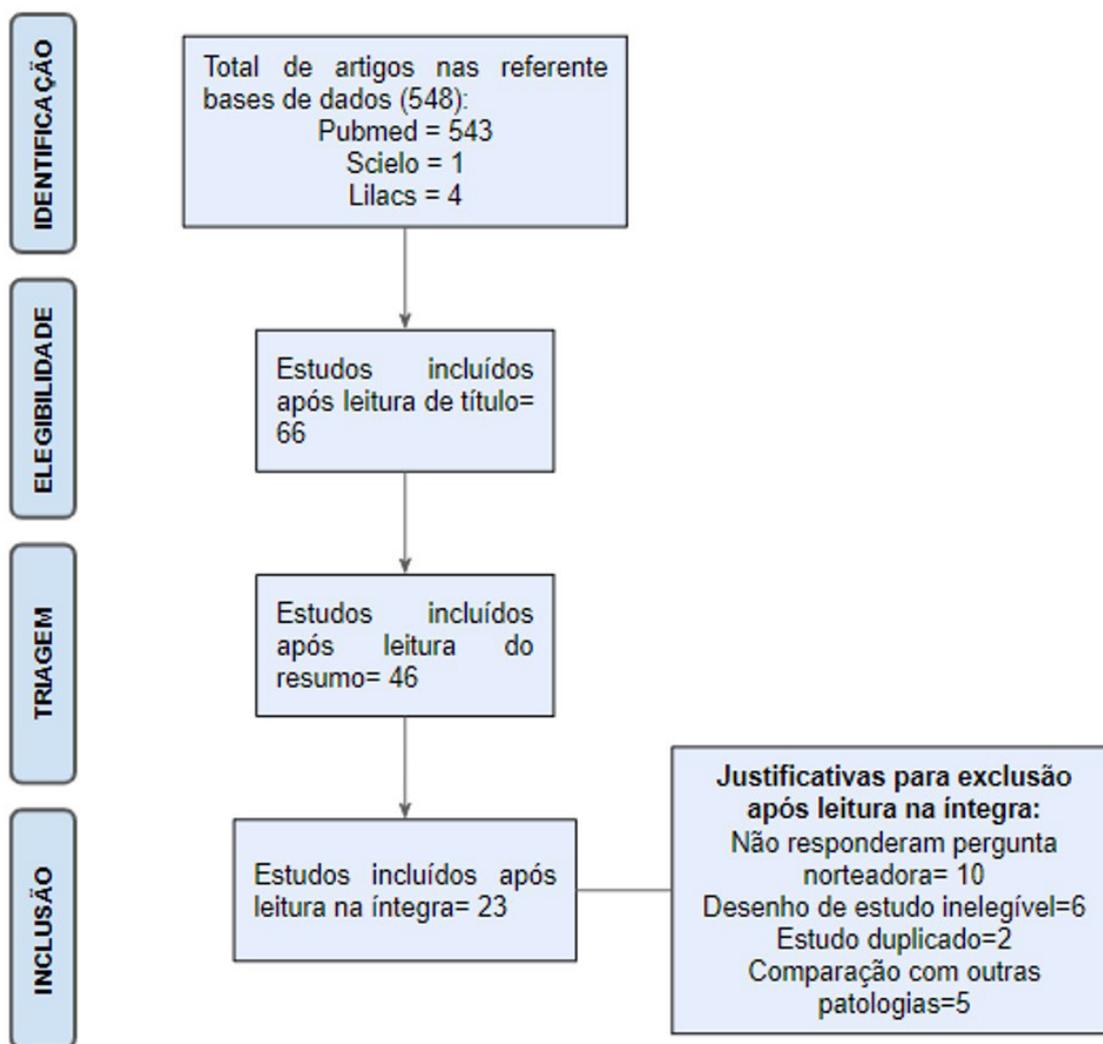


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos. Campo Grande, MS – 2022.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 1. Síntese das evidências sobre o comprometimento na função pulmonar em indivíduos pós-COVID-19 (N=23). Campo Grande, MS – 2022.

| Autor (Ano)                              | País    | Tipo de estudo / Nível de evidência        | Amostra   | Principais resultados   | Conclusão do estudo  |
|--|---------|--|---|---|--|
| Cortés-Telles et al. (2021) <sup>9</sup> | México  | Estudo Observacional / Nível IV            | Amostra total (n=186), com dispnéia (n=70) e sem dispnéia (n=116) após 30 a 90 dias do início dos sintomas, com idade média de 47 anos e 61% do sexo masculino. | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e DLCO. Pacientes com dispnéia apresentaram CVF significativamente menor VEF1 e DLCO, e 47% apresenta padrão ventilatório restritivo. | Pacientes com dispnéia persistente apresentaram principalmente padrão restritivo, menor DLCO e CVF em comparação com pacientes sem dispnéia. |
| González et al. (2021) <sup>15</sup>     | Espanha | Estudo Observacional descritivo / Nível IV | Amostra total (n=62) após 3 meses da alta hospitalar, com idade média de 60 anos e 74,2% (n=46) homens.   | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e DLCO. Observaram que 82% (n=50) apresentaram um DLCO anormal (< 80% previsto) e 37,1% (n=23) apresentaram CPT alterada.             | O principal achado do estudo foi a alta proporção de pacientes com comprometimento do DLCO.  |

