

THIAGO LINS FAGUNDES DE SOUSA

**Avaliação do trabalho miocárdico e da capacidade de exercício em
pacientes recuperados da forma grave da Covid-19**

São Paulo

2024

THIAGO LINS FAGUNDES DE SOUSA

**Avaliação do trabalho miocárdico e da capacidade de exercício em
pacientes recuperados da forma grave da Covid-19**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves

Coorientador: Dr Marcelo Dantas Tavares de Melo

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sousa, Thiago Lins Fagundes de

Avaliação do trabalho miocárdico e da capacidade de exercício em pacientes recuperados da forma grave da Covid-19 / Thiago Lins Fagundes de Sousa; Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves, orientadora; Marcelo Dantas Tavares de Melo, coorientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Projeto de Doutorado Interinstitucional – DINTER. Universidade Federal da Paraíba, 2024.

1. COVID-19 2. Exercício 3. Consumo de oxigênio 4. Miocárdio
5. Trabalho 6. Frequência cardíaca I. Alves, Maria Janieire de
Nazaré Nunes, orient. II. Melo, Marcelo Dantas Tavares de,
coorient. III. Título

USP/FM/DBD-124/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB/8 7533

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, dedico todo o amor de uma vida! Agradeço a Deus por tê-los como pedra fundamental em minha família e por ter desde cedo semeado em mim a busca pela verdade.

Aos meus irmãos que sonharam comigo cada sonho, sempre me incentivaram, e participaram de cada etapa conquistada.

A minha amada esposa, companheira de estudos, fonte de inesgotável amor e dedicação! Obrigado por ter me acolhido nos momentos mais difíceis; foste o calor que me manteve em pé, quando tantos tombaram.

Ao meu filho, João, que eu possa continuar em você tudo o que aprendi e que possa em ti semear tão grande amor pela obra de Deus.

Ao meu avô, amigo e incentivador Coronel Lourival que sempre acreditou e alimentou os meus sonhos.

Aos pacientes que se foram na batalha contra a Covid-19! Tenham a certeza de que dei o meu melhor e obrigado por ter o privilégio de participar de suas vidas, podendo aprender e ajudar nesse momento de tanta dor! Ficará gravado para sempre em meu coração e em minhas orações!

AGRADECIMENTOS

A Deus, sublime criador do Universo, agradeço a vida, minha família, meus amigos e por todos que encontrei em meu caminhar! Obrigado por ser a luz que brilha sobre meus passos!

Ao grupo da Função Pulmonar do INCOR, que incessantemente buscam o conhecimento da fisiologia como força maior da Medicina. Um especial agradecimento aos mentores Dr André Luis Pereira de Albuquerque, Dr João Marcos Salge e Dr Frederico Leon Arrabal que desde a minha chegada em meados de 2012 me acolheram como um filho e despertaram em mim profunda admiração pelo conhecimento técnico, médico e humano.

A minha orientadora, e desde que nos conhecemos, minha amiga, a Prof. Dra. Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves que sempre esteve de portas abertas para ajudar e não mediu esforços em incentivar mesmo quando parecia impossível fazer a coleta. Obrigado pelo sorriso e abraço carinhoso.

A todos os membros da UTI Respiratória do Hospital Alberto Urquiza Vanderley, especialmente nas pessoas de Dr Igor Mendonça, Dra Gerlane Santos, Dr André Telles, Dr William Alexandre e tantos outros que conosco dividiram este momento de grande tensão, mas de enorme crescimento

científico e profissional. Obrigado por acreditarem no trabalho em equipe e por ter mantido o cordial ambiente de trabalho.

Aos amigos e colaboradores da Cline – Clínica Integrada de Cardiologia, que tão nobremente cederam o espaço e o material para poder executar o trabalho aqui apresentado. Em especial o agradecimento ao grande amigo e incentivador da pesquisa: o Prof. Dr Marcelo Dantas Tavares de Melo! Sem você nada disso teria sido possível, pois além de compartilhar as ideias e sonhos, fomentaste a vontade e o continuar! Obrigado por tão grande dedicação não só a mim, mas a tantos companheiros do DINTER USP-UFPB.

A todos que contribuíram para o término deste trabalho, em especial ao meu estatístico Guilherme Wesley Peixoto da Fonseca. Obrigado pela cordialidade, presteza técnica e importantes comentários que em cada etapa me fizeram crescer e poder lapidar o estudo.

EPÍGRAFE:

“Inefável criador, que, dos tesouros de vossa sabedoria, tiraste as hierarquias dos anjos, dispondo-as no Céu com ordem admirável, e que distribuístes o universo com harmonia; Vós, que sois a verdadeira fonte da luz e o princípio supremo da sabedoria, dignai-vos derramar sobre as trevas da minha inteligência o raio do vosso esplendor, removendo as duplas trevas nas quais nasci: o pecado e a ignorância.”

São Tomás de Aquino

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	11
LISTA DE TABELAS.....	16
LISTA DE FIGURAS	17
RESUMO	19
ABSTRACT	21
1. INTRODUÇÃO	23
1.1 QUADRO CLÍNICO.....	24
1.2 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELA COVID-19	25
1.2.1 MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES	27
1.3 COVID LONGO OU SÍNDROME DO PÓS-COVID.....	30
1.4 O ECOCARDIOGRAMA NA AVALIAÇÃO DA SÍNDROME DO PÓS-COVID..	33
1.5 O TESTE CARDIOPULMONAR DE ESFORÇO NA AVALIAÇÃO DA SÍNDROME DO PÓS-COVID	39
2. HIPÓTESE DO ESTUDO	41
3. OBJETIVOS.....	42
3.1 PRIMÁRIO	42
3.2 SECUNDÁRIOS	42
4. MÉTODOS	43
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS PACIENTES	44
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	44
GRUPO CONTROLE SEM INFECÇÃO PELA COVID-19	45
ANÁLISE DOS DADOS DA INTERNAÇÃO	46
ASPECTOS TÉCNICOS DOS ACHADOS RADIOLÓGICOS	48
ASPECTOS TÉCNICOS DOS EXAMES LABORATORIAIS.....	49
EXAMES PROPOSTOS.....	50
ASPECTOS TÉCNICOS DO ECOCARDIOGRAMA	50
ASPECTOS TÉCNICOS DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO	55
ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
5. RESULTADOS.....	60
POPULAÇÃO DO ESTUDO	60
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:.....	62
CARACTERÍSTICAS DO ECOCARDIOGRAMA.....	67

CARACTERÍSTICAS DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO	75
ASSOCIAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DO ECOCARDIOGRAMA E O TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO	82
ASSOCIAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DO ECOCARDIOGRAMA E OS DADOS DA INTERNAÇÃO DO GRUPO COVID	93
6. DISCUSSÃO.....	97
6.1 LIMITAÇÕES.....	101
7. CONCLUSÃO	103
8. REFERÊNCIAS	104

LISTA DE ABREVIATURAS

BNP – peptídeo natriurético atrial (*brain natriuretic peptide*)

CO₂ – gás carbônico

CVF – capacidade vital forçada

DHL – dehidrogenase láctica

DM – diabetes melito

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica

ECA – enzima conversora de angiotensina

FC – frequência cardíaca

FCR - frequência cardíaca na fase de recuperação do esforço

FC/VO₂ – razão da frequência cardíaca pelo consumo de oxigênio

FiO₂ – fração inspirada de oxigênio

FR – frequência respiratória

GCW – trabalho miocárdico construtivo (*global constructive work*)

GWE – eficiência do trabalho miocárdico (*global work efficiency*)

GWI – índice global do trabalho miocárdico (*global work index*)

GWW – trabalho miocárdico desperdiçado (*global wasted work*)

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HR decay – decaimento da frequência cardíaca na recuperação do esforço
(*heart rate decay*)

HRr - redução da frequência cardíaca no 1º e 2º minutos da recuperação do esforço (*heart rate recovery*)

IMC – índice de massa corpórea

IOT – entubação orotraqueal

LL1 – 1º limiar ventilatório

LL2 – 2º limiar ventilatório

LVEF - fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson

MERS - síndrome respiratória do oriente médio (*middle east respiratory syndrome*)

MW – trabalho miocárdico (*myocardial work*)

O₂ – gás oxigênio

OUES - inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (*oxygen uptake efficiency slope*)

PA – pressão arterial

PaO₂ – pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PCR – proteína C reativa

PETCO₂ – pressão expiratória final do dióxido de carbono

PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar

REL – razão do volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada

Rep – repouso

RER – razão de trocas respiratórias (consumo de oxigênio pela produção de gás carbônico)

RFC – reserva cronotrópica

RNA – ácido ribonucleico

RVE – reserva ventilatória

SARS-CoV-2 – o novo coronavírus descoberto em 2019

SGLVE - *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo

S'VD – velocidade de deslocamento do anel tricúspide (velocidade da onda S')

T $\frac{1}{2}$ – tempo na recuperação para que o VO₂ caia à 50% do seu valor de pico

TAPSE - excursão sistólica do plano do anel tricúspide (*tricuspid annular plane systolic excursion*)

TC – tomografia computadorizada

TCPE – teste cardiopulmonar de exercício

TSS – escore de gravidade tomográfico (*total severity score*)

UTI – unidade de terapia intensiva

VCO₂ – produção de gás carbônico

VD – ventrículo direito

Vd – volume de espaço morto

VE – ventrículo esquerdo

Ve – ventilação minuto

Ve/VCO₂ – equivalente ventilatório do gás carbônico (razão da ventilação minuto pela produção de dióxido de carbono)

Ve/VO₂ – equivalente ventilatório de oxigênio (razão da ventilação minuto pelo consumo de oxigênio)

VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo

VM – ventilação mecânica invasiva

VNI – ventilação mecânica não-invasiva

VO₂ – consumo de oxigênio

VO₂/FC – pulso de oxigênio

VRT - velocidade de regurgitação tricúspide

Vt – volume corrente

VVM – ventilação voluntária máxima

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros obtidos do ecocardiograma.....	38.
Tabela 2. Características clínicas dos participantes.....	46.
Tabela 3. Características da internação do grupo covid.....	47.
Tabela 4. Características do grupo covid quanto à ventilação mecânica....	48.
Tabela 5. Parâmetros ecocardiográficos dos participantes.....	50.
Tabela 6. Parâmetros do TCPE dos participantes.....	55.
Tabela 7. Correlação de Spearman e Pearson: ecocardiograma e TCPE no grupo covid.....	60.
Tabela 8. Correlação de Spearman e Pearson: ecocardiograma e TCPE no grupo controle.....	61.
Tabela 9. Correlação de Spearman e Pearson: ecocardiograma e TCPE no grupo total (covid + controle)	62.
Tabela 10. Modelo de análise logística utilizando presença de COVID-19 como variável dependente.....	64.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagens representativas do SGLVE	27.
Figura 2. O trabalho miocárdico.....	28.
Figura 3. Escore preditivo de gravidade clínica pela COVID-19.....	33.
Figura 4. Exemplos de acometimento tomográfico segundo Total Severity Score.....	45.
Figura 5. Ilustração do método de cálculo do trabalho miocárdico.....	39.
Figura 6. Fluxograma da Inclusão de pacientes.....	43
Figura 7. Comparativo do índice global do trabalho miocárdico entre os grupos.....	50.
Figura 8. Comparativo do trabalho miocárdico construtivo entre os grupos	50.
Figura 9. Comparativo do trabalho miocárdico desperdiçado entre os grupos.....	51.
Figura 10. Comparativo da eficiência do trabalho miocárdico entre os grupos.....	51.
Figura 11. Comparativo da fração de ejeção por Simpson entre os grupos..	52.

Figura 12. Comparativo do SGLVE entre os grupos.....	52.
Figura 13. Mapeamento bull's-eye do índice de trabalho miocárdico.....	53.
Figura 14. Comparativo do consumo de oxigênio entre os grupos.....	57.
Figura 15. Comparativo do decaimento consumo de oxigênio na recuperação entre os grupos.....	57.
Figura 16. Comparativo entre os grupos em relação a presença de limitação ao esforço.....	58.
Figura 17. Relação entre a eficiência do trabalho miocárdico e o pulso de oxigênio.....	64
Figura 18. Correlações entre dados do ecocardiograma e do TECP.....	65.
Figura 19. Eficiência do trabalho miocárdico de acordo com o grau do acometimento pulmonar em tomografia de tórax.....	66.
Figura 20. Relação entre os valores de eficiência do trabalho miocárdico e dias de uso de ventilação mecânica invasiva.....	67.
Figura 21. Relação entre a eficiência do trabalho miocárdico e a contagem de linfócitos na admissão do paciente.....	67.

RESUMO

Sousa TLF. Avaliação do trabalho miocárdico e da capacidade de exercício em pacientes recuperados da forma grave da Covid-19 [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: O impacto da COVID-19 vai além de sua forma aguda, podendo levar à persistência de sintomas e o surgimento de distúrbios sistêmicos, o que caracteriza no que se atualmente define como pós-covid ou covid prolongado.

Objetivo: Avaliar o impacto do trabalho miocárdico de forma não invasiva na capacidade aeróbica de pacientes recuperados da COVID-19 após a internação hospitalar em terapia intensiva.

Métodos: Realizamos estudo transversal que incluiu pacientes maiores de 18 anos que se recuperaram da forma grave da COVID-19. Pacientes e controles saudáveis foram avaliados por meio de ecocardiograma transtorácico, utilizando uma ferramenta mais sensível, o trabalho miocárdico, em combinação com o teste cardiopulmonar de exercício após mais de 60 dias da alta hospitalar.

Resultados: Um total de 52 pacientes e 31 controles foram incluídos. A maioria dos participantes eram do sexo masculino e com mediana de idade

de 47 anos. Com relação a gravidade clínica, a maioria dos pacientes tiveram acometimento tomográfico maior que 50% e necessitaram de ventilação mecânica invasiva (60%). Foram observadas diferenças significativas na fração de ejeção (LVEF; 62 ± 7 vs. $66 \pm 6\%$; $p=0,007$), strain longitudinal global (LVGLS; $-18,7 \pm 2,6$ vs. $-20,4 \pm 1,4\%$; $p=0,001$), trabalho miocárdico desperdiçado (GWW; 152 ± 81 vs. 101 ± 54 mmHg; $p=0,003$) e eficiência de trabalho miocárdico (GWE; 93 ± 3 vs. $95 \pm 2\%$; $p=0,002$). Encontramos diferença significativa no VO_2 pico ($24,4 \pm 5,4$ vs. $33,4 \pm 8,8$ mL/kg/min; $p<0,001$), frequência cardíaca (160 ± 14 vs. 176 ± 11 bpm; $p<0,001$), ventilação ($84,6 \pm 11$ bpm; $p<0,001$). $22,6$ vs. $104,9 \pm 27,0$ L/min; $p<0,001$), OUES% (89 ± 16 vs. $102 \pm 22\%$; $p=0,002$), $T_{1/2}$ ($120,3 \pm 32$ vs. $97,6 \pm 27$ s; $p=0,002$) e HRr aos 2 min (-36 ± 11 vs. -43 ± 13 bpm; $p=0,010$).

Conclusão: Nossos achados revelaram aumento do GWW com menor GWE, capacidade aeróbica significativamente reduzida e FC anormal durante a recuperação, o que pode estar relacionado aos sintomas tardios descritos anteriormente. A redução na capacidade de exercício foi associada a uma diminuição no GWE em repouso. Mais investigações são necessárias para determinar se irá persistir em longo prazo e o seu impacto na saúde e na qualidade de vida dos sobreviventes da COVID-19

Descritores: COVID-19, Exercício, Consumo de oxigênio, Miocárdio, Trabalho, Frequência cardíaca.

ABSTRACT

Sousa TLF. Assessment of myocardial work and exercise capacity in patients recovered from severe Covid-19 [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2024.

Background/Introduction: The impact of COVID-19 goes beyond its acute form and can lead to the persistence of symptoms and the emergence of systemic disorders, defined as long-term COVID.

Purpose: To evaluate the impact of myocardial work non-invasively on the aerobic capacity of patients recovered from COVID-19 after a hospital stay in intensive care.

Methods: We performed cross-sectional study that included patients over 18 years of age who recovered from the severe form of COVID-19. Patients and healthy controls were evaluated using transthoracic echocardiography, using a more sensitive tool, myocardial work, in combination with cardiopulmonary exercise testing more than 60 days after hospital discharge.

Results: A total of 52 patients and 31 controls were included. Most participants were male and had a median age of 47 years. Regarding clinical severity, many patients had tomographic involvement greater than 50% and

required invasive mechanical ventilation (60%). Significant differences were observed in ejection fraction (LVEF; 62 ± 7 vs. $66\pm6\%$; $p=0.007$), global longitudinal strain (LVGLS; -18.7 ± 2.6 vs. $-20.4\pm1.4\%$; $p=0.001$), wasted myocardial work (GWW; 152 ± 81 vs. 101 ± 54 mmHg; $p=0.003$) and myocardial work efficiency (GWE; 93 ± 3 vs. $95\pm2\%$; $p=0.002$). We found a significant difference in VO₂ peak (24.4 ± 5.4 vs. 33.4 ± 8.8 mL/kg/min; $p<0.001$), heart rate (160 ± 14 vs. 176 ± 11 bpm; $p<0.001$), ventilation (84.6 ± 11 bpm; $p<0.001$). 22.6 vs. 104.9 ± 27.0 L/min; $p<0.001$), OUES% (89 ± 16 vs. $102\pm22\%$; $p=0.002$), T $\frac{1}{2}$ (120.3 ± 32 vs. 97.6 ± 27 s; $p=0.002$) and HRr at 2 min (-36 ± 11 vs. -43 ± 13 bpm; $p=0.010$).

Conclusion: Our findings revealed an increased GWW with lower GWE, significantly reduced aerobic capacity, and abnormal HR during recovery, which may be related to previously described late symptoms. The reduction in exercise capacity was associated with a decrease in resting GWE. Further investigations are needed to determine whether it persists in the long term and its impact on health and quality of life in COVID-19 survivors.

Descriptors: COVID-19, Exercise, Oxygen consumption, Myocardium, Work, Heart rate.

