



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO-SENSU* EM
CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

***STRAIN* LONGITUDINAL E TRABALHO**
MIOCÁRDICO EM VOLUNTÁRIOS SINTOMÁTICOS
RECUPERADOS DA COVID-19

LUCIANA BARTOLOMEI ORRU D'ÁVILA

BRASÍLIA
AGOSTO 2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO-SENSU* EM
CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

***STRAIN* LONGITUDINAL E TRABALHO MIOCÁRDICO EM VOLUNTÁRIOS**
SINTOMÁTICOS RECUPERADOS DA COVID-19

LUCIANA BARTOLOMEI ORRU D'ÁVILA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Área de concentração:

Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde

Orientador:

Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior

Coorientador:

Dr. Mauricio Milani

BRASÍLIA
AGOSTO 2023

Ficha Catalográfica

D'Ávila, Luciana Bartolomei Orru

Strain longitudinal e trabalho miocárdico em voluntários sintomáticos recuperados da Covid-19 – Brasília, 2023.

103 p

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – Programa de Pós-Graduação *stricto-sensu* em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Área de concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior

Título em inglês: *Longitudinal strain and myocardial work in symptomatic patients having recovered from Covid-19*

1. Síndrome Pós-COVID-19 Aguda; 2. Ecocardiografia; 3. Deformação Longitudinal Global; 4. Trabalho Miocárdico; 5. Teste de Esforço.

***STRAIN* LONGITUDINAL E TRABALHO MIOCÁRDICO EM VOLUNTÁRIOS
SINTOMÁTICOS RECUPERADOS DA COVID-19**

LUCIANA BARTOLOMEI ORRU D'ÁVILA

Dissertação de Mestrado apresentada a Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do Título de MESTRE em Ciências e Tecnologias em Saúde.

21 de agosto de 2023

MEMBROS DA COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Gerson Cipriano Jr. (Presidente)
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

Dr. João Cesar Nunes Sbrano (Titular-Externo)
Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP (INCOR-SP)

Dr. Sergio Henrique Rodolpho Ramalho (Titular-Externo)
Coordenador do Centro de Pesquisa Clínica- Hospital Brasília (DF)

Profa. Dra. Vera Regina Fernandes da Silva Marães (Suplente-Interno)
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Antônio e Rachel por acreditarem na educação como pilar do ser humano e por sempre estarem ao meu lado, mesmo que fisicamente distantes acompanhando minha trajetória e incentivando meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu marido Edson, por ser meu grande incentivador, meu porto seguro nos momentos de tribulação. Pelo seu amor, dedicação e paciência sem limites, que soube entender as ausências e o tempo dedicado a este projeto.

Aos meus filhos João Vítor e Catarina, que me motivam a querer ser melhor a cada dia, vocês são o que de melhor eu poderia deixar para este mundo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela dádiva da vida, pela graça da fé, por me guiar, proteger e iluminar permitindo enxergar e compreender pequenos milagres diários.

Aos pacientes pela disponibilidade e solicitude que possibilitaram o desenvolvimento da pesquisa, razão e finalidade de toda a fonte de estudo.

A cada membro da família Orru e D'Ávila que individualmente e em conjunto fizeram e fazem a diferença em todas as etapas da minha vida.

A minha comadre e amiga Dra. Adriana Ávila de Almeida pela parceria, as ideias trocadas, as ajudas nas situações mais inusitadas sem esquecer a angústias, incertezas e alegrias divididas nessa trajetória.

A Dra. Alexandra Correa Gervazoni Balbuena de Lima que tem sido um exemplo de profissional, de ser humano que apesar de todos os contratemplos ao longo dessa jornada sempre esteve pronta a dar o sim.

Ao Dr. David C. S. Le Bihan pela amizade, pelo suporte e por compartilhar seu vasto conhecimento e experiência ao longo desse projeto.

A Professora Graziella França Bernardelli Cipriano pelo apoio, incentivo, orientações e sugestões durante a pós-graduação.

A FCE-UNB e principalmente ao Grupo de Pesquisa em Reabilitação Cardiovascular (GRCP) pela convivência e aprendizado e aqui um agradecimento especial a Juliana Milani que me apoiou nos momentos mais difíceis.

Ao colega e amigo Dr. Mauricio Milani pela coorientação na pesquisa, sua ajuda inesgotável na análise estatística e sem o qual não seria possível a conclusão desse projeto.

Ao meu orientador Professor Gerson Cipriano Junior, exemplo de pesquisador, por compartilhar sua sabedoria, por estar sempre disponível, me guiando e aconselhando. Minha admiração e meu muito obrigada por acreditar no meu potencial.