**Legenda:** DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; CPT: capacidade pulmonar total; VEF1: volume expiratório forçado em 1s; CVF: capacidade vital forçada; VEF1/CVF: Relação Volume Expiratório Forçado 1º Segundo e Cavidade Vital Forçada; PFE: Pico de Fluxo Expiratório; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; TFP: testes de função pulmonar; FU: seguimento; KCO: coeficiente de transferência para monóxido de carbono; LLN: limite inferior da normalidade; VA: volume alveolar; CNAF: Cânula nasal de alto fluxo; LIN: limite inferior da normalidade; CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; FENO: óxido nítrico exalado fracionado. **Fonte:** Elaboração própria.



**Tabela 1.** Continuação...

| Autor (Ano)                           | País     | Tipo de estudo / Nível de evidência                                 | Amostra   | Principais resultados   | Conclusão do estudo  |
|---------------------------------------|----------|---|---|---|--|
| Guler et al. (2021) <sup>17</sup>     | Suíça    | Estudo de coorte Observacional Prospectivo multicêntrico / Nível IV | Amostra total (n=113) após 4 meses do início dos sintomas, sendo sintomas leve/moderado (n=47), grave/crítica (n=66). A idade variou entre 52 a 60 anos, sendo 59,2% (n=67) de homens.  | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e DLCO. No grupo leve/moderado a relação VEF1/CVF foi menor em relação ao grupo grave/crítica, juntamente com as variáveis CPT, CVF, VEF1 e DLCO. No grupo grave/crítica, (n=39) necessitaram de VMI, e destes pacientes, a DLCO e TLC mostraram uma correlação negativa ao tempo de ventilação.                                  | Identificaram o DLCO previsto em 4 meses como o fator mais importante associado ao COVID-19 respiratório grave/crítico.                                  |
| Huang et al. (2021) <sup>16</sup>     | China    | Estudo de coorte Ambidirecional / Nível IV                          | Amostra total (n=1.276) com 6 a 12 meses do início dos sintomas, (n=349) realizaram TFP. A idade média foi 59 anos e 53% (n=681) eram homens. Em relação às escalas de gravidade, (n=318) na Escala 3; (n=864) na Escala 4; e (n=94) na Escala 5-6. | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e DLCO. Aos 12 meses, a DLCO estava alterada em 23% (n=13) dos pacientes no grupo da escala de gravidade 3, 31% (n=36) no grupo da escala 4 e 54% (n=38) na escala 5-6 grupo. A proporção da CPT inferior a 80% do previsto no grupo escala 5-6 diminuiu significativamente de 39% (n=27) em 6 meses para 29% (n=20) em 12 meses. | Aos 12 meses, foi registrado alta prevalência de comprometimento da difusão pulmonar em pacientes com gravidade variável da doença.                      |
| Froidure et al. (2021) <sup>30</sup>  | Bélgica  | Estudo de coorte de centro único / Nível IV                         | Amostra total (n=134) após 3 meses de alta hospitalar, sendo (n=122) realizaram TFP. A idade média foi de 60 anos e 59% eram homens.  | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e DLCO. A DLCO em, 47% (n=58) foi prejudicada, sendo que 27% (n=33) tiveram uma DLCO <60% dos valores previstos   | Demonstrou que os casos graves e críticos de COVID-19 podem ter uma recuperação quase completa, com TFP próximo ao normal.                               |
| Steinbeis et al. (2022) <sup>31</sup> | Alemanha | Estudo Observacional prospectivo / Nível IV                         | Amostra total (n=180), 12 meses após COVID-19, com idade média 56 anos e 37,78% (n=68) do sexo feminino.  | A função pulmonar foi avaliada por pletismografia corporal e DLCO. Com 32% (n=55) pacientes com restrição pulmonar e 61% (n=104) com DLCO reduzida. As medidas de CPT e CVF foram menores em pacientes com maior nível de suporte respiratório.   | Demonstrou a relevância da gravidade inicial da doença, sendo maior comprometimento funcional pulmonar em 12 meses após COVID 19.                        |
| Shah et al. (2021) <sup>14</sup>      | Canadá   | Estudo de coorte Prospectiva consecutiva / Nível IV                 | Amostra total (n=60) com 12 semanas após início dos sintomas e (n=57) realizaram TFP. A idade média foi de 67 anos e 68% eram do sexo masculino.  | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e DLCO. O TFP foi anormal em 58% dos pacientes. A DLCO alterada estava presente em 52% e 45% apresentando uma CPT anormal, indicando um déficit ventilatório restritivo. A obstrução ao fluxo esteve presente em 11% dos pacientes.   | Demonstra que mais da metade das pessoas hospitalizadas por COVID-19 apresentam anormalidades na função pulmonar após 12 semanas do início dos sintomas. |