1. INTRODUÇÃO

Os coronavírus são importantes patógenos em humanos e animais. Ao todo, sete coronavírus humanos já foram identificados: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (que causa síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (que causa síndrome respiratória do Oriente Médio) e, mais recente, o novo coronavírus (SARS-CoV-2), o responsável por causar a doença COVID-19. (1)

Em dezembro de 2019 a COVID-19 emergia em Wuhan na China, onde vários casos de pneumonias foram relatados e associados a uma nova onda de síndrome respiratória. (2) Rapidamente se espalhou pelo mundo, com os primeiros casos no Brasil ocorrendo em fevereiro de 2020 e já em março do mesmo ano a Organização Mundial da Saúde decretou o estado de pandemia global. (3) Como em outros vírus de RNA, o SARS-CoV-2 está em constante evolução por meio de mutações aleatórias o que pode aumentar ou diminuir a infecciosidade e a virulência, ocasionando novos surtos da doença, mesmo naqueles já infectados e vacinados. (4)

1.1 QUADRO CLÍNICO

O período de incubação estimado é de até 14 dias a partir do momento da exposição, com mediana de 5 a 6 dias. O espectro da doença pode variar de infecção assintomática à pneumonia grave com síndrome do desconforto respiratório agudo e morte. Outros sintomas relatados incluem: diarreia, tontura, rinorreia, anosmia, disgeusia, dor de garganta, dor abdominal, anorexia e vômitos. (2,5,6)

Mais que uma doença pulmonar, a COVID-19 apresentou um acometimento com complicações em diversos sistemas (cardíaco, dermatológico, hematológico, gastrointestinal, neurológico e renal), principalmente nos pacientes críticos. Alguns pacientes infectados apresentam sintomas cardíacos (dor no peito, falta de ar, fadiga e palpitações) persistentes, podendo durar até meses após a doença inicial. (7–14)

Os impactos de tal enfermidade não se traduzem apenas em sua forma aguda, mas também nas alterações fisiopatológicas que se manifestam em longo prazo, mesmo naqueles recuperados da fase aguda, podendo levar a persistência de sintomas e o surgimento de distúrbios sistêmicos, o que caracteriza no que se atualmente define como pós-covid ou covid prolongado. (4)

1.2 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELA COVID-19

Definição: indivíduo de qualquer idade com síndrome gripal que apresente dispneia com os seguintes sinais de gravidade: saturação periférica de oxigênio inferior a 95% em ar ambiente, troca gasosa avaliada pela gasometria com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 300mmHg, desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com idade, infiltrado pulmonar maior que 50% dos campos pulmonares em exames de imagem. (15)

Embora a maioria dos pacientes desenvolvam sintomas leves, aproximadamente 15% podem apresentar um quadro mais grave que requeira suporte de oxigênio e, cerca de 5% podem evoluir com a forma crítica da doença (falência respiratória, sepse, tromboembolismo e/ou disfunção múltipla de órgãos) necessitando de cuidados intensivos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI); 2,3% em ventilação mecânica invasiva; e a taxa de mortalidade gira em torno de 1% de todos os casos. Essas taxas de admissão em UTI variam conforme região e a prevalência das variantes no tempo; porém, a mortalidade permanece elevada em todas elas. (5,16)

Os principais fatores de risco associados ao acometimento grave da doença são a idade igual ou superior a 60 anos, a presença de comorbidades

como tabagismo, obesidade, miocardiopatias de diferentes etiologias (insuficiência cardíaca, miocardiopatia isquêmica etc.), hipertensão arterial, doença cerebrovascular, pneumopatias graves ou descompensadas (asma moderada/grave, DPOC), imunodepressão e imunossupressão, doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5), Diabetes melito, doenças cromossômicas com estado de fragilidade imunológica, neoplasia maligna (exceto câncer não melanótico de pele), cirrose hepática , doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme, talassemia) e gestação. (17)

A doença crítica é frequentemente de resolução lenta, com uma duração média de ventilação mecânica de 12 a 13 dias, 50% mais longo do que em casos não-COVID-19. Os pacientes também podem piorar antes de ficarem melhor, com estudos apontando a não melhora ou piora de 75% dos pacientes durante sua primeira semana na UTI. (18,19)

1.2.1 MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

Os primeiros estudos de séries de autópsias já demonstravam o acometimento cardiovascular, principalmente por cardiomegalia, dilatação do ventrículo direito e infiltrado de linfócitos no interstício celular, bem como alterações citopáticas que levam à dano miocárdico e isquemia. Porém, ainda sem os achados típicos de miocardite. (20) O processo inflamatório desencadeado pela infecção cursa com disfunção endotelial, culminando com dano tecidual e liberação desordenada de citocinas, o que leva à lesão vascular e trombose na microvasculatura. (21)

Logo ficou evidente que a COVID-19 estava associada ao alto risco de morte por evento cardiovascular; principalmente nas primeiras semanas após a infecção, sendo os idosos e àqueles portadores de doenças cardiovasculares os mais vulneráveis. (22) Achados laboratoriais elevados de dímero D, *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), Ferritina e Troponina foram considerados biomarcadores de mau prognóstico, mesmo naqueles sem doença prévia. (23,24)

A infecção grave pela COVID-19, assim como em outras infecções virais, é associada a dano miocárdico e surgimento de um elevado número de complicações cardiovasculares. (14,20) Achados de embolia, miocardite, síndrome de Takotsubo, arritmias e síndrome coronariana aguda não são

infrequentes, sendo de elevada mortalidade naqueles que desenvolvem tais complicações. (26,27) Múltiplos são os mecanismos envolvidos: tais como a ruptura de placa inflamatória, trombose de *Stent*, estresse associado ao elevado débito cardíaco dos pacientes sépticos, endotelite mediada pela desregulação dos receptores da ECA, além da própria hipoxemia ocasionada pelo grave comprometimento pulmonar e do possível efeito tóxico das drogas utilizadas no tratamento. (28–30)

A miocardite é uma complicação bem conhecida de infecções virais anteriores (Parvovírus B19, Adenovírus, Influenza, MERS). Diversos relatos de casos apontaram a COVID-19 como uma nova causa de miocardite viral associada. A prevalência do achado de injúria miocárdica varia conforme o desenho do estudo, sendo de 14,6% quando se avalia apenas marcador bioquímico (Troponina) até 78% quando realizada ressonância magnética. (31–33) O percentual varia também conforme a população estudada, sendo menor naqueles em formas leves, e mais pronunciada nos que necessitaram de cuidados em terapia intensiva. Não está claro se a presença da injúria se relaciona com a infecção per si, se guarda relação com a idade e demais comorbidades do paciente; ou pela própria resposta inflamatória sistêmica. (34) Dentre os pacientes admitidos na UTI, 22% apresentavam evidências de lesão miocárdica, sendo a miocardite aguda uma das causas importantes. (35,36) O estresse emocional associado ao físico pela própria infecção é

considerado possível desencadeador da Síndrome de Takotsubo. Meyer *et al.* relataram pela primeira vez um caso típico complicado com a COVID-19. (37)

O achado de pericardite é pouco documentado, apesar de não ser incomum identificar derrame pericárdico em exames de imagem. A presença de arritmias, por outro lado, é frequente, devido principalmente a distúrbios eletrolíticos e hemodinâmicos associados naqueles com o perfil mais inflamado da doença. A Associação Portuguesa de Arritmias identificou em 11,7% de 692 pacientes admitidos; com os achados variando de fibrilação atrial até eventos agudos com morte súbita. (38)

Como relatado anteriormente, o processo inflamatório agudo pode ativar a placa aterosclerótica resultando em espectros variados de doença arterial coronariana, o que eleva o risco cardiovascular nos primeiros dias após a infecção. (39). Tais achados são mais frequentes que em outras infecções virais. (40) Entre os mecanismos estão a hipoxemia acentuada, hipoperfusão, ventilação mecânica levando à disfunção ventricular, embolia e hipertensão pulmonar; além da rara lesão direta pelo vírus ao endotélio e miócito.

A ecocardiografia é vital no diagnóstico precoce dessas patologias na infecção pela COVID-19 (suspeita de miocardite, síndrome de Takotsubo, infarto do miocárdio, derrame pericárdico), particularmente quando a

estabilidade hemodinâmica é incerta. Achado de dilatação e disfunção do ventrículo direito são as alterações ecocardiográficas mais comuns com significância prognóstica. (41–43)

1.3 COVID LONGO OU SÍNDROME DO PÓS-COVID

Define-se como a presença de sinais e sintomas que se desenvolveram durante ou após a infecção pelo SARS-CoV-2, que não são explicados por um diagnóstico alternativo, e, que persiste por mais de 12 semanas após a infecção. Os mecanismos envolvidos ainda não estão esclarecidos. Mesmo naqueles internados em uso de oxigenioterapia, a maioria dos pacientes receberam alta clínica e não necessitaram de oxigênio após o quadro. A presença da síndrome não se correlaciona com a gravidade do quadro agudo. (44–46) Dentre os sintomas cardiovasculares, estão presentes a dor no peito, palpitações, dispneia e síncope.

A dor no peito foi relatada em até 20% dos sobreviventes em 60 dias após o evento, e, um aumento na incidência de cardiomiopatia de estresse foi observado durante a pandemia em comparação com períodos pré-pandemia (7,8 versus 1,5–1,8%); embora as taxas de mortalidade e reinternação sejam semelhantes. Dados com ressonância magnética cardíaca sugerem que

inflamação miocárdica pode ser encontrada em até 60% dos pacientes em mais de 2 meses após o diagnóstico da COVID-19 (embora a reprodutibilidade e a consistência desses dados tenham sido debatidas). (32,47,48)

Novos estudos vêm encontrando uma relação entre a COVID-19 e síndrome de taquicardia postural ortostática. Tal síndrome é caracterizada por alteração na frequência cardíaca com mudança de posição, muitas vezes acompanhada de palpitações e diminuição da tolerância ao exercício. Já foi anteriormente associada à outras doenças pós virais, com o mecanismo exato desconhecido. (49)

Embora haja uma extensa variabilidade na metodologia usada nos estudos sobre o tema, os fatores de risco para a síndrome do pós-covid tendem a ser bastante consistentes com sexo feminino, idosos, obesidade, asma, uma saúde geral ruim, saúde mental pré-pandêmica ruim e fatores sociodemográficos. (50,51)

Os mecanismos do dano cardíaco após a doença ainda são mal compreendidos. Uma possível explicação é a resposta inflamatória crônica evocada por reservatórios virais persistentes no coração após a infecção, que pode ser exacerbada pela inflamação associada à obesidade. O que levaria ao dano tecidual, seguido por fibrose miocárdica, complacência ventricular

e perfusão miocárdica prejudicada, rigidez miocárdica aumentada, contratilidade reduzida e arritmias potenciais. (52)

Um segundo mecanismo para dano tardio é uma resposta autoimune a antígenos cardíacos por meio de mimetismo molecular. Uma análise de proteoma identificou uma série de autoanticorpos para antígenos humorais e teciduais em pacientes com a COVID-19 grave. Estudos longitudinais de perfil de citocinas e estudos proteômicos revelaram uma expressão aumentada de fatores pró-trombóticos (fator VIII, protrombina, inibidor do ativador do plasminogênio-1) o que pode justificar os relatos de complicações embólicas. (53,54)

1.4 O ECOCARDIOGRAMA NA AVALIAÇÃO DA SÍNDROME DO PÓS-COVID

O ecocardiograma transtorácico é uma modalidade diagnóstica de fácil acesso, baixo custo e não invasiva para avaliação quantitativa e qualitativa da anatomia e função cardíaca. Apesar da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) ser fortemente conhecida como um preditor de eventos cardiovasculares na população em geral, ela possui baixa sensibilidade em detectar eventos subclínicos, causado pelo dano precoce aos miócitos.

Estudos de ecocardiograma e ressonância no pós-covid demonstraram que mesmo entre aqueles com infecção aguda grave o comprometimento sistólico é raro, afetando até 9-11% dos pacientes. Ao contrário da disfunção sistólica, anormalidades diastólicas podem ser comuns (até 60% dos pacientes hospitalizados); e na maioria pacientes, o ecocardiograma de controle mostra que quando o quadro agudo da infecção diminui, as anormalidades do ventrículo direito melhoram. (55,56)

Uma forma de tentar identificar alterações subclínicas é através da avaliação da deformação miocárdica (*strain*), que tem se mostrado um marcador mais sensível de detecção precoce das alterações na função miocárdica. Entre os índices de deformidade, o *strain* global longitudinal do

ventrículo esquerdo (SGLVE) tem emergido como uma medida acurada e reprodutível. O SGLVE vem sendo estudado para identificação precoce de cardiotoxicidade relacionado ao tratamento oncológico, doença subclínica em pacientes diabéticos, entre outras aplicações. (Figura 1) (57–60)

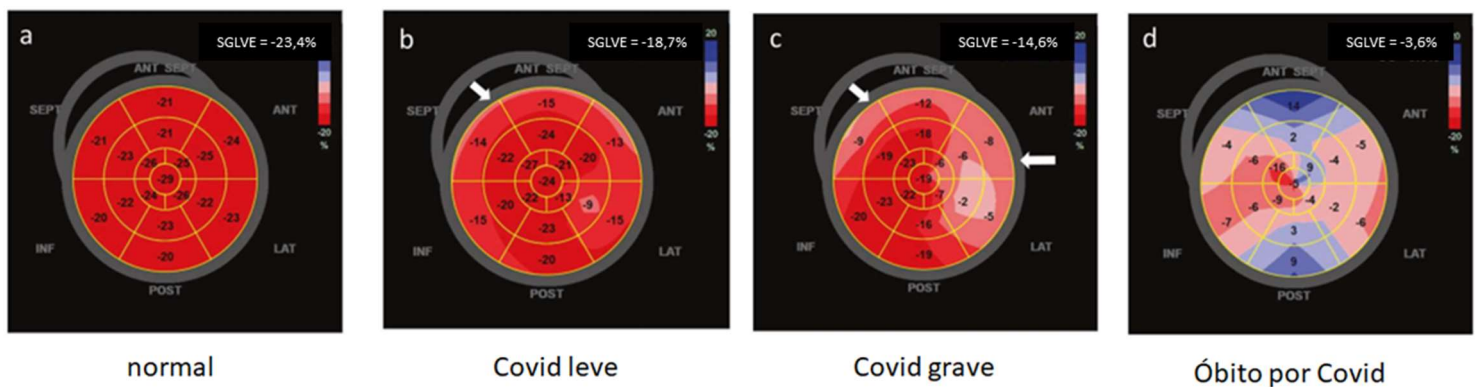


Figura 1. Imagens representativas do SGLVE. Apresentadas aqui como “bull’s-eye”: (a) O valor de um indivíduo normal foi de -23,4%, (b) em um paciente com a forma leve da COVID-19 foi de -18,7%, (c) em um paciente com a forma grave da COVID-19 foi de -14,6%, (d) o de um paciente que morreu pela COVID-19 foi de -3,6%. (SGLVE: *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo. Modificado de Li R et al. Acta Pharmacol Sin. 2021).

(57)

O trabalho miocárdico (*myocardial work* – MW) foi um parâmetro descrito em 1979, em um estudo que demonstrou que a área sob a curva pressão-volume adquirida de forma invasiva com um cateter de condutância intraventricular refletia o MW regional e o consumo de oxigênio por batimento. Leva em conta a equação de Trabalho = Força x Distância; onde postulou-se que a força era a pressão arterial sistólica e a distância era a deformação miocárdica (*strain*). (61)

Apenas em 2012 um estudo demonstrou que a curva pressão-*strain* obtida de forma totalmente não invasiva por ecocardiograma bidimensional pode estimar o desempenho do VE de forma análoga ao quando comparado com a forma invasiva por hemodinâmica. Dessa forma, uma nova ferramenta ecográfica foi validada, tendo alta correlação com as medidas diretas intraventriculares. (Figura 2). (62,63)

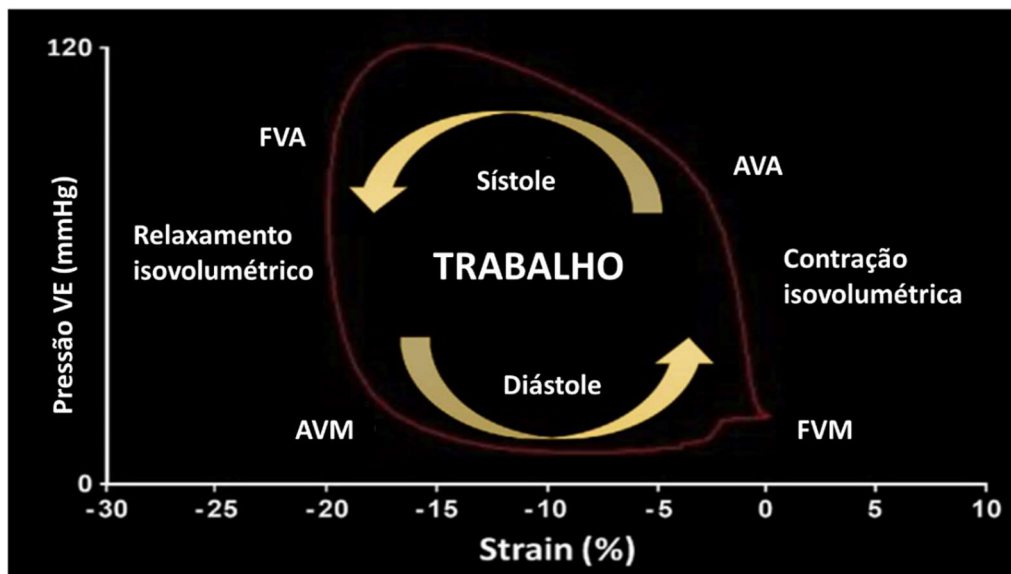


Figura 2. Apresentação esquemática da relação pressão-*strain* (alça). A área dentro da alça representa o trabalho realizado pelo ventrículo esquerdo (MW). A curva funciona em rotação no sentido anti-horário, mostrando a correlação entre os tempos de eventos cardíacos e a relação entre o *strain* e a pressão estimada pelo esfigmomanômetro. (AVA: abertura da valva aórtica; AVM: abertura da valva mitral; FVA: fechamento da válvula aórtica; FVM: fechamento da valva mitral; VE: ventrículo esquerdo. Modificado de Roemer S et al. J Am Soc Echocardiogr. 2021). (63)

O MW aferido por ecocardiograma é uma nova forma de avaliar a função sistólica de VE, e, ao contrário do SGLVE, não é influenciado pelas condições de sobrecarga, pois incorpora tanto a deformação quanto a carga em sua análise. Atualmente vem crescendo o interesse de sua aplicação em diversas situações clínicas, tais como: identificação de doença coronariana em repouso, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica. (64–67)

O MW é constituído por quatro parâmetros são fornecidos pelo *software* do ecocardiograma:

1. *Global Work índice* (GWI): Trabalho total que corresponde à área da curva pressão x *strain*, do fechamento da valva mitral à abertura da valva mitral.
2. *Global Constructive Work* (GCW): Trabalho total que contribui para a ejeção ventricular – *Strain* negativo em sístole + *Strain* positivo em tempo de relaxamento isovolumétrico.
3. *Global Wasted Work* (GWW): Trabalho desperdiçado, que não contribui para a ejeção do ventrículo esquerdo – *Strain* positivo em sístole + *Strain* negativo em tempo de relaxamento isovolumétrico
4. *Global Work Efficiency* (GWE): Fração do *constructive work* do trabalho total:

$$GWE = \frac{GCW}{GCW + GWW}$$

Ainda não há ensaios multicêntricos com número adequado de pacientes para gerar valores de normalidade definitivos para o MW. Um estudo recente, multicêntrico e prospectivo europeu formado por 226 pacientes oriundos de 22 laboratórios de ecocardiografia, forneceu alguns valores de referência. (68)

Um dos primeiros trabalhos a relacionar o MW com a COVID-19 foi um relato de caso de um paciente que durante a fase aguda apresentava uma fração de ejeção normal, SGLVE no limite da normalidade, porém com uma redução significativa do GWI. Já no primeiro exame 30 dias após a alta, houve uma melhoria drástica no GWI. Tal fato levantou a hipótese que o MW possa ser um melhor preditor de disfunção miocárdica que a LVEF e ou SGLVE. Os estudos subsequentes confirmaram a redução aguda dos índices durante a infecção e, logo, ficou demonstrado a correlação do GWE com a mortalidade intra-hospitalar (31,69–71)

Poucos são os estudos que exploraram o MW no pós-covid. Ikonomidis e colaboradores demonstraram que as alterações observadas quatro meses após a infecção (maior desperdício de trabalho miocárdico e diminuição da eficiência miocárdica em comparação aos controles) são apenas parcialmente revertidos em dose meses em uma amostra que não envolveu pacientes gravemente enfermos, requerendo ventilação mecânica. (72)

1.5 O TESTE CARDIOPULMONAR DE ESFORÇO NA AVALIAÇÃO DA SÍNDROME DO PÓS-COVID

Desde o surto de síndrome respiratória aguda grave em 2003 (SARS) já havia informação a respeito da baixa capacidade funcional a longo prazo dos pacientes recuperados; e um estudo apontou que os defeitos residuais não poderiam ser explicados apenas pelo comprometimento da função pulmonar, sugerindo causas extrapulmonares associadas. (73)

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) permitiu identificar os mecanismos fisiológicos que interferem na capacidade do esforço desses pacientes. Vários estudos demonstraram uma redução no consumo de oxigênio de pico após o quadro agudo. O mecanismo predominante parece ser um déficit muscular (deficiência na extração de oxigênio), manifestando-se principalmente como exercício submáximo ou um 1º limiar ventilatório precoce. (74–79)

Embora incomum, o envolvimento cardiocirculatório central foi descrito em algumas séries de casos, sendo o seu mecanismo ainda pouco compreendido. Um achado frequente, foi a redução da recuperação da frequência cardíaca após o esforço; embora a maioria dos pacientes se recupere espontaneamente ao longo do tempo. (80–82)

Até o presente momento parece haver uma complexa rede de adaptações fisiopatológicas (tais como a redução da difusão pulmonar, do acoplamento ventilação/perfusão, anormalidades no metabolismo e vascularização muscular, disfunção autonômica e endotelial, fibrose miocárdica e incompetência cronotrópica) que contribuem com a intolerância ao exercício e redução da capacidade aeróbica. (81,83,84)

2. HIPÓTESE DO ESTUDO

A COVID-19 é um grande desafio atual a ciência moderna. Tem ampla disseminação e leva a repercussões sistêmicas, estando associada a complicações cardiovasculares importantes a longo prazo. Dessa forma, o uso de um método não invasivo e mais sensível para detecção de alterações cardiovasculares pode permitir intervenção precoce e minimizar sequelas a longo prazo.