**Legenda:** DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; CPT: capacidade pulmonar total; VEF1: volume expiratório forçado em 1s; CVF: capacidade vital forçada; VEF1/CVF: Relação Volume Expiratório Forçado 1º Segundo e Cavidade Vital Forçada; PFE: Pico de Fluxo Expiratório; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; TFP: testes de função pulmonar; FU: seguimento; KCO: coeficiente de transferência para monóxido de carbono; LLN: limite inferior da normalidade; VA: volume alveolar; CNAF: Cânula nasal de alto fluxo; LIN: limite inferior da normalidade; CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; FENO: óxido nítrico exalado fracionado. **Fonte:** Elaboração própria.



**Tabela 1.** Continuação...

| Autor (Ano)                           | País        | Tipo de estudo / Nível de evidência                   | Amostra   | Principais resultados   | Conclusão do estudo   |
|---------------------------------------|-------------|---|---|---|---|
| Bellan et al. (2021) <sup>32</sup>    | Itália      | Estudo de coorte Prospectiva observacional / Nível IV | Amostra total (n=200) com 12 meses após COVID 19, destes (n=196) realizaram TFP. A idade média foi de 62 anos e 61% (n=122) homens.   | A função pulmonar foi avaliada pela DLCO, sendo em 49% (n=96) foi abaixo de 80% do valor previsto. O comprometimento mais grave (DLCO <60% do previsto) foi observado em 10,2% (n=20).  | A função respiratória anormal persistem ao longo de 12 meses, sendo que o sexo feminino esteve fortemente associado a DLCO <80% do previsto.                    |
| Bardakci et al. (2021) <sup>18</sup>  | Turquia     | Estudo de caso Observacional prospectivo / Nível IV   | Amostra total (n=65) após 6 meses de alta hospitalar, destes (n=59) realizaram TFP. Sendo 75,4% (n=49) do sexo masculino.   | A função pulmonar foi avaliada por espirometria, 30,5% (n=18) pacientes apresentaram valores baixos de VEF1 e 45,8% (n=27) pacientes apresentaram valores inferiores de CVF.  | Uma diminuição nas medidas espirométricas dos participantes no sexto mês foi detectada.   |
| Miwa et al. (2021) <sup>19</sup>      | Japão       | Estudo de coorte Retrospectivo / Nível IV             | Amostra total (n=17) após 100 dias do início dos sintomas, com idade média 63 anos, 82% (n=14) do sexo masculino.   | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e DLCO. Sendo 47% (n=8) pacientes apresentaram função pulmonar anormal, com a DLCO <80% para 35% (n=6) pacientes; VC <80% para 24% (n=4); e anormalidades em VEF1, DLCO e VC para 6% (n=1) paciente.  | Aproximadamente metade dos pacientes apresentou função pulmonar alterada no seguimento de 100 dias. A alteração mais observada foi a redução da DLCO.           |
| Stockley et al. (2021) <sup>22</sup>  | Reino Unido | Estudo de coorte Retrospectivo / Nível IV             | Amostra total (n=92) 3 meses após alta hospitalar, idade média 56 anos e (n=64) homens. Em relação aos grupos, 45 foram tratados em enfermarias e 47 foram admitidos na UTI.  | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e pletismografia corporal. Foi observado restrição pulmonar em 55,3% (n=52) e 34% (n=32) apresentou redução na TLCO. A KCO apresentou relativa preservação/aumento na maioria (78,1%) e foi significativamente maior nos pacientes de UTI.  | As alterações na função pulmonar observadas em 3 meses são semelhantes nos dois grupos, porém o grupo UTI obteve aumento estatisticamente significativo do KCO. |
| Stylemans et al. (2021) <sup>27</sup> | Bélgica     | Estudo de Acompanhamento da vida real / Nível IV      | Amostra total (n=220) após COVID 19 em 10 semanas (FU1, n=92) e após 6 meses (FU2), sendo (n=79) realizaram TPF. No FU2 foi dividido em Restritivo; (n=39) e Não restritivo (n=40). A idade média foi de 56 anos e 57 anos, e 74% (n=29) e 37% (n=29) homens, nos grupos respectivamente. | A função pulmonar foi avaliada por espirometria. Naqueles pacientes com restrição em FU2, a restrição melhorou significativamente ao longo do tempo, mas não foi resolvida em 6 meses. A CPT mediana em FU2 nos dois subgrupos foi, respectivamente, 95% e 74% do previsto. Melhorias significativas no TLCO foram observadas em ambos. | A função pulmonar continua a melhorar até 6 meses após a pneumonia por COVID-19.  |
| Lindahl et al. (2021) <sup>35</sup>   | Finlândia   | Estudo de coorte / Nível IV                           | Amostra total (n=20) 3 a 6 meses após alta hospitalar. A idade média foi de 56 anos e sendo 14 homens.  | A função pulmonar foi mensurada através da espirometria, IOS e NO exalado. Um paciente teve um VEF1 levemente reduzido. 39% (n=7) apresentaram FENO ligeiramente elevado de 25 a 50 ppb, indicando possível inflamação.   | As pequenas vias aéreas não parecem ser afetadas em sobreviventes de COVID-19 três a seis meses após a infecção inicial.  |

**Legenda:** DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; CPT: capacidade pulmonar total; VEF1: volume expiratório forçado em 1s; CVF: capacidade vital forçada; VEF1/CVF: Relação Volume Expiratório Forçado 1º Segundo e Cavidade Vital Forçada; PFE: Pico de Fluxo Expiratório; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; TFP: testes de função pulmonar; FU: seguimento; KCO: coeficiente de transferência para monóxido de carbono; LLN: limite inferior da normalidade; VA: volume alveolar; CNAF: Cânula nasal de alto fluxo; LIN: limite inferior da normalidade; CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; FENO: óxido nítrico exalado fracionado. **Fonte:** Elaboração própria.



**Tabela 1.** Continuação...

| Autor (Ano)                                  | País     | Tipo de estudo /<br>Nível de evidência                      | Amostra   | Principais resultados   | Conclusão do estudo   |
|--|----------|---|---|---|---|
| Ordinola Navarro et al. (2021) <sup>23</sup> | México   | Estudo de coorte Retrospectivo / Nível IV                   | Amostra total (n=115) com menos de 30 dias após COVID 19 positivo, com idade mediana de 40 anos e 57% (n=65) mulheres.  | A função pulmonar foi avaliada por espirometria, as alterações na TFP presentes em 17% (n=20) dos pacientes. Todos apresentavam deficiência restritiva.   | Encontrado uma alta proporção de comprometimento restritivo.  |
| Smet et al. (2021) <sup>26</sup>             | Bélgica  | Estudo Transversal / Nível IV                               | Amostra total (n=220) com 10 semanas após COVID 19, com idade média de 55 anos e 62% do sexo masculino.   | A função pulmonar foi mensurada pela espirometria e TLCO. Em 28% (n=84) apresentavam função pulmonar restritiva e a TLCO abaixo do LLN em 22% dos pacientes. A internação hospitalar dos pacientes restritivos foram mais longas, necessitaram de UTI e evoluíram para VMI com maior frequência.      | A restrição foi o comprometimento da função pulmonar mais prevalente 10 semanas após a pneumonia por COVID-19.  |
| Trinkmann t al. (2021) <sup>10</sup>         | Alemanha | Estudo Prospectivo transversal / Nível IV                   | Amostra total (n=246), com idade média de 48 anos e 41 homens. Foram dividido em pacientes sintomáticos (n=113) e assintomáticos (n=133).                                       | A função pulmonar foi avaliada por espirometria, pletismografia corporal e TLCO. Os pacientes sintomáticos apresentaram VEF1 de 17% do previsto, CV de 15% do previsto e TLCO de 15% previsto.  | A função pulmonar comprometida foi comum mesmo em convalescentes mais jovens de SARS com poucas comorbidades.   |
| Lehmann et al. (2022) <sup>12</sup>          | Áustria  | Estudo de coorte Prospectivo / Nível IV                     | Amostra total (n=135) após 6 meses de COVID-19, com 48,8% sexo masculino e idade média de 48,9 anos. Dividido em (n=96) sintomáticos e (n=39) assintomáticos.                   | A função pulmonar foi mensurada pela espirometria e DLCO. Pacientes com sintomas respiratórios persistentes após COVID-19 apresentaram CVF, CPT e DLCO significativamente menores comparados aos assintomáticos.  | Os pacientes com sintomas respiratórios eram mais jovens e apresentaram maiores comprometimentos pulmonares comparados aos assintomáticos.                                      |
| Eroglu et al. (2022) <sup>11</sup>           | Turquia  | Estudo Observacional prospectivo de centro único / Nível IV | Amostra total (n=219) no 1º e 6º mês após alta hospitalar, com idade média de 49 anos e 39,7% mulheres. Divididos em: Desconforto respiratório (n=178) e assintomáticos (n=41). | A função pulmonar foi mensurada pela espirometria. Uma comparação entre grupos indicou valores menores nos TFP nos pacientes que descreveram desconforto respiratório. A doença pulmonar obstrutiva foi encontrada em 7 pacientes, doença restritiva em 15 e obstrução de pequenas vias aéreas em 28. | Os TFPs podem revelar função pulmonar reduzida mesmo após o curso não crítico da doença.  |
| Compagnone et al. (2020) <sup>24</sup>       | Itália   | Estudo de coorte / Nível IV                                 | Amostra total (n=49) após 3 meses de alta hospitalar, sendo 41 realizaram TFP. A idade média foi de 58 anos e 89,8% homens. Todos os pacientes receberam VM média de 11 dias.   | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e DLCO. Prejuízo na DLCO <75% previsto foi observado em 59% (n=29) pacientes e 46% (n=19) pacientes exibiram um comprometimento restritivo.   | A ventilação mecânica parece desempenhar um papel na lesão pulmonar, com o tempo em ventilação mecânica invasiva emergindo como um preditor independente das alterações em TFP. |