A hipótese do estudo foi a de que as alterações na arquitetura miocárdica provocadas pela infecção, levando a diversos graus de injúria cardiovascular, relaciona-se com a redução da capacidade aeróbia dos pacientes que persistem sintomáticos após o quadro infeccioso. A aferição do trabalho miocárdico de forma não invasiva pode ser uma ferramenta útil na detecção da injúria miocárdica nos pacientes recuperados da forma grave da infecção pelo SARS-CoV-2 e que tais alterações podem contribuir para a melhor compreensão da redução da capacidade aeróbia desses pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 PRIMÁRIO

Avaliar o trabalho miocárdico dos pacientes recuperados da infecção grave pela COVID-19 medido através da análise por ecocardiograma transtorácico bidimensional após 60 dias da alta hospitalar.

3.2 SECUNDÁRIOS

- Comparar o MW dos pacientes recuperados pela forma grave com a de um grupo controle de não infectados, pareados por idade e sexo.
- Avaliar os achados MW, comparando com os dados do teste cardiopulmonar de exercício dos pacientes com forma grave de infecção.
- Relacionar as variáveis do teste cardiopulmonar de exercício e do MW com os dados obtidos pelo perfil clínico apresentados durante a internação (Índice de oxigenação, dias de internação, dias de ventilação mecânica, acometimento tomográfico)
- Relacionar as variáveis do teste cardiopulmonar de exercício e do MW com os dados obtidos pelo perfil metabólico apresentados durante a internação (níveis séricos de Troponina, Desidrogenase láctica, PCR, Dímero D, Linfócitos) quando disponíveis.

4. MÉTODOS

Este foi um estudo transversal e observacional onde foram selecionados por conveniência 52 pacientes recuperados da forma grave da COVID-19 que de livre vontade ou por recomendação médica na alta hospitalar procuraram serviço ambulatorial de pneumologia em clínica cardiológica de caráter privado (Clínica Integrada de Cardiologia - João Pessoa/PB). Foram recrutados 31 indivíduos saudáveis, não sabidamente infectados pelo SARS-CoV-2, e que não apresentavam antecedentes de cardiopatias.

Todos os participantes do estudo foram esclarecidos sobre o estudo, receberam explicações quanto aos riscos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido quando da sua inclusão no referido estudo. Os exames foram oferecidos pela Pesquisa, e sem custos para os participantes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba sob o número CAAE 45809421.7.0000.8069 e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número CAAE 45809421.7.0000.8069. Os dados de prontuário eletrônico de sua internação foram coletados e, após 60 dias da alta hospitalar; os pacientes e o grupo controle foram submetidos aos exames de ecocardiograma transtorácico e teste cardiopulmonar de exercício realizados em uma única visita.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS PACIENTES

- Ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos.
- Pacientes que se recuperaram da forma grave da COVID-19 (definido pela internação em UTI com necessidade de ventilação mecânica invasiva ou ventilação não invasiva).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Cardiopatias graves (insuficiência cardíaca, isquemia coronariana, valvopatias ou arritmias não controladas)
- Câncer em atividade
- Insuficiências orgânicas (insuficiência renal em hemodiálise, cirrose hepática, DPOC em oxigenioterapia)
- Diabéticos em uso de insulina
- Gestantes
- Indivíduos cuja janela ecográfica não permita a análise do LVGLS.
- Indivíduos que tivessem limitações ortopédicas para o TCPE, bem como os que preencham os critérios de contraindicação ao teste. (85)
- Indivíduos que já estivessem participando de outro estudo clínico.

GRUPO CONTROLE SEM INFECÇÃO PELA COVID-19

Os participantes do grupo controle foram chamados a participar do estudo de através de cartazes e divulgação em mídia eletrônica. Foram selecionados por conveniência, para obter um pareamento de idade e sexo com o grupo Covid, e não podiam ter nenhum critério de exclusão, bem como não podiam ser atletas (amador ou competitivo). Todos realizaram uma entrevista médica, onde informaram seu histórico de saúde bem como os antecedentes de infecções respiratórias atuais ou recentes. Nenhum participante do grupo controle relatou ter tido conhecimento de infecção pelo SARS-CoV-2 até a data da realização dos testes.

ANÁLISE DOS DADOS DA INTERNAÇÃO

De forma retrospectiva e com o consentimento do paciente e da instituição onde foram internados foi feito o acesso ao prontuário e coletado os dados clínicos, radiológicos e laboratoriais referentes à internação na UTI. Foi avaliado o tempo de internação em dias desde a entrada na UTI até a alta hospitalar, bem como o tempo em dias de ventilação mecânica invasiva. Os dados laboratoriais, bem como os achados radiológicos coletados se referem à data de admissão na UTI. De forma a estratificar o risco de gravidade dos pacientes, foi utilizado um escore clínico preditivo de gravidade nos pacientes internados pela COVID-19 (Figura 3). (86)

COVID-GRAM Critical Illness Risk Score

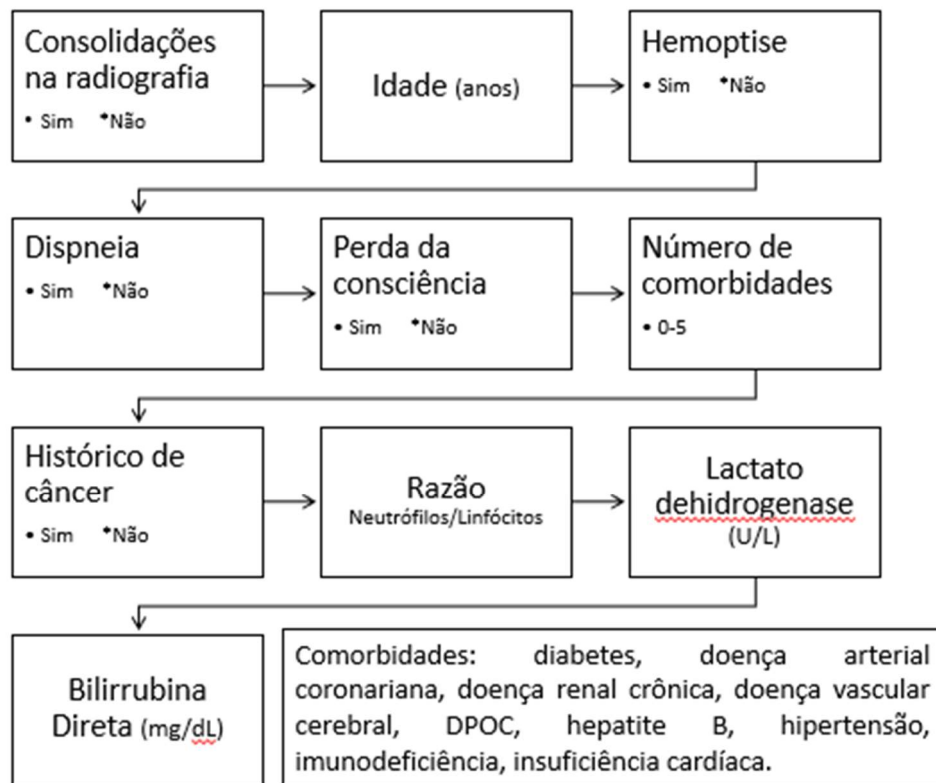


Figura 3. Escore preditivo de gravidade clínica pela COVID-19. Este escore estima o risco de necessidade de ventilação invasiva e/ou óbito pela COVID-19. Os pacientes são classificados em baixo risco (<1,7%), médio risco (1,7 a 40,4%) e alto risco (>40,4%). (Modificado de Liang W et al. JAMA Intern Med. 2020). (86)

ASPECTOS TÉCNICOS DOS ACHADOS RADIOLÓGICOS

Os dados de acometimento pulmonar foram obtidos através dos laudos dos exames. Com a finalidade de quantificar o envolvimento pulmonar na tomografia de tórax, facilitando a padronização dos achados, foi utilizado a ferramenta *Total Severity Score* (TSS). (87,88). Este escore é um sistema de pontuação semiquantitativo avaliando a base da área envolvida. Cada um dos cinco lobos pulmonares é marcado visualmente numa escala de 0 a 5, e a soma do acometimento pulmonar segue a seguinte pontuação: 0 = Nenhum (sem envolvimento no lobo); 1 < 5%; 2 = 5 – 25%; 3 = 26 - 49%; 4 = 50 - 75%; 5 >75% do lobo acometido (figura 4).

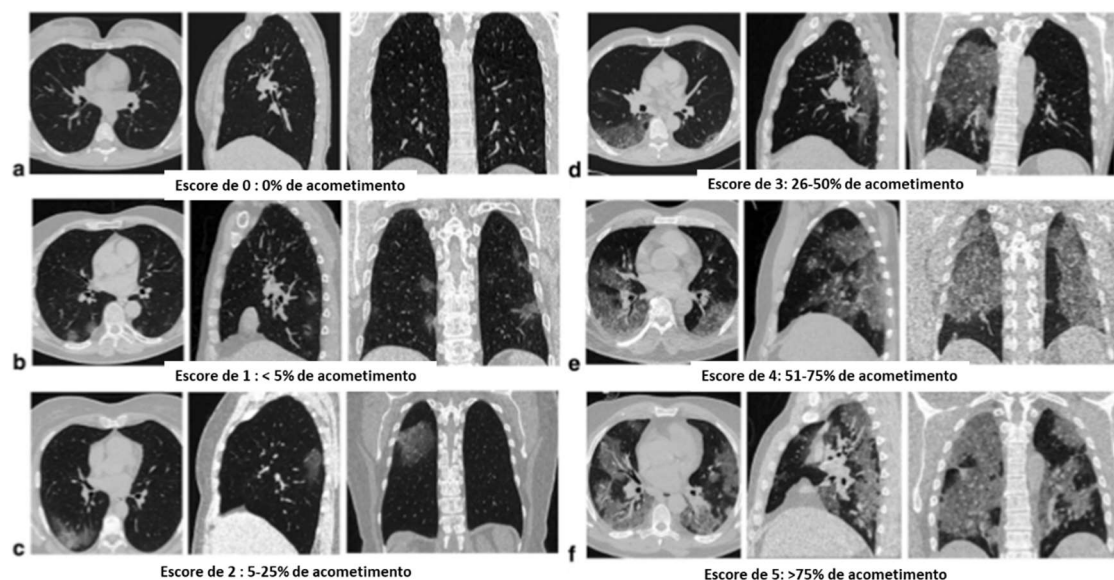


Figura 4. Exemplos de acometimento tomográfico segundo *Total Severity Score*. (Modificado Francone M et al. Eur Radiol 2020). (88)

ASPECTOS TÉCNICOS DOS EXAMES LABORATORIAIS

Como marcadores prognósticos de gravidade e desfecho na internação, foram avaliados os resultados da troca gasosa em relação ao índice de oxigenação (relação da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial pela fração inspirada de oxigênio: PaO_2/FiO_2) obtidos por gasometria arterial (Gasômetro da marca Gem® Premier modelo 3000 -*Instrumentation Laboratory*, Hamburgo, Alemanha); a contagem de linfócitos em valor absoluto através da contagem diferencial de leucócitos em esfregaço sanguíneo; a dosagem da Troponina I ultra sensível no sangue obtido por método de Quimioluminescência (valor de referência até 17,5 pg/mL); o valor da Proteína C reativa (PCR) obtido no soro sérico por Turbidimetria (valor de referência até 6 mg/L); a dosagem da Dehidrogenase láctica (DHL) obtida do soro sérico pelo método Enzimático (valor de referência em adultos de 200 a 480 U/L); e, a dosagem do Dímero D obtido do sangue pelo método Imunocromatográfico (valor de referência inferior a 500 ug/L).

EXAMES PROPOSTOS

ASPECTOS TÉCNICOS DO ECOCARDIOGRAMA

O ecocardiograma transtorácico bidimensional foi realizado à beira leito no aparelho Vivid S70 da GE (*GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway*), V203 com o transdutor 3Sc 1,3 – 4,0 MHz por um único examinador ecocardiografista com ampla experiência. O exame foi realizado com o participante posicionado em decúbito lateral esquerdo e todas as imagens e medidas adquiridas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (Tabela 1). (68,89) Foram adquiridas imagens de vídeo correspondentes a 3 ciclos cardíacos associados aos complexos QRS. Os volumes sistólico e diastólico finais foram calculados pelo método de Simpson modificado, com subsequente cálculo da fração de ejeção. A massa ventricular esquerda foi obtida usando uma abordagem bidimensional linear e indexada para a superfície corporal. (90)

A avaliação da deformação miocárdica foi realizada pelo *software* do aparelho GE Vivid S70. Imagens dinâmicas bidimensionais (3 ciclos) em duas, três e quatro câmaras, com frequência variando entre 50 e 80 frames/segundo, foram adquiridas para o cálculo do LVGLS. A abertura e o fechamento da valva aórtica foram identificados a partir do *Doppler* contínuo

da valva aórtica adquirido na janela apical de três câmaras. Os traçados endocárdico e epicárdico foram rastreados de modo automático e a aquisição foi realizada após a verificação e ajuste pelo examinador, nos casos necessários. Usando um modelo de 17 segmentos, o *software* calculou o *SGLVE* a partir da média ponderada do pico sistólico do *strain* longitudinal de cada um dos segmentos. Os participantes que apresentassem mais de um segmento com aquisição inadequada seriam excluídos do estudo.

O MW e suas variáveis foram calculados de forma não invasiva pelo ecocardiograma bidimensional, com imagens adquiridas pelo mesmo aparelho da GE Vivid S70. A pressão arterial sistólica dos participantes foi mensurada por um esfigmomanômetro imediatamente antes do exame (em decúbito dorsal) e utilizada como estimativa da pressão sistólica do ventrículo esquerdo. O *software* fez uma reconstrução não invasiva da curva de pressão do ventrículo esquerdo ajustada de acordo com a duração das fases de ejeção e de contração e relaxamento isovolumétricos, definidas a partir dos tempos de abertura e fechamento das valvas mitral e aórtica. (Figura 5) Dados do *strain* e da pressão do ventrículo esquerdo foram então sincronizados com os tempos dos eventos valvares e a pressão arterial sistólica. Foram gerados e analisados os seguintes dados: (65)

1. *Global Work índice* (GWI): Índice do trabalho miocárdico global.
2. *Global Constructive Work* (GCW): Índice do trabalho construtivo (contribui para a ejeção ventricular).
3. *Global Wasted Work* (GWW): Índice do trabalho desperdiçado (não contribui para a ejeção ventricular).
4. *Global Work Efficiency* (GWE): índice da eficiência do trabalho miocárdico.

Tabela 1. Parâmetros obtidos do ecocardiograma (Valores de Referência)

Morfofuncionais		
Massa VE (88-224g)	Massa indexada (49-115g/m ²)	Diâmetro diastólico VE (42 a 58mm)
TAPSE (>17mm)	Septo interventricular (6-9mm)	Diâmetro diastólico VD (10 a 26mm)
Parede posterior VE (7-9,3mm)	Volume do átrio esquerdo (ml)	Volume do átrio esquerdo indexado (ml/m ²)
Volume sistólico de VE (21-51ml)	Volume diastólico de VE (62-150ml)	Pressão sistólica da artéria pulmonar (<35 mmHg)
<i>Doppler</i>		
S'VD (>9,5cm/s)	Velocidade de regurgitação tricúspide (<2,8m/s)	
Função VE		
LVEF (52-72%)	SGLVE (>17 %)	GWI (1896 ± 308 mmHg)
GCW (2232 ± 331mmHg)	GWW (53–122 mmHg)	GWE (94-97%)
FE: fração de ejeção pelo método de Simpson; GCW: trabalho miocárdico construtivo; GWE: eficiência do trabalho miocárdico; GWI: Índice global do trabalho miocárdico; GWW: trabalho miocárdico desperdiçado; SGLVE: <i>strain</i> global longitudinal do VE; S'VD: velocidade de deslocamento do anel tricúspide (velocidade da onda S'); TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; VE: ventrículo esquerdo.		