**Legenda:** DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; CPT: capacidade pulmonar total; VEF1: volume expiratório forçado em 1s; CVF: capacidade vital forçada; VEF1/CVF: Relação Volume Expiratório Forçado 1º Segundo e Cavidade Vital Forçada; PFE: Pico de Fluxo Expiratório; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; TFP: testes de função pulmonar; FU: seguimento; KCO: coeficiente de transferência para monóxido de carbono; LLN: limite inferior da normalidade; VA: volume alveolar; CNAF: Cânula nasal de alto fluxo; LIN: limite inferior da normalidade; CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; FENO: óxido nítrico exalado fracionado. **Fonte:** Elaboração própria.



**Tabela 1.** Continuação...

| Autor (Ano)                            | País      | Tipo de estudo /<br>Nível de evidência                                | Amostra  | Principais resultados   | Conclusão do estudo   |
|--|-----------|---|--|---|---|
| Van Gassel et al. (2021) <sup>33</sup> | Holanda   | Estudo Observacional / Nível IV                                       | Amostra total (n=48) ventilados mecanicamente em 3 meses após alta hospitalar, com idade média de 63 anos e 68,8% homens. Destes, 43 realizaram Testes de Função Pulmonar.   | A função pulmonar foi avaliada por espirometria e DLCO. Encontrado uma CPT e capacidade de difusão diminuídas em 23 e 36 participantes, respectivamente.  | A maioria dos sobreviventes de COVID-19 em ventilação mecânica invasiva apresentou testes de função pulmonar anormal com prevalência na redução da DLCO e CPT.  |
| Faverio et al. (2021) <sup>25</sup>    | Itália    | Estudo de coorte Observacional Prospectivo e multicêntrico / Nível IV | Amostra total (n=287) após 12 meses de alta hospitalar, divididos em grupos somente oxigênio (n=61); grupo "CPAP" (n=136); grupo "VMI" (n=90). Destes, 74% homens; mediana com idade 60,7 anos.  | A função pulmonar foi avaliada por pletismografia corporal, DLCO e espirometria. A DLCO melhorou entre 6 e 12 meses estatisticamente significativa apenas para o grupo CPAP e VMI. Os pacientes tratados com heparina profilática, demonstraram tendência à significância estatística (p=0,06) para redução da DLCO. Apenas 20,7% apresentou padrão restritivo, o padrão obstrutivo observado apenas em 3,8%, sendo destes as comorbidades presentes foram asma (n=1) tabagista ativo (n=1) e prévio (n=3). | A DLCO foi o parâmetro mais sensível para identificar sequelas pulmonares, apresentando melhora entre 6 e 12 meses.   |
| Mancuzo et al. (2021) <sup>20</sup>    | Brasil    | Estudo Multicêntrico Prospectivo Descritivo e analítico / Nível IV    | Amostra total de 242 pacientes após 45 dias de alta hospitalar. A idade média foi de 59 anos e 52,1% homens. Divididos em 58,3% grupo enfermaria; 28,9% não necessitavam de VMI (UTI/VM-) e 12,8% necessitavam de VMI (UTI/VM+).                   | A função pulmonar foi avaliada através da espirometria, DLCO e pletismografia corporal. Apenas o grupo UTI/VM + apresentou média de CPT <80% abaixo do previsto, e CVL e CVF abaixo do LIN. A DLCO estava abaixo do LIN em 21% da coorte, mas em 50% dos pacientes do grupo UTI/VM+ a DLCO foi significativamente menor.  | Alta frequência de alterações da função pulmonar nos pacientes hospitalizados por COVID-19, especialmente nos que foram submetidos a VM. As principais alterações foram distúrbio restritivo e redução da DLCO. |
| Baldini et al. (2021) <sup>21</sup>    | Argentina | Estudo analítico Observacional transversal / Nível IV                 | Amostra total (n=55) pacientes após 8 a 12 semanas do diagnóstico por COVID 19, sendo 73% (n=40) homens, com idade média 54 anos. Destes, 45% necessitavam de VM, 38% necessitavam de oxigenoterapia e apenas 16% foram tratados com cânula nasal. | A função pulmonar foi avaliada através da espirometria e DLCO. As espirometrias 27,3% apresentaram déficit ventilatório que sugere restrição. A DLCO revelou que 51% dos pacientes apresentaram valores abaixo de 80% do previsto. Os valores de DLCO, KCO e VA foram registrados distúrbio nas trocas gasosas em 58%.  | A presença de troca gasosa anormal é a principal característica dos pacientes com sequelas pulmonares por COVID-19.   |

**Legenda:** DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; CPT: capacidade pulmonar total; VEF1: volume expiratório forçado em 1s; CVF: capacidade vital forçada; VEF1/CVF: Relação Volume Expiratório Forçado 1º Segundo e Cavidade Vital Forçada; PFE: Pico de Fluxo Expiratório; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; TFP: testes de função pulmonar; FU: seguimento; KCO: coeficiente de transferência para monóxido de carbono; LLN: limite inferior da normalidade; VA: volume alveolar; CNAF: Cânula nasal de alto fluxo; LIN: limite inferior da normalidade; CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; FENO: óxido nítrico exalado fracionado. **Fonte:** Elaboração própria.



Os estudos avaliados nesta revisão foram classificados e armazenados segundo o autor principal e o ano de publicação, o país, o tipo de estudo, o nível de evidência, a amostra, os resultados das avaliações da função pulmonar e as conclusões.

## DISCUSSÃO

De acordo com os estudos incluídos nesta pesquisa, os pacientes sintomáticos apresentaram alterações nos TFPs em relação aos assintomáticos. Os principais déficits encontrados foram o padrão restritivo e a diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). Estes achados estão em consonância com a metanálise de Ahmed *et al.*<sup>8</sup>, que relataram que, embora a função pulmonar tenha mostrado sinais de recuperação ao longo do tempo, a redução na DLCO ainda pode estar presente em 11 a 45% dos sobreviventes de COVID-19 após 12 meses.

Estudos aqui incluídos<sup>9-12</sup> mostraram que pacientes sintomáticos, após a fase aguda da doença, em comparação com assintomáticos, apresentaram alterações espirométricas nas variáveis capacidade vital forçada (CVF), capacidade pulmonar total (CPT), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital (CV). Estes achados foram corroborados por Albu *et al.*<sup>13</sup>, que relataram que pacientes com persistência dos sintomas apresentam comprometimento da função pulmonar, alterações do sono, comprometimento cognitivo e sequelas neurológicas. Lehmann *et al.*<sup>12</sup> também demonstraram que a DLCO estava significativamente reduzida nos pacientes sintomáticos em comparação aos assintomáticos, confirmando o déficit na capacidade de difusão dos gases nesses pacientes.

Em relação aos TFPs, houve predominância da avaliação por espirometria. Shah *et al.*<sup>14</sup> relataram que, pelo menos, uma variável da função pulmonar foi alterada em 58% dos pacientes. Outros estudos<sup>14-21</sup> observaram anomalias na CPT, CVF e VEF1, com Guler *et al.*<sup>17</sup> encontrando reduções dessas variáveis, principalmente em pacientes graves ou críticos, em comparação com aqueles com sintomas leves ou moderados.

O padrão restritivo foi destacado em vários estudos<sup>22-25</sup> como um dos principais acometimentos pulmonares, sendo observado em pacientes que tiveram hospitalizações mais longas e maior necessidade de ventilação invasiva<sup>26</sup>. No estudo de Stylemans *et al.*<sup>27</sup>, apesar da melhora significativa no padrão restritivo após seis meses, não houve resolução completa da alteração.

As alterações espirométricas de padrão restritivo podem ser justificadas pelas complicações fibróticas pós-COVID-19. A fisiopatologia mais provável envolve o recrutamento e ativação de fibroblastos, levando à fibrose pulmonar e à diminuição da complacência do parênquima<sup>28</sup>.

A obstrução do fluxo aéreo foi observada em alguns estudos<sup>11,14,15</sup>. Faverio *et al.*<sup>25</sup> relataram que, dos 11 pacientes que apresentaram essa alteração, quatro eram tabagistas, um dos quais ativo, e três prévios, além de um paciente com asma como comorbidade. A revisão sistemática de Torres-Castro *et al.*<sup>29</sup> mostrou que 7% dos pacientes apresentaram obstrução ao fluxo, contudo, os autores dos estudos utilizaram diferentes pontos de corte para definir a obstrução, o que pode ter causado heterogeneidade nos resultados.

Outros estudos avaliaram a DLCO<sup>12,14-17,19-21,25,30-33</sup>, sugerindo que esta é a medida com maior sensibilidade para prever o comprometimento pulmonar. Guler *et al.*<sup>17</sup> e Mancuzo *et al.*<sup>20</sup> relataram uma forte correlação entre a necessidade e o tempo de ventilação mecânica com a redução da DLCO em pacientes graves/críticos.