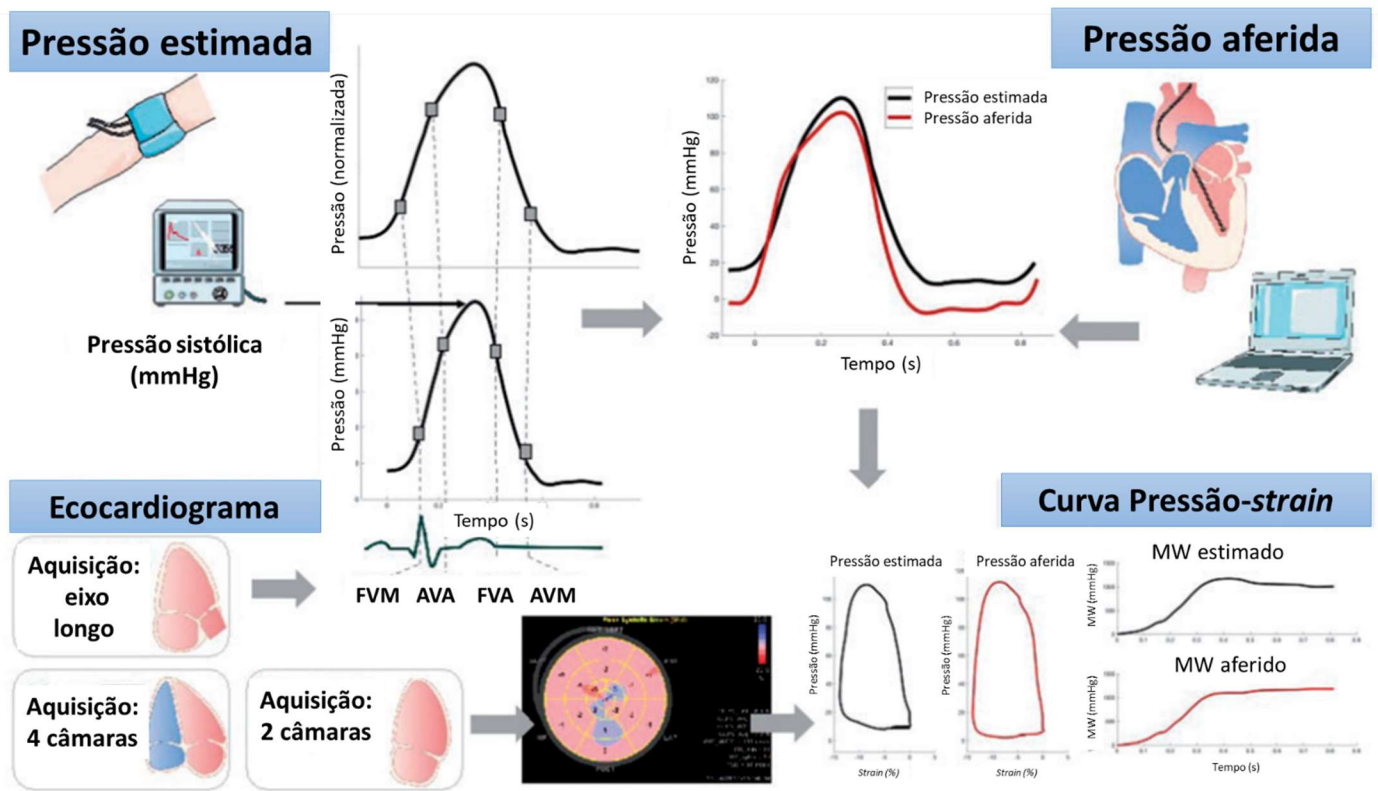


Figura 5. Ilustração do método de cálculo do trabalho miocárdico: a partir da combinação de dados da deformação miocárdica e da estimativa da curva da pressão do ventrículo esquerdo obtida por esfigmomanometria não invasiva. (AVA: abertura da valva aórtica; AVM: abertura da valva mitral; FVA: fechamento da válvula aórtica; FVM: fechamento da valva mitral; MW: trabalho miocárdico. Modificado de Hubert A et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018). (90)

ASPECTOS TÉCNICOS DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

A execução do TCPE foi realizada no aparelho Metasoft 3.9 (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). em esteira ergométrica (Centurion 300, Micromed). Acoplado ao sistema, um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações (CAM-14, GE Medical System Information Technologies Inc) e medida da saturação periférica de oxigênio (através do oxímetro NONIN Onyx®, Modelo 9500 – Nonin Medical INC., Plymouth-MN, USA).

Antes do teste de esforço, ainda na fase de repouso foi realizada uma espirometria para avaliação respiratória com a execução de pelo menos três manobras expiratórias forçadas, aceitáveis e reproduzíveis, de acordo com os critérios sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. (91) As seguintes variáveis foram obtidas, em valores absolutos e relativos: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação VEF_1/CVF . Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos e validados para a população brasileira. (92,93)

Logo após foi realizado um exame de esforço máximo, com uma taxa de incremento linear a cada minuto, selecionada de acordo com a avaliação clínica, com o objetivo de se atingir uma duração de exame de 8 a 12 minutos. Foi utilizado um protocolo de esteira que usa um aumento linear na

velocidade de caminhada juntamente com um aumento curvilíneo na inclinação da esteira para produzir um aumento linear na taxa de trabalho. (94–96) A coleta dos gases e do fluxo aéreo utilizou a máscara nasal de Hans Rudolph (Kansas City, MO – USA) sendo todo o ar exalado pela boca e nariz canalizado para o equipamento de análise de gás. O equipamento foi calibrado antes de cada teste, utilizando-se concentração conhecida de gás (O_2 e CO_2) e uma seringa de três litros foi usada para calibrar o fluxo.

Os testes foram realizados até o limite de tolerância ou o surgimento das seguintes manifestações: desenvolvimento de hipertensão arterial (pressão arterial sistólica acima de 240 mmHg e/ou diastólica acima de 120 mmHg), queda de 10 mmHg da PA sistólica, arritmia cardíaca previamente inexistente, alterações isquêmicas cardíacas agudas, tontura, síncope ou confusão mental, dor precordial, queda da saturação periférica de oxigênio abaixo de 80%, esgotamento da reserva ventilatória e/ou da reserva cronotrópica ou coeficiente respiratório maior que 1,15.

As seguintes variáveis respiratórias, metabólicas e cardiovasculares, em valores absolutos e relativos, foram obtidas, na fase pré-exercício (repouso), durante o teste e na fase de recuperação: consumo de oxigênio (VO_2), produção de gás carbônico (VCO_2), razão de trocas respiratórias ($RER = VO_2/VCO_2$), $PETCO_2$: pressão expiratória final do dióxido de carbono; ventilação minuto (Ve), volume corrente (Vt), volume de espaço

morto (V_d), frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), pulso de oxigênio (VO_2/FC), carga atingida, equivalentes ventilatórios (V_e/VCO_2 e V_e/VO_2). Essas variáveis foram gravadas a cada respiração. Os valores de referência utilizados para o VO_2 e os limiares ventilatórios foram de Hansen e Wasserman. (97)

O cálculo da ventilação voluntária máxima (VVM) para estimar a reserva ventilatória ($RVE = 1 - V_e \text{ pico} / VVM$ estimada) foi extrapolado dos valores do VEF_1 aferido na espirometria realizada imediatamente antes do esforço. A reserva cronotrópica (RCF) foi estimada com base na fórmula de Karvonen. (98) Para o cálculo do *Slope* de V_e versus VCO_2 (inclinação da relação da ventilação minuto e produção de dióxido de carbono) e da inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES: *oxygen uptake efficiency slope*) foram selecionados os pontos após 1 minuto do início do exercício até o 2º Limiar ventilatório (ou o fim do exercício naqueles que não atingiram o LL2). Os valores de referência usados para o cálculo do OUES% foram os derivados da fórmula de Hollemborg para o sexo masculino e feminino. (99)

O decaimento da frequência cardíaca na recuperação ($HR \text{ decay}$) foi obtido através do cálculo do *Slope* FC versus tempo de recuperação, onde os pontos selecionados vão do início da recuperação até o 3º minuto da recuperação. A recuperação da frequência cardíaca (HR_r) foi calculada pela

diferença entre frequência cardíaca máxima obtida no pico do exercício e taxa no primeiro e segundo minutos de recuperação. O $T_{1/2}$ é tempo na recuperação para que VO_2 caia à 50% do seu valor de pico; para o seu cálculo, foi somado o tempo em segundos na recuperação até que o valor máximo atingido do VO_2 no pico do exercício caísse à 50% de seu valor na recuperação. (100,101)

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana com quartis inferior e superior (intervalo de confiança de 95%) para variáveis c

ontínuas e como frequências e porcentagens para variáveis categóricas. Para verificar associações entre variáveis categóricas, foi realizado o teste qui-quadrado quando aplicável. No caso de variáveis numéricas, utilizou-se o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney para variáveis paramétricas e não paramétricas, respectivamente.

As correlações entre as variáveis foram avaliadas pelos testes de Pearson ou Spearman. Um valor de p inferior a 0,05 foi definido como estatisticamente significativo. Os testes estatísticos foram realizados utilizando o *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O tamanho da amostra não foi calculado, pois nenhum estudo na literatura realizou a mesma análise comparativa.

5. RESULTADOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Durante o período de coleta, 113 pacientes foram admitidos em unidade de terapia intensiva para tratamento da COVID-19. Destes, 87 estavam em ventilação mecânica invasiva. 45 vieram a óbito durante este período. Dos pacientes elegíveis para a pesquisa, 10 se recusaram a participar por medo de se expor a ambiente de clínica de múltiplas especialidades; 2 pacientes foram excluídos por incapacidade de realizar o teste cardiopulmonar de exercício; 1 paciente foi excluído após o diagnóstico de cardiopatia grave após o quadro infeccioso (LVEF 16%); 1 paciente foi excluído por impossibilidade da janela ecográfica que permitisse a avaliação, e, houve 2 pacientes que foram excluídos por não realizarem um dos exames (ecocardiograma ou o TCPE). (Figura 6)

Um total de 83 participantes participaram do estudo, destes, 52 indivíduos no grupo covid e 31 indivíduos no grupo controle. Os participantes do grupo covid foram avaliados em mediana de 83 dias após a alta hospitalar. Todos receberam assistência com fisioterapia em reabilitação cardiopulmonar após a alta hospitalar.

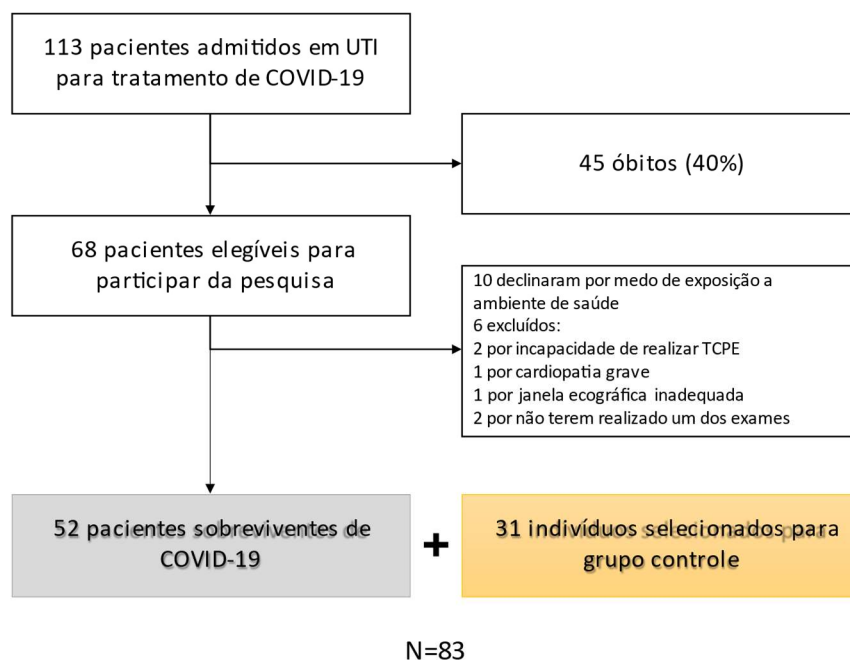


Figura 6. Fluxograma da Inclusão de pacientes. (UTI: Unidade de Terapia Intensiva; COVID-19: Infecção pelo coronavírus-19. TCPE: Teste cardiopulmonar de exercício).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

As características clínicas da população do estudo são mostradas na Tabela 2. Com relação ao gênero, a maioria dos pacientes ($n = 54$ [65%]) foram do sexo masculino, sendo 34 (65,4%) no grupo covid e 20 (64,5%) no grupo controle, $p = 0,936$. Com relação ao peso, houve um maior IMC no grupo covid em relação ao grupo controle (mediana de 29 Kg/m^2 no grupo covid e 26 Kg/m^2 no grupo controle – $p = 0,002$). Não foram observadas diferenças significativas em relação à idade e gênero entre os participantes. Com relação às comorbidades, a mais frequente tanto no grupo controle quanto covid foi a presença de hipertensão. Nenhum dos participantes usava mais de 2 classes de drogas como tratamento anti-hipertensivo. A pressão arterial no grupo covid foi maior que no grupo controle (Pressão sistólica com mediana de 141 mmHg no grupo covid e 126 mmHg no grupo controle – $p < 0,001$).

Tabela 2. Características clínicas dos participantes			
	Covid n = 52	Controle n = 31	Valor de p
Idade (anos)	47±8	46±10	0,748
Masculino, n (%)	34 (65,4)	20 (64,5)	0,936
Altura (cm)	170	170	0,844
Peso (kg)	84,3	76,3	0,017
Índice de massa corpórea (kg·m ⁻²)	29,2±4,3	26,2±3,4	0,002
Pressão sistólica (mmHg)	141±17	126±10	<0,001
Pressão diastólica (mmHg)	83±9	77±6	0,001
Comorbidades, n (%)			
- Arritmias	15 (28)	6 (19)	0,436
- Asma	4 (8)	0	0,292
- Diabetes	2 (4)	0	0,526
- Hipertensão	14 (27)	6 (19)	0,597

As características da internação do grupo covid são mostradas na Tabela 3. A maioria dos pacientes deram entrada na UTI com acometimento pulmonar maior que 50% na tomografia. Com relação ao perfil metabólico, os pacientes apresentaram baixo índice de oxigenação, elevados valores de PCR e DHL, moderados valores de Dímero D e baixo valor da troponina na admissão. A maioria necessitou de ventilação mecânica invasiva e o tempo

de internação hospitalar foi na maioria de 11 a 20 dias. Dentre os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva, tivemos um paciente que recebeu auxílio com circulação extracorpórea por membrana (*Extracorporeal Membrane Oxygenation – ECMO*), cujo tempo total de internação foi de 80 dias.

Tabela 3. Características da internação do grupo covid	
<i>Variável</i>	n (%)
Total	52 (100,0)
<i>Extensão máxima da pneumonia na TC de tórax</i>	
- < 25%	3 (5,8)
- 25% a 49%	24 (46,1)
- 50% a 74%	14 (26,9)
- ≥ 75%	11 (21,2)
<i>Exames laboratoriais</i>	
Relação PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	101,5 (81; 133,5)
Troponina I (pg/mL)	18 (9,08; 58,75)
DHL (U/L)	723,00 (452,5.; 1027)
Proteína C Reativa (mg/L)	128 (73,5; 153)
D-dímero (ug/L)	905 (315; 2550,5)
Linfócitos (células/mm ³)	1285 (841,5; 1561,7)
<i>Ventilação mecânica invasiva</i>	
Sim	31 (60)
Não	21 (40)
<i>Tempo de VM invasiva (dias)</i>	
Não necessitou	21 (40,4)
3 a 10	19 (36,5)
> 10	12 (23,1)
<i>Tempo de internamento (dias)</i>	
Até 10	15 (28,8)
11 a 20	19 (36,5)
> 20	18 (34,6)
DHL: lactato desidrogenase; Relação PaO ₂ /FiO ₂ : índice de oxigenação; TC: tomografia computadorizada; VM: ventilação mecânica.	

Ao fazer uma análise do grupo covid, dividindo os pacientes entre aqueles que receberam ventilação invasiva por entubação endotraqueal (IOT) ou não invasiva (Não-IOT), não encontramos diferença significativa em relação às características clínicas. Já em relação aos dados laboratoriais, encontramos diferença significativa em relação aos índices de DHL, Relação PaO_2/FiO_2 , níveis de troponina e de D-dímero na admissão hospitalar. Com relação aos achados em tomografia na admissão em UTI, o grupo IOT apresentou maior extensão de acometimento tomográfico que o grupo Não-IOT ($p = 0,004$). As características do grupo covid em relação à ventilação mecânica são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4. Características do grupo covid quanto à ventilação mecânica			
<i>Clínica</i>	IOT (n=31)	Não-IOT (n=21)	Valor de p
Idade (anos)	46±8	47±9	0,754
Altura (cm)	169±9	171±8	0,328
Peso (kg)	81±12	89±18	0,258
Índice de massa corpórea (kg·m ⁻²)	28±3	30±5	0,612
<i>Exames laboratoriais</i>			
Relação PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	99±39	162±76	<0,001
Troponina I (pg/mL)	146±350	9±12	<0,001
DHL (U/L)	938±424	519±223	0,001
Proteína C Reativa (mg/L)	125±69	113±47	0,438
D-dímero (ug/L)	1750±1372	865±1426	0,013
Linfócitos (células/mm ³)	1299±510	1338±640	0,810
<i>Extensão máxima da pneumonia na TC de tórax</i>			
-<25%	0	3	
- 25% a 49%	11	13	
- 50% a 74%	9	5	
- ≥ 75%	11	0	
DHL: dehidrogenase láctica; IOT: entubação orotraqueal; Relação PaO ₂ /FiO ₂ : índice de oxigenação.			

CARACTERÍSTICAS DO ECOCARDIOGRAMA

As características do ecocardiograma são mostradas na Tabela 5. Em relação aos parâmetros morfofuncionais, nenhum apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Quanto ao método *Doppler*, a velocidade de regurgitação tricúspide apresentou diferença entre os grupos (VRT com mediana de $2,2 \pm 0,3$ m/s no grupo covid e $2,0 \pm 0,3$ m/s no grupo controle – $p = 0,011$). Já em relação aos parâmetros funcionais de VE, houve diferença significativa em relação à fração de ejeção de VE (LVEF com mediana de $62 \pm 7\%$ no grupo covid e $66 \pm 6\%$ no grupo controle – $p = 0,007$), ao SGLVE (mediana de $-18,7 \pm 2,6\%$ no grupo covid e $-20,4 \pm 1,4\%$ no grupo controle – $p = 0,001$), ao trabalho miocárdio desperdiçado (GWW com mediana de 152 ± 81 mmHg no grupo covid e 101 ± 54 mmHg no grupo controle – $p = 0,003$) e na eficiência do trabalho miocárdico (GWE com mediana de $93 \pm 3\%$ no grupo covid e $95 \pm 2\%$ no grupo controle – $p = 0,002$). (Figuras 7-13)

Tabela 5. Características do ecocardiograma			
	Covid (n=52)	Controle (n=31)	Valor de p
Diâmetro sistólico do VE (mm)	26,5±8,7	25,5±7,5	0,611
Massa indexada do VE (g/m ²)	75,0±18,1	72,4±18,0	0,529
Volume indexado do AE (mL/m ²)	24,6±6,4	24,6±6,4	0,237
E/e'	6,8±1,2	6,7±1,5	0,838
Onda S anular tricúspide (cm/s)	13,4±2,1	13,3±1,8	0,934
TAPSE (mm)	21,5±3,3	22,8±3,3	0,098
PSAP (mmHg)	22,1±4,9	21,7±5,5	0,784
VRT (m/s)	2,2±0,3	2,0±0,3	0,011
LVEF (%)	62±7	66±6	0,007
SGLVE (%)	-18,7±2,6	-20,4±1,4	0,001
GWl (mmHg)	2308±464	2253±358	0,571
GCW (mmHg)	2515±458	2442±315	0,440
GWw (mmHg)	152±81	101±54	0,003
GWE (%)	93±3	95±2	0,002
AE: átrio esquerdo; E/e': relação entre o pico da onda E mitral e tecidual; GCW: trabalho construtivo; GWE eficiência do trabalho miocárdico; GWl: índice global do trabalho miocárdico; GWw: trabalho desperdiçado; LVEF: fração de ejeção do ventrículo esquerdo por Simpson; PASP: pressão sistólica da artéria pulmonar; SGLVE: <i>strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; VE: ventrículo esquerdo; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide.			