Froidure *et al.*<sup>30</sup> e Bellan *et al.*<sup>32</sup> demonstraram que pacientes de gravidade moderada a grave apresentaram uma DLCO inferior a 60% do previsto. Bellan *et al.*<sup>32</sup> encontraram que 29,3% (n=27) dos pacientes não apresentaram melhora significativa após 12 meses de seguimento, com o sexo feminino fortemente associado a uma DLCO inferior a 80%. No que se refere a função pulmonar, os autores Faverio *et al.*<sup>25</sup> e Stylemans *et al.*<sup>27</sup>, relataram melhora significativa em relação a DLCO em 6 e 12 meses de acompanhamento, curiosamente, Faverio *et al.*<sup>25</sup> observaram em participantes tratados com heparina profilática, as chances de alteração da DLCO foram reduzidas com tendência à significância estatística, entretanto, há necessidade de mais estudos para comprovar este achado.

Na avaliação por pletismografia corporal, Steinbeis *et al.*<sup>31</sup> observaram reduções na CPT e CVF em pacientes que necessitaram de maior suporte ventilatório, persistindo essas diferenças em até 12 meses. Stockley *et al.*<sup>22</sup> confirmaram redução da DLCO em 34% dos pacientes e aumento do KCO (coeficiente de transferência para o monóxido de carbono) em 78,1% deles. No mesmo estudo, embora a DLCO não apresentou diferença entre os grupos internados na enfermaria em comparação com a unidade de terapia intensiva (UTI), houve significativo aumento da KCO nos pacientes internados em UTI, o que corrobora com estudo de Mo *et al.*<sup>34</sup> que observou alteração nesta mesma variável em pacientes graves em comparação naqueles com COVID-19 leve a moderado.

Apenas um único estudo de Lindahl *et al.*<sup>35</sup> avaliou a oscilometria de pulso e medições estendidas de óxido nítrico (NO) exalado, sendo que observaram que sete (39%) pacientes apresentaram FENO (óxido nítrico exalado fracionado) ligeiramente elevado, indicando uma possível inflamação de pequenas vias aéreas, entretanto, como conclusão do estudo observaram que as pequenas vias não parecem serem afetadas em sobreviventes de COVID-19 de três a seis meses após a infecção inicial.

A presente revisão integrativa foi realizada com estudos de baixo nível de evidência, o que constitui uma limitação



da pesquisa. Não foram realizadas buscas extensivas em outras bases de dados, nem foi verificada a lista de referências dos estudos incluídos. Além disso, a ausência de TFPs prévios à COVID-19 nos pacientes avaliados é um fator limitante.

## CONCLUSÃO

Mesmo após a alta hospitalar, os sobreviventes da síndrome respiratória aguda grave (SARS) causada pela COVID-19 apresentam alterações na função pulmonar. Pacientes sintomáticos mostraram maiores alterações nos TFPs em comparação com assintomáticos, sugerindo a necessidade de acompanhamento ambulatorial desses pacientes. A DLCO foi a variável que apresentou maior correlação com as alterações pulmonares, contudo, mais pesquisas são necessárias para sustentar estatisticamente essas evidências e reduzir a heterogeneidade entre as amostras.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Nada a declarar.

## CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS

1. WHO: World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 [Internet]. 2022 [citado em 2022 Out 30]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---26-october-2022>.
2. Mendes BS, Tessaro LM, Farinaci VM, Moreira VA, Sardenberg RAS. COVID-19 & SARS. *Ulakes J Med*. 2020;1:41-9.
3. Fabbri L, Moss S, Khan FA, Chi W, Xia J, Robinson K, et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023;78(2):191-201. <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218275>. PMID:35338102.
4. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009-16. <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>. PMID:32839287.
5. Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, Ríos-Cortés A, Arbillaga-Etxarri A, Torralba García Y, et al. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) consensus for post-COVID-19 clinical follow-up. *Open Respir Arch*. 2020;2(4):278-83. <http://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.09.002>. PMID:38620714.
6. Araújo WCO. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. *Conci, Conv Ciênc Inform*. 2018;3(2):100-134.
7. Galvão MC. Níveis de evidência. *Acta paul enferm*. 2006;19(2):v-vii
8. Ahmed H, Patel K, Greenwood D, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(5):jrm00063. <http://doi.org/10.2340/16501977-2694>. PMID:32449782.
9. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;288:103644. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103644>. PMID:33647535.
10. Trinkmann F, Müller M, Reif A, Kahn N, Kreuter M, Trudzinski F, et al. Residual symptoms and lower lung function in patients recovering from SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2003002. <http://doi.org/10.1183/13993003.03002-2020>. PMID:33479105.
11. Eroglu SE, Ademoglu E, Baslilar S, Aksel G, Eker A, Algin A, et al. Can 1st and 6th month pulmonary function test follow-ups give an idea about the long-term respiratory effects of COVID-19 pneumonia? *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(2):183-90. <http://doi.org/10.1590/1806-9282.20210890>. PMID:35239879.
12. Lehmann A, Gysan M, Bernitzky D, Bal C, Prosch H, Zehetmayer S, et al. Comparison of pulmonary function test, diffusion capacity, blood gas analysis and CT scan in patients with and without persistent respiratory symptoms following COVID-19. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):196. <http://doi.org/10.1186/s12890-022-01987-z>. PMID:35578190.
13. Albu S, Zozaya NR, Murillo N, García-Molina A, Chacón CAF, Kumru H. What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. *NeuroRehabilitation*. 2021;48(4):469-80. <http://doi.org/10.3233/NRE-210025>. PMID:33998551.
14. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021;76(4):402-4. <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216308>. PMID:33273023.
15. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort. *Chest*. 2021;160(1):187-98. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.062>. PMID:33676998.
16. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-58. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4). PMID:34454673.
17. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003690. <http://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020>. PMID:33419891.
18. Bardakci MI, Ozturk EN, Ozkarafakili MA, Ozkurt H, Yanc U, Yildiz Sevgi D. Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(9):5574-81. <http://doi.org/10.1002/jmv.27101>. PMID:34032292.
19. Miwa M, Nakajima M, Kaszynski RH, Hamada S, Ando H, Nakano T, et al. Abnormal pulmonary function and imaging studies in critical COVID-19 survivors at 100 days after the onset of symptoms. *Respir Investig*. 2021;59(5):614-21. <http://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.05.005>. PMID:34148855.
20. Mancuzo EV, Marinho CC, Machado-Coelho GLL, Batista AP, Oliveira JF, Andrade BH, et al. Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study