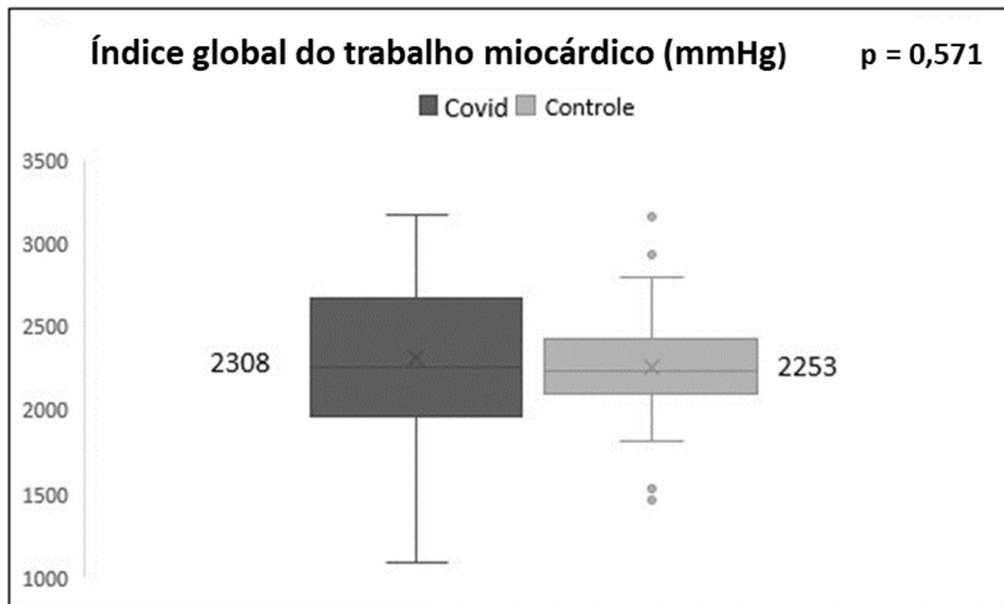


Figura 7. Comparativo do Índice global do trabalho miocárdico (GWI) entre os grupos. Em destaque a mediana de cada grupo calculada pelo teste de Mann-Whitney. $p = 0,571$. Valores de referência para GWI: 1896 ± 308 mmHg.

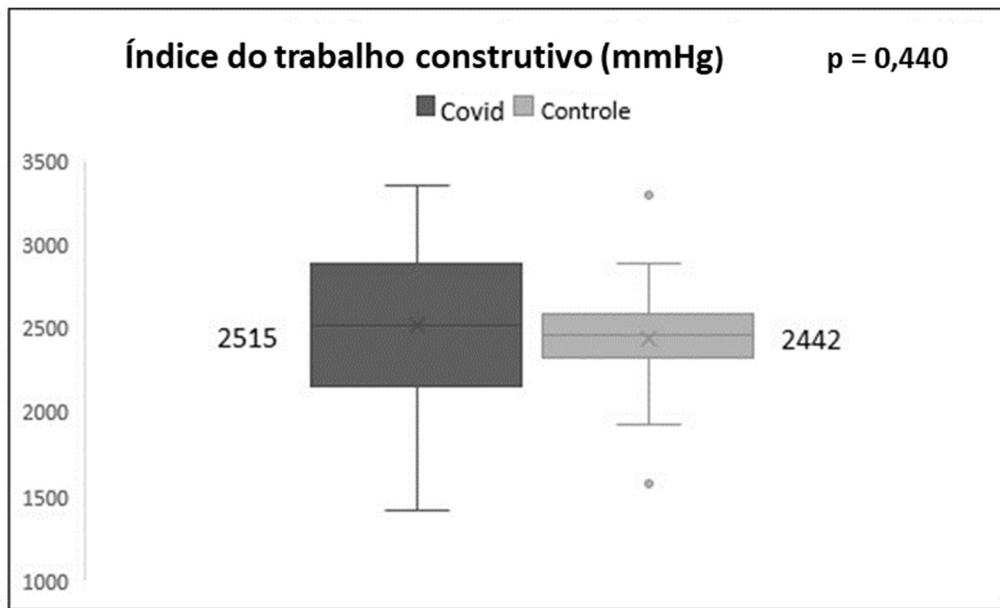


Figura 8. Comparativo do trabalho miocárdico construtivo (GCW) entre os grupos. Em destaque a mediana de cada grupo calculada pelo teste pelo teste de Mann-Whitney. $p = 0,440$. Valores de referência para GCW: $2232 \pm 331\text{mmHg}$.

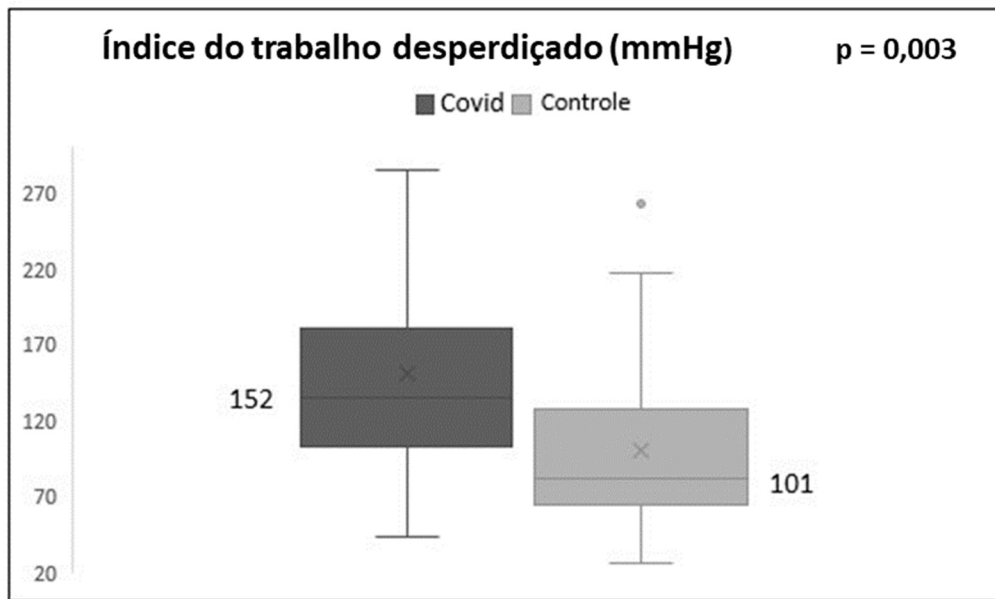


Figura 9. Comparativo do trabalho miocárdico desperdiçado (GWW) entre os grupos. Em destaque a mediana de cada grupo calculada pelo teste de Mann-Whitney. $p = 0,003$. Valores de referência para GWW: 53-122 mmHg.

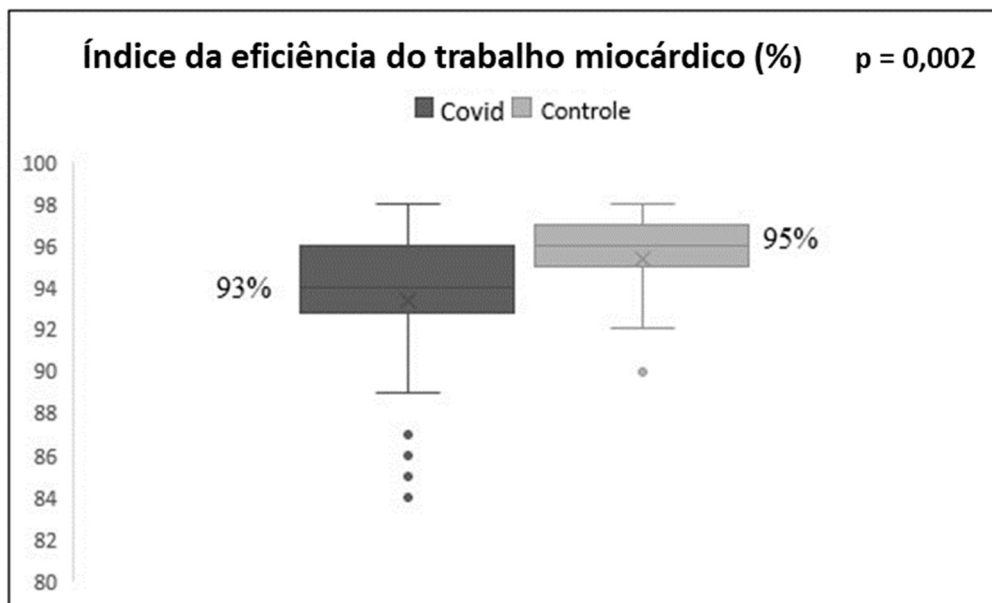


Figura 10. Comparativo da eficiência do trabalho miocárdico (GWE) entre os grupos. Em destaque a mediana de cada grupo calculada pelo teste Mann-Whitney. $p = 0,002$. Valor de referência para GWE: 94-97%.

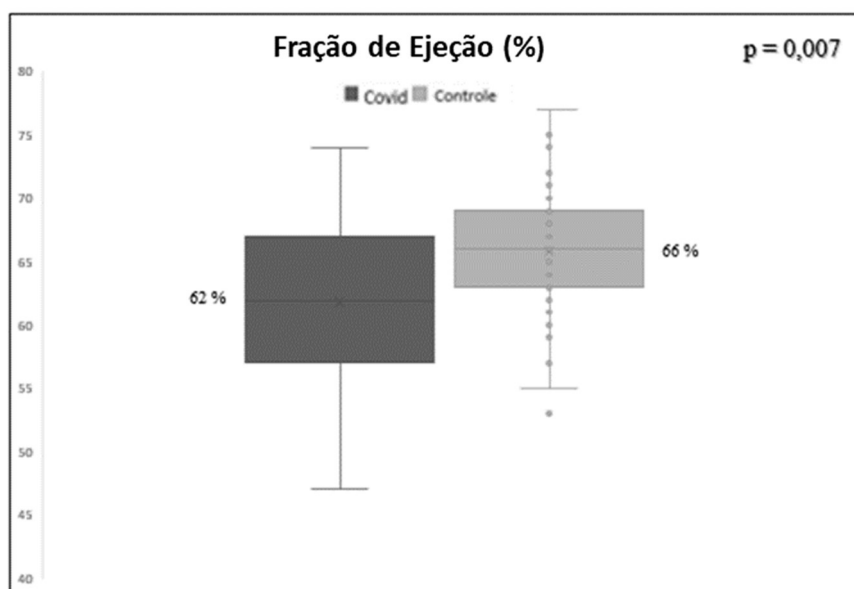


Figura 11. Comparativo da fração de ejeção por Simpson entre os grupos. Em destaque a mediana de cada grupo calculada pelo teste Mann-Whitney. $p = 0,007$. Valores de referência: 52-72%.

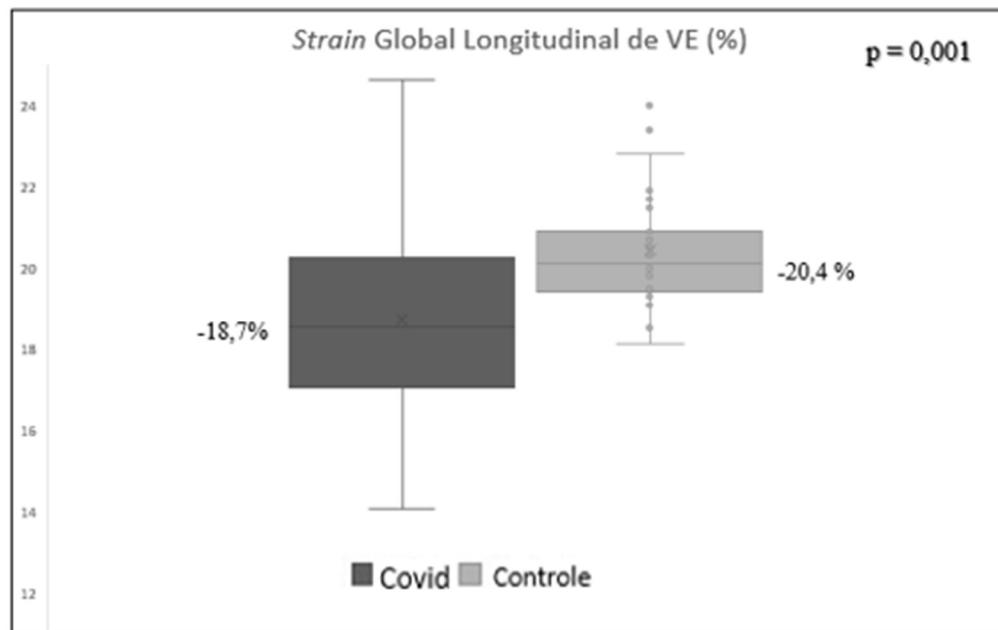


Figura 12. Comparativo do *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo entre os grupos. Em destaque a mediana de cada grupo calculada pelo teste Mann-Whitney. $p = 0,001$. Valor de referência: $<-17\%$.

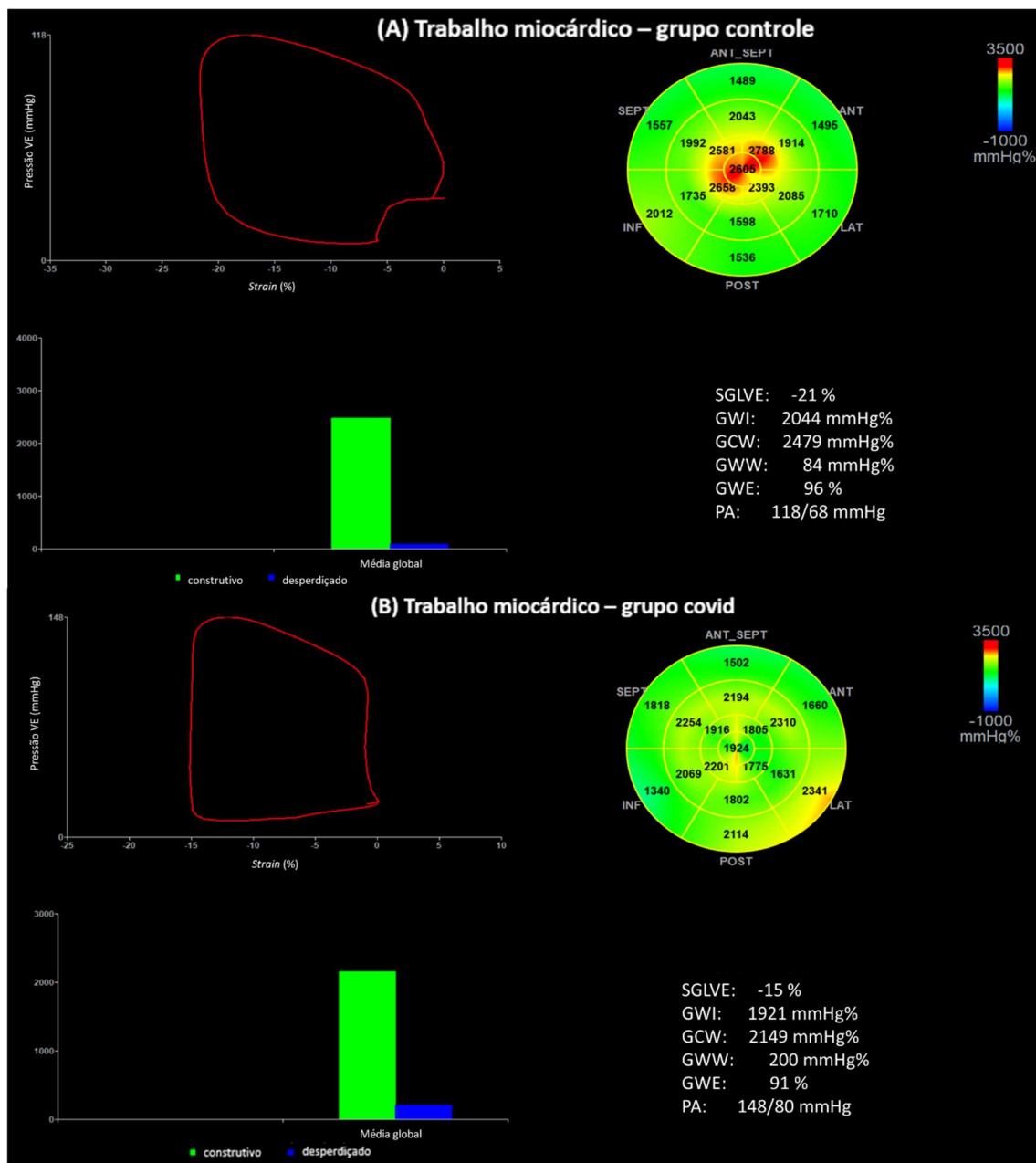


Figura 13. Mapeamento bull's-eye do índice de trabalho miocárdico. (A) Paciente representativo do grupo controle com *strain* e trabalho miocárdico normais; (B) Paciente representativo do grupo COVID-19 com redução do *strain* e do trabalho miocárdico. (GCW: trabalho construtivo; GWE eficiência do trabalho miocárdico; GWI: índice global do trabalho miocárdico; GWW: trabalho desperdiçado; PA: pressão arterial; SGLVE: *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo).

CARACTERÍSTICAS DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

As características do teste cardiopulmonar de exercício são mostradas na Tabela 6. Com relação aos achados da espirometria em repouso, a maioria dos participantes apresentavam valores normais ($n = 24$ no grupo covid e $n = 17$ no grupo controle); porém, chama atenção um elevado número de alterações espirométricas no grupo covid ($n = 10$ [19,6%] com padrão obstrutivo, $n = 9$ [17,6%] com redução do VEF_1 e da CVF, $n = 6$ [11,8%] com redução isolada da CVF e $n = 2$ [3,9%] com padrão restritivo). Destes, apenas 1 participante do grupo covid apresentava doença pulmonar sabidamente conhecida (Asma).

Tabela 6. Características do teste cardiopulmonar de exercício			
	COVID-19 (n=52)	Control (n=31)	p value
VO ₂ (mL/min/kg)	24,4±5,4	33,4±8,8	<0,001
VO ₂ (% pred.)	92±20	112±21	<0,001
Carga (watts)	227±61	242±81	<0,001
RER	1,12±0,09	1,18±0,09	0,01
FC (bpm)	160±14	176±11	<0,001
VO ₂ /HR (mL/beat·min)	13,2 ± 4,1	14,6±4,2	0,151
VO ₂ /HR (% pred.)	96±21	104±23	0,103
Ve (L/min)	84,6±22,6	104,9±27,0	<0,001
Reserva ventilatória (%)	29±13	20±13	0,014
Reserva cronotrópica (%)	8±7	3±4	<0,001
Vd/Vt pico	0,14±0,10	0,10±0,04	0,001
Vd/Vt repouso	0,20±0,10	0,20±0,10	0,728
PETCO ₂ repouso (mmHg)	31,7±3,9	32,8±3,6	0,229
PETCO ₂ LL1 (mmHg)	38,7±4,5	36,7±7,2	0,123
Ve/VCO ₂ repouso	39,0±6,7	37,7±5,9	0,253
Ve/VCO ₂ LL1	31,3±4,3	29,9±3,5	0,128
Slope Ve/VCO ₂	33,1±5,9	33,5±5,1	0,794
OUES (L/min)	2,3±0,7	2,5±0,7	0,147
OUES% (% pred.)	89±16	102±22	0,002
T _{1/2} (s)	120±32	97±27	0,002
HRr no 1 min (bpm)	-20±10	-23±15	0,265
HRr no 2 min (bpm)	-36±11	-43±13	0,010
CVF (% pred.)	88±17	102±12	0,001
VEF ₁ (% pred.)	87±18	95±15	0,091
REL (% pred.)	100±13	95±18	0,169
CVF: capacidade vital forçada; FC: frequência cardíaca máxima atingida; HRr: redução da frequência cardíaca no 1º e 2º minutos da recuperação do esforço; LL1: 1º limiar ventilatório; OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; PETCO ₂ : pressão expiratória final do dióxido de carbono; REL: razão do VEF ₁ /CVF; RER: razão de trocas respiratórias (VO ₂ /VCO ₂) no pico do esforço; Slope Ve/VCO ₂ : inclinação da relação da ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; T _{1/2} :			

tempo na recuperação para que VO_2 caia à 50% do seu valor de pico. Vd/Vt : razão do volume estimado do espaço morto pelo volume corrente no pico do esforço; Ve : ventilação minuto no pico do esforço; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro; VeVCO_2 : relação da ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; VO_2 : consumo de oxigênio no pico do esforço.

Com relação aos valores atingidos no pico do esforço, houve diferença significativa em relação aos valores do consumo de oxigênio (VO_2 mediana de $24,4 \pm 5,4$ mL/Kg/min no grupo covid e $33,4 \pm 8,8$ mL/Kg/min no grupo controle – $p < 0,001$. Figura 14), da carga atingida (mediana de 227 ± 61 watts no grupo covid e 242 ± 81 watts no grupo controle – $p < 0,001$), da razão de trocas respiratórias (RER com mediana de $1,12 \pm 0,09$ no grupo covid $1,18 \pm 0,09$ no grupo controle – $p = 0,01$), da frequência cardíaca (FC com mediana de 160 ± 14 bpm no grupo covid e 176 ± 11 bpm no grupo controle – $p < 0,001$), da ventilação (Ve com mediana de $84,6 \pm 22,6$ L/min no grupo covid e $104,9 \pm 27$ L/min no grupo controle – $p < 0,001$). Ainda em consideração ao pico do esforço, houve diferença significativa nas reservas ventilatórias (mediana de $29 \pm 13\%$ no grupo covid e $20 \pm 13\%$ no grupo controle – $p = 0,014$) e cronotrópicas entre os grupos (mediana de $8 \pm 7\%$ no grupo covid e $3 \pm 4\%$ no grupo controle – $p < 0,001$).

Houve ainda uma diferença significativa em relação à queda da saturação de oxigênio acima de 4% em 14 participantes (27,5%) do grupo covid; sem casos no grupo controle ($p = 0,002$). Embora não tenha

apresentado diferença estatística nos valores de pulso de oxigênio, a morfologia da curva (comportamento dinâmico) foi alterada de forma significativa com achado de platô precoce de pulso em 14 participantes (27,5%) do grupo covid, sem nenhum caso no grupo controle ($p = 0,002$). Apesar de não haver diferença significativa em repouso, o V_d/V_t de pico apresentou uma mediana de $0,14 \pm 0,10$ no grupo covid e $0,10 \pm 0,04$ no grupo controle – $p = 0,001$.

Com relação à cinética de oxigênio, houve diferença significativa em relação aos valores da inclinação da eficiência do consumo de oxigênio no esforço (OUES em % do predito com mediana de $89 \pm 16\%$ no grupo covid e $102 \pm 22\%$ no grupo controle – $p = 0,002$) e, da queda do $\dot{V}O_2$ na recuperação ($T_{1/2}$ com mediana de $120 \pm 32s$ no grupo covid e $97 \pm 27s$ no grupo controle – $p = 0,002$. Figura 15). Ainda na recuperação, houve diferença significativa na queda da frequência cardíaca ao segundo minuto da recuperação (HRr no 2º min com mediana de $-36 \pm 11bpm$ no grupo covid e $-43 \pm 13bpm$ no grupo controle – $p = 0,010$).

Houve diferença em relação à presença de limitação ao esforço (Figura 16. $p = 0,002$): embora a maioria dos participantes não apresentassem nenhuma limitação (20 [36,5%] no grupo covid e 25 [80%] no grupo controle), houve maior limitação ventilatória no grupo covid ($n = 18$ [34,6%]) que no grupo controle ($n = 3$ [10%]), bem como maior limitação

periférica no grupo covid (n = 11 [21,15%]) que no grupo controle (n = 3 [10%]). A presença de limitação cardiocirculatória central foi identificada apenas em 3 participantes do grupo covid (6%), e em nenhum caso do grupo controle.

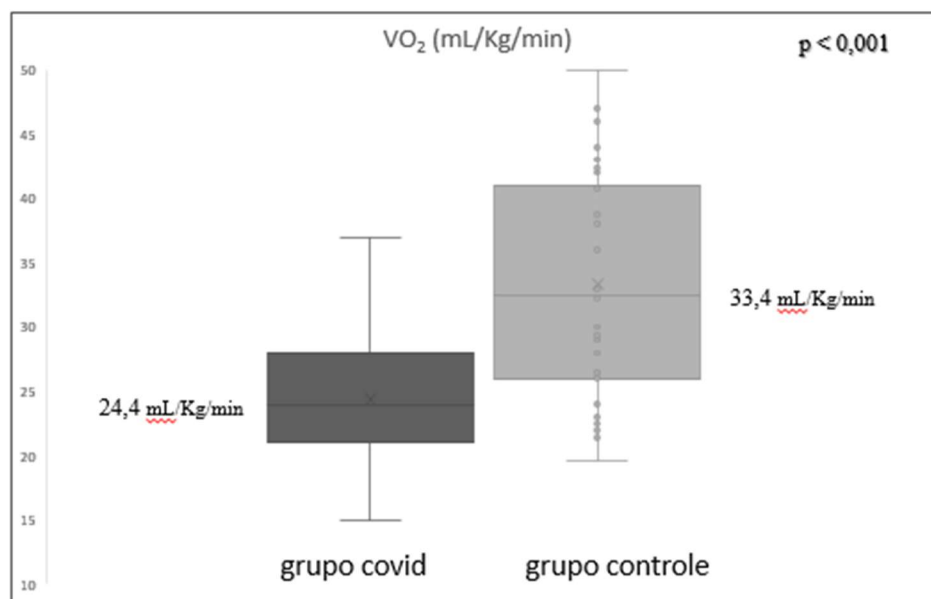


Figura 14. Comparativo do consumo de oxigênio entre os grupos. Em destaque a mediana de cada grupo calculada pelo teste Mann-Whitney, $p < 0,001$. (VO_2 : consumo de oxigênio).

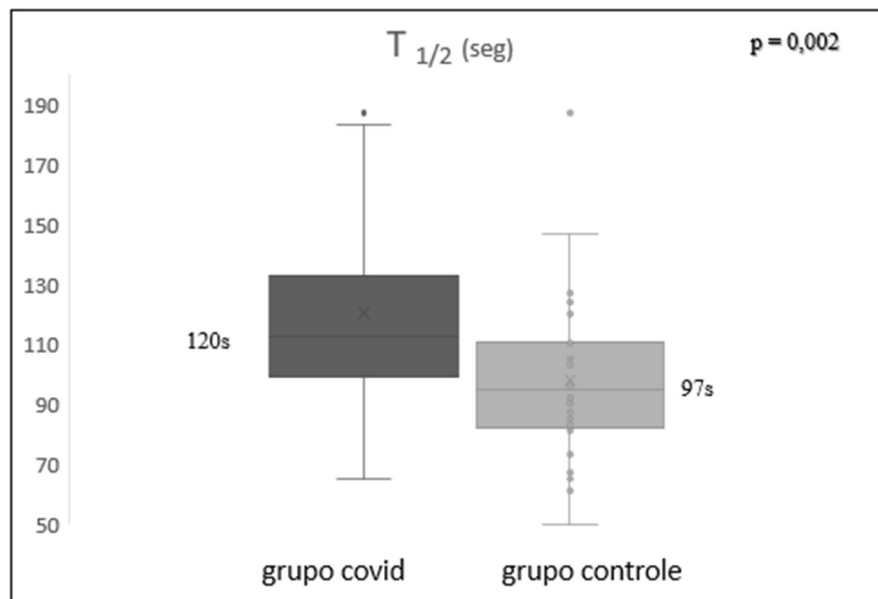


Figura 15. Comparativo do $T_{1/2}$ entre os grupos. Em destaque a mediana de cada grupo calculada pelo teste de Mann-Whitney, $p = 0,002$. ($T_{1/2}$: tempo na recuperação para que VO_2 caia à 50% do seu valor de pico).

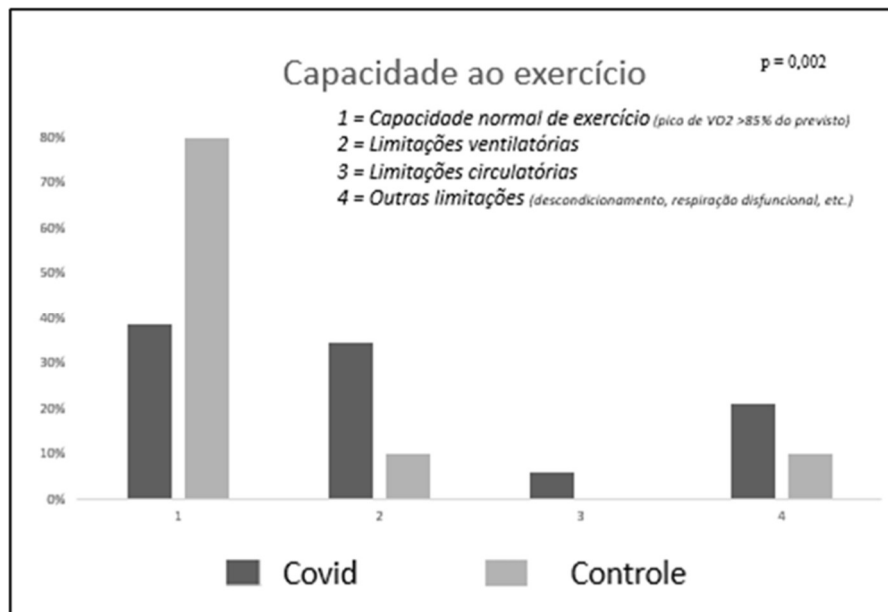


Figura 16. Comparativo entre os grupos em relação a presença de limitação ao esforço no teste cardiopulmonar. $p = 0,002$ pelo teste exato de Fisher.

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DO ECOCARDIOGRAMA E O TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

Na tabela 7 apresentamos a correlação entre os dados do ecocardiograma e TCPE dos participantes do grupo covid. Houve associação entre o aumento do trabalho miocárdico desperdiçado (GWW) e a redução do VO_2 de pico em % do predito ($-0,314 - p = 0,028$) e entre o aumento do GWW e a redução do decaimento da frequência cardíaca na recuperação (*HR decay*) ($0,344 - p = 0,015$). Houve ainda correlação entre o aumento da eficiência do trabalho miocárdico (GWE) e o aumento do VO_2 de pico em % do predito ($0,308 - p = 0,031$). Nenhum dos outros parâmetros do ecocardiograma apresentou correlação significativa com os dados do TCPE no grupo covid.

Tabela 7. Correlação de Spearman e Pearson: ecocardiograma e TCPE no grupo covid					
<i>TCPE</i>					
<i>Ecocardiograma</i>	VO ₂ (mL/Kg/min)(1)	VO ₂ (% pred.) (1)	OUES (% pred.) (1)	T _{1/2} (s) (2)	HR decay (s) (2)
GWl (mmHg) (1)	-0,077 (0,598)	0,087 (0,554)	0,084 (0,566)	0,010 (0,946)	-0,032 (0,829)
GCW (mmHg) (1)	-0,076 (0,601)	0,051 (0,730)	0,067 (0,646)	-0,011 (0,943)	-0,044 (0,766)
GWw (mmHg) (2)	-0,253 (0,079)	-0,314 (0,028) *	-0,125 (0,391)	0,245 (0,090)	0,344 (0,015) *
GWE (%) (2)	0,168 (0,250)	0,308 (0,031) *	0,133 (0,364)	-0,159 (0,276)	-0,273 (0,057)
LVEF (%) (1)	-0,256 (0,072)	-0,082 (0,570)	-0,137 (0,343)	0,277 (0,052)	-0,018 (0,904)
SGLVE (%) (1)	0,000 (1,000)	0,201 (0,166)	0,034 (0,819)	-0,052 (0,722)	-0,235 (0,103)
(*) Valor de p estatisticamente diferente de zero (1) Correlação de Pearson. (2) Correlação de Spearman					
GCW: trabalho construtivo; GWE: eficiência do trabalho miocárdico; GWl: índice global do trabalho miocárdico; GWw: trabalho desperdiçado; HR decay: decaimento da frequência cardíaca na recuperação do esforço; LVEF: fração de ejeção pelo método de Simpson; LVGLS: <i>strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo; OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; T ½: tempo na recuperação para que VO ₂ caia à 50% do seu valor de pico; VO ₂ : consumo de oxigênio no pico do esforço.					

Na tabela 8 apresentamos a correlação entre os dados do ecocardiograma e TCPE dos participantes do grupo controle. Houve associação fraca entre o aumento do índice do trabalho miocárdico (GWI) e o aumento do OUES em % do predito ($0,367 - p = 0,042$). Nenhum dos outros parâmetros do ecocardiograma apresentou correlação significativa com os dados do TCPE no grupo controle.

Tabela 8. Correlação de Spearman e Pearson: ecocardiograma e TCPE no grupo controle

<i>TCPE</i>					
<i>Ecocardiograma</i>	VO ₂ (mL/Kg/min)(1)	VO ₂ (% pred.) (1)	OUES (% pred.) (1)	T _{1/2} (s) (2)	HR decay (s) (2)
GWI (mmHg) (1)	-0,046 (0,804)	0,323 (0,076)	0,367 (0,042) *	0,245 (0,192)	0,174 (0,357)
GCW (mmHg) (1)	-0,338 (0,063)	0,093 (0,620)	0,112 (0,548)	0,323 (0,081)	-0,015 (0,936)
GWW (mmHg) (2)	-0,266 (0,147)	-0,316 (0,083)	-0,082 (0,663)	0,338 (0,068)	0,039 (0,836)
GWE (%) (2)	0,075 (0,688)	0,212 (0,251)	-0,044 (0,816)	-0,284 (0,129)	-0,137 (0,470)
LVEF (%) (1)	-0,287 (0,117)	0,086 (0,644)	-0,090 (0,631)	0,214 (0,256)	-0,113 (0,553)
SGLVE (%) (1)	-0,219 (0,236)	-0,040 (0,831)	0,075 (0,688)	0,338 (0,068)	0,021 (0,913)

(*) Valor de *p* estatisticamente diferente de zero

(1) Correlação de Pearson.

(2) Correlação de Spearman

GCW: trabalho construtivo; GWE: eficiência do trabalho miocárdico; GWI: índice global do trabalho miocárdico; GWW: trabalho desperdiçado; HR decay: decaimento da frequência cardíaca na recuperação do esforço; LVEF: fração de ejeção pelo método de Simpson; LVGLS: *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo; OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; T ½: tempo na recuperação para que VO₂ caia à 50% do seu valor de pico; VO₂: consumo de oxigênio no pico do esforço.

Na tabela 9 apresentamos a correlação entre os dados do ecocardiograma e TCPE de todos os participantes. Houve associação entre o aumento do GWW e a redução do VO_2 de pico tanto em valor absoluto em mL/kg/min ($-0,372 - p = 0,001$) quanto em % do predito ($-0,366 - p = 0,001$). Houve ainda associação entre o aumento do GWW e o aumento do $T \frac{1}{2}$ ($0,397 - p < 0,001$), bem como a redução do *HR decay* ($0,330 - p = 0,003$). Em relação ao GWE, houve associação entre seu aumento e o aumento do VO_2 de pico tanto em valor absoluto em mL/kg/min ($0,290 - p = 0,009$) quanto em % do predito ($0,360 - p = 0,001$). Houve ainda associação entre o aumento do GWE e a redução do $T \frac{1}{2}$ ($-0,334 - p = 0,003$), bem como o aumento do *HR decay* ($-0,322 - p = 0,004$). Com relação ao SGLVE houve uma associação entre o seu aumento e o aumento do VO_2 de pico em % do predito ($0,270 - p = 0,015$); bem como o aumento do *HR decay* ($-0,296 - p = 0,008$). Nenhum dos outros parâmetros do ecocardiograma apresentou correlação significativa com os dados do TCPE quando avaliado um grupo com todos os participantes.

Tabela 9. Correlação de Spearman e Pearson: ecocardiograma e TCPE no grupo total (covid + controle)

<i>TCPE</i>					
<i>Ecocardiograma</i>	VO ₂ (mL/Kg/min)(1)	VO ₂ (% pred.) (1)	OUES (% pred.) (1)	T _{1/2} (s) (2)	HR decay (s) (2)
GWl (mmHg) (1)	-0,081 (0,477)	0,123 (0,278)	0,158 (0,162)	0,123 (0,281)	0,033 (0,771)
GCW (mmHg) (1)	-0,161 (0,154)	0,022 (0,847)	0,049 (0,668)	0,139 (0,221)	-0,044 (0,703)
GWw (mmHg) (2)	-0,372 (0,001) *	-0,366 (0,001) *	-0,187 (0,096)	0,397 (< 0,001) *	0,330 (0,003) *
GWE (%) (2)	0,290 (0,009) *	0,360 (0,001) *	0,182 (0,107)	-0,334 (0,003) *	-0,322 (0,004) *
LVEF (%) (1)	-0,088 (0,437)	0,107 (0,341)	-0,004 (0,971)	0,115 (0,310)	-0,135 (0,234)
SGLVE (%) (1)	0,174 (0,124)	0,270 (0,015) *	0,156 (0,166)	-0,104 (0,363)	-0,296 (0,008) *

(*) Valor de *p* estatisticamente diferente de zero

(1) Correlação de Pearson.