- in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2021;47(6):e20210162. <http://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210162>. PMID:34932718.
21. Baldini M, Chiapella MN, Fernández A, Guardia S, Sala H. Evaluation of the pulmonary function of patients with severe coronavirus 2019 disease three months after diagnosis. *Medicina (B Aires).* 2021;81(5):715-21. PMID:34633943.
  22. Stockley JA, Alhuthail EA, Coney AM, Parekh D, Geberhiwot T, Gautum N, et al. Lung function and breathing patterns in hospitalised COVID-19 survivors: a review of post-COVID-19 Clinics. *Respir Res.* 2021;22(1):255. <http://doi.org/10.1186/s12931-021-01834-5>. PMID:34579722.
  23. Ordinola Navarro A, Cervantes-Bojalil J, Cobos Quevedo OJ, Avila Martínez A, Hernández-Jiménez CA, Pérez Álvarez E, et al. Decreased quality of life and spirometric alterations even after mild-moderate COVID-19. *Respir Med.* 2021;181:106391. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106391>. PMID:33865161.
  24. Compagnone N, Palumbo D, Cremona G, Vitali G, De Lorenzo R, Calvi MR, et al. Residual lung damage following ARDS in COVID-19 ICU survivors. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66(2):223-31. <http://doi.org/10.1111/aas.13996>. PMID:34758108.
  25. Faverio P, Luppi F, Rebora P, D'Andrea G, Stainer A, Busnelli S, et al. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res.* 2022;23(1):65. <http://doi.org/10.1186/s12931-022-01994-y>. PMID:35313890.
  26. Smet J, Stylemans D, Hanon S, Ilsen B, Verbanck S, Vanderhelst E. Clinical status and lung function 10 weeks after severe SARS-CoV-2 infection. *Respir Med.* 2021;176:106276. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106276>. PMID:33278758.
  27. Stylemans D, Smet J, Hanon S, Schuermans D, Ilsen B, Vandemeulebroucke J, et al. Evolution of lung function and chest CT 6 months after COVID-19 pneumonia: real-life data from a Belgian University Hospital. *Respir Med.* 2021;182:106421. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106421>. PMID:33901788.
  28. Salem AM, Al Khathlan N, Alharbi AF, Alghamdi T, AlDuilej S, Alghamdi M, et al. The long-term impact of COVID-19 pneumonia on the pulmonary function of survivors. *Int J Gen Med.* 2021;14:3271-80. <http://doi.org/10.2147/IJGM.S319436>. PMID:34267545.
  29. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27(4):328-37. <http://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>. PMID:33262076.
  30. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, De Greef J, Belkhir L, Gérard L, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med.* 2021;181:106383. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106383>. PMID:33839588.
  31. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, Ring RM, Mittermaier M, Ruwwe-Glösenkamp C, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: an observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med.* 2022;191:106709. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106709>. PMID:34871947.
  32. Bellan M, Baricich A, Patrucco F, Zeppegno P, Gramaglia C, Balbo PE, et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):22666. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-01215-4>. PMID:34811387.
  33. Van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, Van Bussel BCT, Van de Poll MCG, Simons SO, et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):371-4. <http://doi.org/10.1164/rccm.202010-3823LE>. PMID:33326353.
  34. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001217. <http://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>. PMID:32381497.
  35. Lindahl A, Reijula J, Malmberg LP, Aro M, Vasankari T, Mäkelä MJ. Small airway function in Finnish COVID-19 survivors. *Respir Res.* 2021;22(1):237. <http://doi.org/10.1186/s12931-021-01830-9>. PMID:34446020.