(2) Correlação de Spearman

GCW: trabalho construtivo; GWE: eficiência do trabalho miocárdico; GWl: índice global do trabalho miocárdico; GWw: trabalho desperdiçado; HR decay: decaimento da frequência cardíaca na recuperação do esforço; LVEF: fração de ejeção pelo método de Simpson; LVGLS: *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo; OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; T ½: tempo na recuperação para que VO₂ caia à 50% do seu valor de pico; VO₂: consumo de oxigênio no pico do esforço.

Dado que houve uma associação positiva entre o aumento da eficiência do trabalho miocárdico e o consumo de oxigênio com significância estatística considerando o grupo geral e o grupo covid, realizamos uma análise de regressão logística, utilizando a COVID-19 como variável dependente (presença ou ausência); e identificamos o IMC, o GWW e a LVEF como fatores independentes associados ao baixo desempenho no esforço de pacientes recuperados da forma grave da COVID-19. Os resultados são apresentados na tabela 10.

Tabela 10. Modelo de análise logística utilizando presença de COVID-19 como variável dependente.

	<i>Univariada</i>			<i>Multivariada</i>		
	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>Valor de p</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>Valor de p</i>
Idade (aumento por ano)	1.01	0.96-1.06	0.744			
IMC (aumento por kg/m ²)	1.24	1.07-1.43	0.004	1.31	1.08-1.58	0.006
Sexo masculino (ausente)	0.96	0.38-2.44	0.936			
Hipertensão (ausente)	0.65	0.22-1.92	0.437			
GWI (por aumento de mmHg)	1.00	0.99-1.00	0.566			
GCW (por aumento de mmHg)	1.00	0.99-1.00	0.436			
GWW (por aumento de mmHg)	1.01	1.00-1.02	0.005	1.01	1.00-1.03	0.041
LVEF (por% de aumento)	0.90	0.83-0.97	0.010	0.82	0.72-0.94	0.003
VO ₂ (mL/min/kg)	0.84	0.77-0.91	<0.001	0.72	0.12-4.40	0.727
Ve (por aumento de L/min)	0.97	0.95-0.99	0.001	0.95	0.90-1.00	0.079
OUES (aumento por unidade)	0.61	0.31-1.19	0.148			

GCW: trabalho construtivo; GWE: eficiência do trabalho miocárdico; GWI: índice global do trabalho miocárdico; GWW: trabalho desperdiçado; IMC: índice de massa corpóreo; LVEF: fração de ejeção pelo método de Simpson; OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; Ve: ventilação minuto no pico do esforço; VO₂: consumo de oxigênio no pico do esforço.

Ao explorarmos a relação entre a eficiência do trabalho miocárdico e o pulso de oxigênio, verificou-se uma associação com significância estatística entre a elevação do pulso (% do predito) e a elevação do GWE. (Figura 17. Coeficiente de relação de Spearman=0,240. $p = 0.033$).

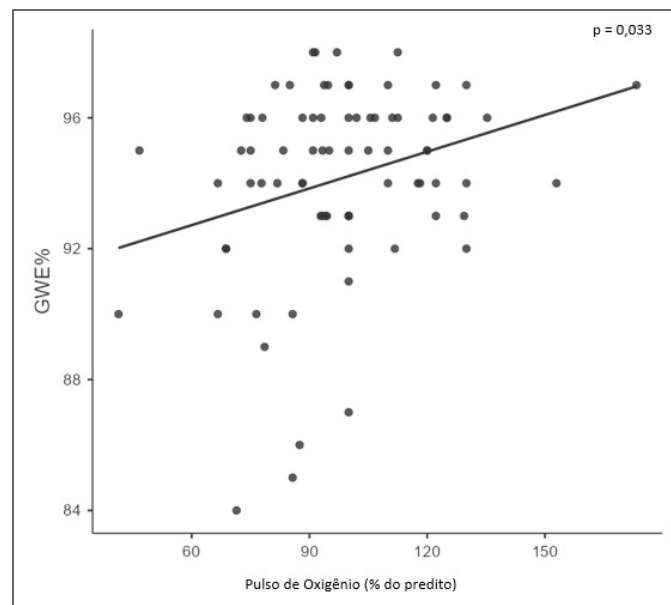


Figura 17. Relação entre a eficiência do trabalho miocárdico e o pulso de oxigênio (% do predito). Coeficiente de relação de Spearman = 0,240. $p = 0.033$. (GWE = índice de eficiência do trabalho miocárdico).

Na Figura 18 apresentamos as principais correlações entre os dados do ecocardiograma e os resultados do TECP. Houve associação entre maior GWW e os seguintes resultados do TECP: déficit no VO_2 pico do previsto ($r=-0,36$; $p=0,001$), redução na ventilação minuto ($r=-0,30$; $p=0,008$), déficit no VO_2/FC do previsto ($r=-0,32$; $p=0,004$) e FCR aos 2 min ($r=-0,28$; $p=0,012$). Houve também correlação entre aumento do GWE e aumento do VO_2 pico em % do previsto ($r=0,31$; $p=0,004$). Nenhuma das demais variáveis ecocardiográficas apresentou correlação significativa com os dados do TCPE.

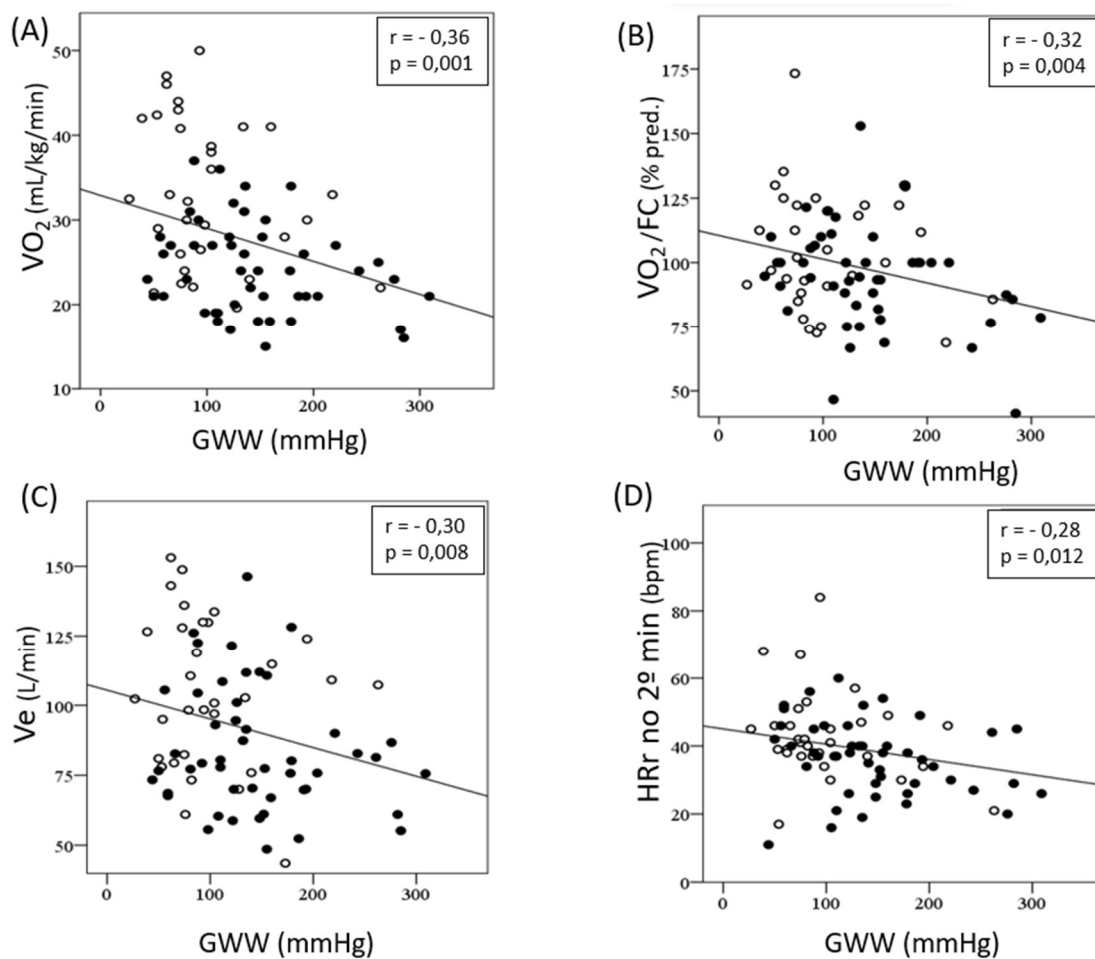


Figura 18. Correlações entre dados do ecocardiograma e do TCPE. (GWW: trabalho miocárdico desperdiçado; HRr: queda da frequência cardíaca na recuperação; Ve : ventilação minuto; VO_2 : consumo de oxigênio; VO_2/FC : relação entre consumo de oxigênio e frequência cardíaca – pulso de oxigênio).

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DO ECOCARDIOGRAMA E OS DADOS DA INTERNAÇÃO DO GRUPO COVID

Considerando as condições clínicas durante a internação do grupo covid, avaliamos se alguns fatores interferiram no desfecho de redução do trabalho miocárdico. Foi escolhido o item eficiência de trabalho miocárdico (GWE) por sua alteração com significância estatística em comparação com os níveis do grupo controle.

Quando avaliado o parâmetro extensão de acometimento pulmonar em tomografia computadorizada, classificado como: 25-49%; 50-74% e igual ou maior que 75%, percebe-se que não houve influência da extensão da doença pulmonar nos resultados de eficiência miocárdica, com medianas semelhantes entre os grupos (figura 19; $p=0,437$).

Ao avaliar se a duração de dias de ventilação mecânica também impactou no GWE, percebemos uma redução na eficiência à medida que se aumentava os dias de uso de ventilação mecânica dos pacientes, porém sem significância estatística e com baixo valor de coeficiente de relação (figura 20 - Coeficiente de relação de Spearman= 0,030. $p = 0.843$).

Foi avaliado se a baixa contagem de linfócitos na admissão do paciente na UTI (marcador de gravidade clínico) se correlacionou com a redução do GWE. Tal hipótese foi refutada quando avaliado através do Coeficiente de relação de Spearman. (figura 21. Coeficiente de relação = 0,137. $p=0.405$).

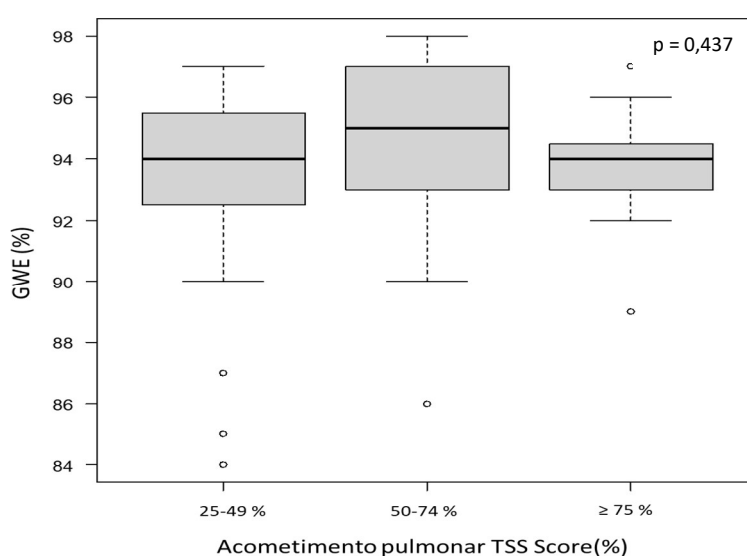


Figura 19. Eficiência do trabalho miocárdico de acordo com o grau do acometimento pulmonar em tomografia de tórax avaliada pelo método de Kruskal-Wallis. Medianas: 25-49%= 94%; 50-74%= 95%; $\geq 75\%$ = 94%. $p=0,437$. (GWE: Eficiência do Trabalho miocárdico. TSS Score: Categoria radiológica de acometimento pulmonar).

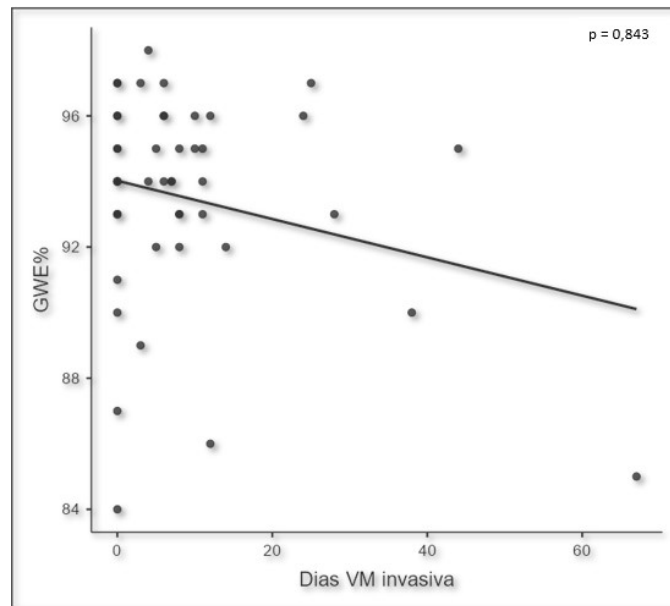


Figura 20. Relação entre os valores de eficiência do trabalho miocárdico e dias de uso de ventilação mecânica invasiva. Coeficiente de relação de Spearman= 0,030. $p = 0.843$. (GWE: Eficiência do Trabalho miocárdico; VM: ventilação mecânica)

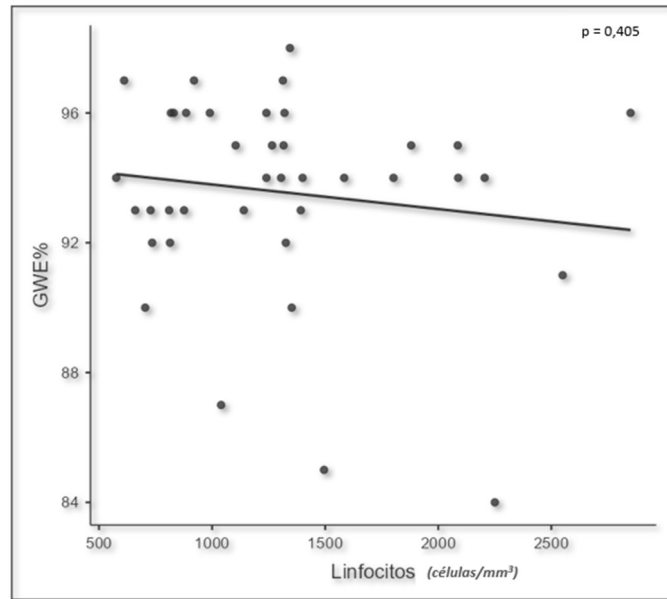


Figura 21. Relação entre a eficiência do trabalho miocárdico e a contagem de linfócitos na admissão do paciente. Coeficiente de relação de Spearman= 0,137. $p = 0.405$. (GWE: Eficiência do Trabalho miocárdico).

6. DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar a mecânica cardíaca por meio do trabalho miocárdico e estabelecer correlações com o TCPE em pacientes que se recuperaram da COVID-19 grave, com internação em terapia intensiva. Os principais achados deste estudo revelaram que a maioria dos pacientes apresentava baixos SGLVE e GWE, acompanhados de alto GWW. Eles demonstraram menor capacidade de exercício, conforme evidenciado pelo menor pico de VO_2 , carga atingida e OUES% do que os controles pareados por idade e sexo. Esses pacientes exibiram um tempo prolongado para recuperação da frequência cardíaca, conforme indicado por maior $T_{1/2}$ e maior FC aos 2º min da recuperação.

Desde os primeiros estudos envolvendo MW e a fase aguda da COVID-19, a GWE emergiu como um marcador crucial de disfunção cardíaca subclínica em pacientes hospitalizados.(31,69) Tem sido investigado como indicador prognóstico de mortalidade hospitalar, mesmo naqueles com LVEF normal. (70,71) Em nosso estudo, embora houvesse diferenças significativas na LVEF entre os grupos, esses valores ainda estavam dentro da normalidade, sem disfunção sistólica ou diastólica. Em relação ao MW, os pacientes apresentaram valores normais de GWI. Esse achado pode ser atribuído ao momento do exame (em média 60 dias após a alta hospitalar,

com reabilitação cardíaca), à pressão arterial sistólica dos pacientes mais elevada do que no grupo controle, à idade mais jovem dos pacientes em comparação com estudos publicados anteriormente, ou ao viés do sobrevivente.

Em nosso estudo, porém, os pacientes demonstraram valores maiores de GWW e menores valores de GWE e LVGLS, o que reforça a presença de disfunção cardíaca subclínica em pacientes com a COVID-19. Alguns estudos têm sugerido uma melhora em alguns destes índices, particularmente no GWI e principalmente na fase aguda. (72) Entretanto, ainda não existem estudos prospectivos avaliando esses parâmetros especificamente relacionados à COVID-19.

Apesar da considerável heterogeneidade entre os estudos, a capacidade aeróbica é frequentemente reduzida em pacientes após a COVID-19, melhorando significativamente nos meses de recuperação da fase aguda. (78,102,103) Entre os múltiplos fatores subjacentes a isso, a limitação periférica tem sido considerada o principal mecanismo associado à anemia, à redução da extração periférica de oxigênio, à ineficiência da mecânica e à diminuição da força muscular. (75,104–106) Em um estudo que avaliou a evolução em longo prazo da capacidade aeróbica durante o primeiro ano após a COVID-19, o número de pacientes com limitação cardiocirculatória foi ainda maior do que o de pacientes com limitação ventilatória. (82)

A persistência do VO_2 reduzido em parcela significativa dos pacientes, mesmo após longo período de recuperação, sugere que o descondicionamento periférico por si só pode não explicar essa redução. Embora não exista um mecanismo cardiocirculatório central claro (por exemplo, déficit de contratilidade miocárdica), há uma forte associação entre baixo VO_2 e a presença de disfunção diastólica, incompetência cronotrópica, disfunção autonômica e dano vascular periférico (ou seja, disfunção endotelial), o que pode limitar o fornecimento de oxigênio aos músculos durante o exercício. (80,84,107) Uma forma de avaliar a disfunção autonômica é através do declínio da frequência cardíaca na fase de recuperação, e a incompetência cronotrópica tem sido observada em associação com uma resposta anormal da frequência cardíaca durante a recuperação. (81,108–110)

Em nosso estudo, os pacientes exibiram um pico de frequência cardíaca embotado, um aumento do $T_{1/2}$ e uma redução da FC no segundo minuto da recuperação em comparação ao grupo controle; potencialmente indicando comprometimento do impulso parassimpático e possivelmente tendo implicações prognósticas para a redução da capacidade aeróbica desses pacientes, pois a alta variabilidade da frequência cardíaca é um marcador de uma resposta de adaptação cronotrópica favorável observada em indivíduos saudáveis. (111)

Shimoni et al. já haviam demonstrado a associação entre redução do SGLVE e da capacidade aeróbica avaliada por meio do teste ergométrico padrão em esteira usando o protocolo de Bruce. (112) Embora tenha sido fraca, encontramos uma associação entre maior desperdício de trabalho miocárdico (GWW) e um menor $VO_2\%$; bem como uma associação entre maior eficiência de trabalho miocárdico (GWE) e maiores valores de pico de VO_2 . O GWE reflete o metabolismo regional do oxigênio no miocárdio quando comparado com medidas obtidas por tomografia por emissão de pósitrons usando fluorodesoxiglicose (^{18}F). (62,113) Portanto, a redução da GWE não exclui um componente cardiocirculatório central relacionado a distúrbios no metabolismo miocárdico que podem ocorrer no contexto de aumento da inflamação sistêmica e podem contribuir para a redução da capacidade aeróbica desses pacientes.

6.1 LIMITAÇÕES

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, todos os nossos pacientes tiveram a forma da COVID-19 grave, o que exigiu internação em UTI, portanto, nossos achados podem não ser aplicáveis a pacientes com a COVID longa fora deste perfil. Foi ainda um estudo unicêntrico, e envolvendo pacientes da rede privada de saúde. Nossos pacientes não receberam a vacina contra a COVID-19 (ainda indisponível quando o estudo foi realizado), portanto, nossas descobertas podem não ser replicadas em uma população vacinada. Outro aspecto digno de nota diz respeito ao grupo controle. Dado o estágio da pandemia durante o estudo, não foi possível realizar testes RT-PCR para o SARS-CoV-2 no grupo controle, pois à época, devido à escassez de testes, o protocolo do Ministério da Saúde brasileiro não incluía indivíduos assintomáticos para a testagem. Portanto, não podemos excluir a possibilidade de que parte do grupo controle tivesse a forma da COVID-19 assintomática, o que ainda pode afetar a capacidade cardiovascular. Outra limitação foi a ausência de um grupo controle composto por pacientes gravemente enfermos, mas com causa infecciosa diferente da COVID-19. Consequentemente, não podemos atribuir apenas as alterações observadas nos resultados exclusivamente à COVID-19; tais achados podem também ocorrer em outras septicemias, e é necessários novos estudos avaliando o

papel do trabalho miocárdico nesta população. Outro ponto digno de nota é que não tínhamos dados sobre a capacidade aeróbica dos pacientes antes da hospitalização e, como todos os pacientes foram submetidos à reabilitação cardiopulmonar, não podemos avaliar o impacto desta intervenção na sua recuperação durante o tempo entre a alta hospitalar e a realização dos testes. Como foi um estudo exploratório com enfoque em medidas não invasivas, não calculamos o débito cardíaco nem a função endotelial foi avaliada durante o exercício; bem como não foram realizadas biópsias musculares, o que introduz alguma incerteza na avaliação do grau de descondicionamento dessa população.

7. CONCLUSÃO

Os sobreviventes da COVID-19 gravemente enfermos apresentam maior desperdício de trabalho, com menor eficiência miocárdica, capacidade de exercício aeróbico significativamente reduzida e resposta anormal da frequência cardíaca durante a recuperação, o que pode estar relacionado a sintomas tardios descritos anteriormente.

A redução na capacidade de exercício foi associada a uma diminuição na eficiência do trabalho miocárdico em repouso. Estes resultados indicam fortemente a necessidade de determinar se estas manifestações persistem a longo prazo e o seu impacto na saúde cardiovascular e na qualidade de vida dos sobreviventes da COVID-19.

8. REFERÊNCIAS

1. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 23 de dezembro de 2020;26(1):E39.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 26 de março de 2020;382(13):1199–207.
3. Df B. GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. 2019;88.
4. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States- Challenges and Opportunities. *JAMA*. 16 de março de 2021;325(11):1037–8.
5. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 30 de abril de 2020;382(18):1708–20.
6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*. 5 de maio de 2020;172(9):577–82.
7. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. maio de 2020;10(3):263–5.
8. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. junho de 2020;75(23):2950–73.
9. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 25 de junho de 2020;58(7):1021–8.
10. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19. *Circulation*. 7 de julho de 2020;142(1):68–78.
11. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiology*. 1º de julho de 2020;5(7):831.
12. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*. junho de 2020;31(6):1157–65.
13. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *Journal of Dermatological Science*. maio de 2020;98(2):75–81.

14. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2 de julho de 2020;142(1):14–22.
15. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. :437.
16. Maslove DM, Sibley S, Boyd JG, Goligher EC, Munshi L, Bogoch II, et al. Complications of Critical COVID-19. *Chest*. abril de 2022;161(4):989–98.
17. Ministério da Saúde [Internet]. [citado 22 de julho de 2022]. Atendimento e fatores de risco. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/atendimento-tratamento-e-fatores-de-risco>
18. Patel BV, Haar S, Handslip R, Auepanwiriyaikul C, Lee TML, Patel S, et al. Natural history, trajectory, and management of mechanically ventilated COVID-19 patients in the United Kingdom. *Intensive Care Med*. 1º de maio de 2021;47(5):549–65.
19. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study | SpringerLink [Internet]. [citado 23 de julho de 2022]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06294-x>
20. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
21. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Medicine*. 1º de junho de 2020;46(6):1105–8.
22. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. 1º de julho de 2020;2(7):e437–45.
23. Catapano F, Marchitelli L, Cundari G, Cilia F, Mancuso G, Pambianchi G, et al. Role of advanced imaging in COVID-19 cardiovascular complications. *Insights into Imaging*. 1º de dezembro de 2021;12(1).
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–47.
25. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, et al. Association between cardiac injury and mortality in hospitalized patients infected with avian influenza a (H7N9) virus. *Critical Care Medicine*. 2020;451–8.
26. Schiavone M, Gobbi C, Biondi-Zoccai G, D'ascenzo F, Palazzuoli A, Gasperetti A, et al. Acute coronary syndromes and Covid-19: Exploring the uncertainties. *Journal of Clinical Medicine*. 1º de junho de 2020;9(6).
27. Society of Cardiology E. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. 2020.

28. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, Hariyanto TI, Tanaka M, Lugito NPH, et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. *IJC Heart and Vasculature*. 1º de agosto de 2020;29.
29. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Current Cardiology Reports*. 1º de maio de 2020;22(5).
30. Wu L, O'Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochemical Pharmacology*. 1º de agosto de 2020;178.
31. Lairez O, Blanchard V, Houard V, Vardon-Bouines F, Lemasle M, Cariou E, et al. Cardiac imaging phenotype in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): results of the cocarde study. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 1º de fevereiro de 2021;37(2):449–57.
32. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 1º de novembro de 2020;5(11):1265–73.
33. Rudski L, Januzzi JL, Rigolin VH, Bohula EA, Blankstein R, Patel AR, et al. Multimodality Imaging in Evaluation of Cardiovascular Complications in Patients With COVID-19: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 15 de setembro de 2020;76(11):1345–57.
34. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering from COVID-19 Infection. *JAMA Cardiology*. 1º de janeiro de 2021;6(1):116–8.
35. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de março de 2020;323(11):1061–9.
36. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? *Eur Heart J*. 7 de junho de 2020;41(22):2123.
37. Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, Ghadri JR, Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*. 14 de maio de 2020;41(19):1860.
38. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. maio de 2020;31(5):1003–8.
39. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 8 de maio de 2020;126(10):1443–55.
40. Cheng MP, Cau A, Lee TC, Brodie D, Slutsky A, Marshall J, et al. Acute Cardiac Injury in Coronavirus Disease 2019 and Other Viral Infections—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. setembro de 2021;49(9):1558–66.

41. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global Evaluation of Echocardiography in Patients with COVID-19. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 31 de outubro de 2022];21(9). Disponível em: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/global-evaluation-of-echocardiography-in-patients-with-covid-19>
42. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, et al. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. *JACC Cardiovasc Imaging*. novembro de 2020;13(11):2459–61.
43. Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, Pollie MP, Yum B, Nambiar L, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Remodeling Over Conventional Risk Stratification in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 27 de outubro de 2020;76(17):1965–77.
44. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: Retrospective cohort study. *The BMJ*. 31 de março de 2021;372.
45. ONUR TURAN M, BOZKUS F, BATUM O, AYCAN ALKAN S, AKIN KABALAK P, ALKILINC E, et al. EVALUATION OF PATIENTS WITH COVID-19 RECEIVING LONG-TERM OXYGEN SUPPORT IN POST-COVID PERIOD. *Chest*. outubro de 2021;160(4):A2348–9.
46. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Baccelli A, Pitari F, Brambilla E, et al. Severity does not impact on exercise capacity in COVID-19 survivors. *Respiratory Medicine* [Internet]. 1º de outubro de 2021 [citado 23 de julho de 2022];187. Disponível em: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(21\)00283-3/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(21)00283-3/fulltext)
47. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 11 de agosto de 2020;324(6):603–5.
48. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Network Open*. 9 de julho de 2020;3(7):e2014780.
49. Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B, et al. Long-Haul Post–COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC: Case Reports*. 1º de abril de 2021;3(4):573–80.
50. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK [Internet]. *medRxiv*; 2021 [citado 23 de julho de 2022]. p. 2021.06.24.21259277. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.24.21259277v1>
51. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. abril de 2021;27(4):626–31.
52. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol*. novembro de 2015;12(11):670–80.
53. Blagova O, Varionchik N, Zaidenov V, Savina P, Sarkisova N. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur J Immunol*. abril de 2021;51(4):893–902.

54. Vechi HT, Maia LR, MdM A. Late acute pulmonary embolism after mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a case series. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2020;62:e63 - Pesquisa Google [Internet]. [citado 23 de julho de 2022]. Disponível em: [https://www.google.com/search?q=Vechi+HT%2C+Maia+LR%2C+MdM+A.+Late+acute+pulmonary+embolism+after+mild+Coronavirus+Disease+2019+\(COVID-19\)%3A+a+case+series.+Rev+Inst+Med+Trop+Sao+Paulo+2020%3B62%3Ae63&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Vechi+HT%2C+Maia+LR%2C+MdM+A.+Late+acute+pulmonary+embolism+after+mild+Coronavirus+Disease+2019+(COVID-19)%3A+a+case+series.+Rev+Inst+Med+Trop+Sao+Paulo+2020%3B62%3Ae63&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
55. Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, Lalla SS, Khan-Kheil AM, et al. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr.* maio de 2021;34(5):562–6.
56. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J.* abril de 2021;57(4):2003481.
57. Li R, Wang H, Ma F, Cui G lin, Peng L yuan, Li C ze, et al. Widespread myocardial dysfunction in COVID-19 patients detected by myocardial strain imaging using 2-D speckle-tracking echocardiography. *Acta Pharmacologica Sinica.* 1º de outubro de 2021;42(10):1567–74.
58. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 1º de julho de 2014;63(25 Pt A):2751–68.
59. Pararajasingam G, Heinsen LJ, Larsson J, Andersen TR, Løgstrup BB, Auscher S, et al. Diabetic microvascular complications are associated with reduced global longitudinal strain independent of atherosclerotic coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2 de junho de 2021;21(1):269.
60. Wasfy MM, Weiner RB. Differentiating the athlete's heart from hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* setembro de 2015;30(5):500–5.
61. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol.* março de 1979;236(3):H498-505.
62. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European Heart Journal.* 1º de março de 2012;33(6):724–33.
63. Roemer S, Jaglan A, Santos D, Umland M, Jain R, Tajik AJ, et al. The Utility of Myocardial Work in Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 1º de agosto de 2021;34(8):807–18.
64. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 1º de agosto de 2019;32(8):947–57.

65. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 1º de janeiro de 2019;20(1):31–9.
66. Boe E, Skulstad H, Smiseth OA. Myocardial work by echocardiography: A novel method ready for clinical testing. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2019;20(1):18–20.
67. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:996–1003.
68. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: Results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 1º de maio de 2019;20(5):582–90.
69. Jaglan A, Roemer S, Jan MF, Khandheria BK. Myocardial work index: A glimmer of hope in COVID-19. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 1º de fevereiro de 2021;22(2):228.
70. Minhas AS, Gilotra NA, Goerlich E, Metkus T, Garibaldi BT, Sharma G, et al. Myocardial Work Efficiency, A Novel Measure of Myocardial Dysfunction, Is Reduced in COVID-19 Patients and Associated With In-Hospital Mortality. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2021 [citado 27 de maio de 2023];8. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.667721>
71. Olsen FJ, Lassen MCH, Skaarup KG, Christensen J, Davidovski FS, Alhakak AS, et al. Myocardial Work in Patients Hospitalized With COVID-19: Relation to Biomarkers, COVID-19 Severity, and All-Cause Mortality. *Journal of the American Heart Association*. 4 de outubro de 2022;11(19):e026571.
72. Ikonomidis I, Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, Katogiannis K, Thymis J, et al. Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(4):727–9.
73. Ong KC, Ng AWK, Lee LSU, Kaw G, Kwek SK, Leow MKS, et al. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *European Respiratory Journal*. setembro de 2004;24(3):436–42.
74. Cassar MP, Tunnicliffe EM, Petousi N, Lewandowski AJ, Xie C, Mahmood M, et al. Symptom Persistence Despite Improvement in Cardiopulmonary Health - Insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. *EClinicalMedicine*. novembro de 2021;41:101159.
75. Clavario P, Marzo VD, Lotti R, Barbara C, Porcile A, Russo C, et al. Assessment of functional capacity with cardiopulmonary exercise testing in non-severe COVID-19 patients at three months follow-up [Internet]. *medRxiv*; 2020 [citado 31 de outubro de 2022]. p. 2020.11.15.20231985. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.15.20231985v1>

76. Mohr A, Dannerbeck L, Lange TJ, Pfeifer M, Blaas S, Salzberger B, et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. *Multidiscip Respir Med*. 15 de janeiro de 2021;16(1):732.
77. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J*. agosto de 2021;58(2):2100870.
78. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post–Coronavirus Disease. *JACC: Heart Failure*. 1º de dezembro de 2021;9(12):927–37.
79. Dorelli G, Braggio M, Gabbiani D, Busti F, Caminati M, Senna G, et al. Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing amongst Subjects Recovering from COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 12 de março de 2021;11(3):507.
80. Serviente C, Decker ST, Layec G. From heart to muscle: pathophysiological mechanisms underlying long-term physical sequelae from SARS-CoV-2 infection. *Journal of Applied Physiology*. 1º de março de 2022;132(3):581–92.
81. Schwendinger F, Knaier R, Radtke T, Schmidt-Trucksäss A. Low Cardiorespiratory Fitness Post-COVID-19: A Narrative Review. *Sports Med*. 1º de janeiro de 2023;53(1):51–74.
82. Ingul CB, Edvardsen A, Follestad T, Trebinjac D, Ankerstjerne OAW, Brønstad E, et al. Changes in cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3–12 months after COVID-19. *Eur Respir J*. fevereiro de 2023;61(2):2200745.
83. Ferreira EVM, Oliveira RKF. Mechanisms of exercise intolerance after COVID-19: new perspectives beyond physical deconditioning. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47(5).
84. Aparisi Á, Ladrón R, Ybarra-Falcón C, Tobar J, San Román JA. Exercise Intolerance in Post-Acute Sequelae of COVID-19 and the Value of Cardiopulmonary Exercise Testing- a Mini-Review. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2022 [citado 27 de maio de 2023];9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.924819>
85. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de janeiro de 2003;167(2):211–77.
86. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 1º de agosto de 2020;180(8):1081–9.
87. Chang YC, Yu CJ, Chang SC, Galvin JR, Liu HM, Hsiao CH, et al. Pulmonary Sequelae in Convalescent Patients after Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation with Thin-Section CT. *Radiology*. setembro de 2005;236(3):1067–75.
88. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. 1º de dezembro de 2020;30(12):6808–17.

89. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* janeiro de 2015;28(1):1-39.e14.
90. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samset E, Casset C, et al. Estimation of myocardial work from pressure–strain loops analysis: an experimental evaluation. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging.* 2018;19(12):1372–9.
91. Carlos Alberto de Castro Pereira, José Manoel Jansen, Sérgio S. Menna Barreto, Jamocyr Marinho, Nara Sulmonett, Ricardo Marques Dias, et al. Diretrizes para o teste de função pulmonar. *J Bras Pneumol.* 28:suplemento 3(2002).
92. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. 2007;33(4):397–406.
93. Duarte AA de O, Pereira CA de C, Rodrigues SCS. Validação de novos valores previstos brasileiros para a espirometria forçada na raça branca e comparação com os valores previstos obtidos por outras equações de referência. 2007;33(5):527–35.
94. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* janeiro de 2007;29(1):185–209.
95. K Wasserman, J Hansen, D Sue, W Stringer, B Whipp, eds. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA; 612 p.
96. Porszasz J, Casaburi R, Somfay A, Woodhouse LJ, Whipp BJ. A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade. *Med Sci Sports Exerc.* setembro de 2003;35(9):1596–603.
97. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis.* fevereiro de 1984;129(2 Pt 2):S49-55.
98. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957;35(3):307–15.
99. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol.* julho de 2000;36(1):194–201.
100. Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, Geneves M, Caviezel B, Gourgon R. Prolonged Kinetics of Recovery of Oxygen Consumption After Maximal Graded Exercise in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 15 de junho de 1995;91(12):2924–32.
101. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 28 de outubro de 1999;341(18):1351–7.
102. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, et al. Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open.* 12 de outubro de 2022;5(10):e2236057.

103. Pleguezuelos E, Del Carmen A, Llorensi G, Carcole J, Casarramona P, Moreno E, et al. Severe loss of mechanical efficiency in COVID-19 patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021;12(4):1056–63.
104. Baratto C, Caravita S, Faini A, Perego GB, Senni M, Badano LP, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: A combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *Journal of Applied Physiology*. 1º de maio de 2021;130(5):1470–8.
105. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, Barbara C, Porcile A, Russo C, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *International Journal of Cardiology*. 1º de outubro de 2021;340:113–8.
106. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, Cullinan M, Lutchmansingh DD, Gulati M, et al. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest*. 1º de janeiro de 2022;161(1):54–63.
107. Longobardi I, Prado DML do, Goessler KF, Meletti MM, de Oliveira Júnior GN, de Andrade DCO, et al. Oxygen uptake kinetics and chronotropic responses to exercise are impaired in survivors of severe COVID-19. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. setembro de 2022;323(3):H569–76.
108. Faria D, Moll-Bernardes RJ, Testa L, Moniz CMV, Rodrigues EC, Rodrigues AG, et al. Sympathetic Neural Overdrive, Aortic Stiffening, Endothelial Dysfunction, and Impaired Exercise Capacity in Severe COVID-19 Survivors: A Mid-Term Study of Cardiovascular Sequelae. *Hypertension [Internet]*. fevereiro de 2023 [citado 27 de maio de 2023]; Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19958>
109. Ribeiro CM, Gomes R de A, Monteiro CB de M, Dias RM, Simcsik AO, Araújo LV de, et al. Heart Rate Variability during Virtual Reality Activity in Individuals after Hospitalization for COVID-19: A Cross-Sectional Control Study. *Electronics*. janeiro de 2023;12(8):1925.
110. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *Journal of the American College of Cardiology*. dezembro de 2001;38(7):1980–7.
111. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721189770.
112. Shimoni O, Korenfeld R, Golland S, Meledin V, Haberman D, George J, et al. Subclinical Myocardial Dysfunction in Patients Recovered from COVID-19 Disease: Correlation with Exercise Capacity. *Biology*. novembro de 2021;10(11):1201.
113. Patel JJ, Alzahrani T. Myocardial Perfusion Scan. Em: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 28 de maio de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539772/>