E a todos que de alguma maneira colaboraram para a realização desta pesquisa.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	16
2 INTRODUÇÃO.....	17
2.1 Contextualização	17
2.2 Impactos da COVID-19 na função cardiovascular.....	18
3 OBJETIVOS.....	21
4 REFERENCIAL TEÓRICO	22
4.1 Arquitetura do músculo cardíaco	22
4.2 Métodos de avaliação da função cardiovascular	23
4.3 Avaliação da aptidão cardiorrespiratória.....	33
5 METODOLOGIA.....	36
5.1 Delineamento da pesquisa	36
5.2 Amostra do estudo.....	36
5.3 Local da pesquisa	37
5.4 Considerações éticas.....	37
5.5 Variáveis principais do estudo	38
5.6 Protocolo de avaliações	38
5.7 Dados clínicos e demográficos.....	40
5.8 Questionários padronizados	40
5.9 Avaliação antropométrica.....	41
5.10 Teste cardiopulmonar de exercício (TCPE)	41
5.11 Ecocardiograma transtorácico (ETT)	42
5.12 Aquisição de imagem 2D-STE e análise offline	43
5.13 Análise estatística.....	44
6 RESULTADOS	45
6.1 Características da amostra	45
6.2 Capacidade cardiorrespiratória em relação gravidade da COVID-19.....	46
6.3 Parâmetros ecocardiográficos com base na gravidade da doença COVID-19.....	48
7 DISCUSSÃO.....	53
8 LIMITAÇÕES	57
9 CONCLUSÃO.....	58
10 REFERÊNCIAS.....	59
11 ANEXOS.....	70

“Se a meta principal de um capitão fosse preservar seu barco, ele o conservaria no porto para sempre”.

São Tomás de Aquino

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros do Trabalho Miocárdico em indivíduos saudáveis de acordo com estudo NORRE	31
Tabela 2: Valores de referência para parâmetros de trabalho do miocárdico na população geral de acordo com o sexo de acordo com Galli et al	32
Tabela 3: Características clínicas e demográficas de voluntários sintomáticos recuperados da COVID-19 com diferentes gravidades	43
Tabela 4: Variáveis ecocardiográficas de voluntários sintomáticos recuperados da COVID-19 com diferentes gravidades	44
Tabela 5: Análise univariada e multivariada para a influência dos preditores nas medidas do trabalho miocárdico de voluntários sintomáticos recuperados da COVID-19 com diferentes gravidades	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Desdobramento da banda miocárdica ventricular helicoidal.....	22
Figura 2: Arquitetura das miofibras do ventrículo esquerdo.....	23
Figura 3: Componentes da Deformação miocárdica.	25
Figura 4: Análise pressão-volume.....	26
Figura 5: Exemplo da estimativa da curva de pressão do VE.....	28
Figura 6: Alça de pressão-strain mostrando a relação entre os tempos dos eventos cardíacos e mudanças na pressão VE e SLG.	29
Figura 7: Modelo representativo das etapas do protocolo de avaliação cardiorrespiratória de pacientes com COVID longa	38
Figura 8: Fluxograma da amostra estudada	38
Figura 9: Distribuição da frequência de indivíduos de acordo com o sexo em voluntários com diagnóstico de COVID-19 com gravidade moderada/grave e crítica na fase aguda	44
Figura 10: Bull's eye representando strain longitudinal global (GLS) e eficiência miocárdica (GWE) em pacientes recuperados de COVID-19 moderado/ grave e crítico	49
Figura 11: Correlações entre as variáveis do trabalho miocárdico com idade e índice de massa corpórea	50

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1:	Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília: <i>Adjunctive inspiratory muscle training for patients with COVID-19 (COVIDIMT): protocol for randomised controlled double-blind trial.</i>	69
Anexo 2:	Publicação do trial: <i>Adjunctive inspiratory muscle training for patients with COVID-19 (COVIDIMT): protocol for randomised controlled double-blind trial</i>	79
Anexo 3:	Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília: Avaliação do <i>strain</i> longitudinal e do trabalho miocárdico em pacientes recuperados da COVID-19	86
Anexo 4:	Termo de consentimento livre e esclarecido	94
Anexo 5:	Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília: Performance diagnóstica do <i>strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo na ICFElr	97

LISTA DE ABREVIACÕES, NOMENCLATURAS E SÍMBOLOS

2 CH	Duas Câmaras
2D-STE	<i>Speckle-Tracking</i> Bidimensional
3 CH	Três Câmaras
4 CH	Quatro Câmaras
AD	Átrio Direito
AE	Átrio Esquerdo
APV	Área Pressão - Volume
ASE	Sociedade Americana de Ecocardiografia
COVID-19	Doença por Coronavírus 2019
EACVI	Associação Europeia de Imagem Cardiovascular
ECA2	Enzima Conversora da Angiotensina
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EM	Eficiência Miocárdica
EP	Energia Potencial
ER	Espessura Relativa
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
FCE	Faculdade de Ceilândia
FE	Fração de Ejeção
GPRC	Grupo de Pesquisa em Reabilitação Cardiovascular
IIQ	Intervalo Interquartilico
IMC	Índice De Massa Corporal
ITM	Índice Do Trabalho Miocárdico

LabFCE	Laboratório De Fisiologia Clínica do Exercício
MVO2	Consumo Total De Oxigênio Do Miocárdio Por Batimento
OMS	Organização Mundial da Saúde
OUES	<i>Oxygen Uptake Efficiency Slope</i> (Inclinação da eficiência da captação do oxigênio)
PA	Pressão Arterial
PPGCTS	Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde
PSAP	Pressão Sistólica Da Artéria Pulmonar
RER	Razão de Troca Respiratória
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
RNA	Ácido Ribonucleico
ROI	Região de Interesse
RPVDF	Relação Pressão – Volume Diastólica Final.
RPVSF	Relação Pressão – Volume Sistólica final
s' do VD	Velocidade de Excursão do Doppler Tecidual do Anel Tricúspide
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SLG	<i>Strain</i> Longitudinal Global
SLVD	<i>Strain</i> da Parede Livre do Ventrículo Direito
TAPSE	Excursão Sistólica do Anel Tricúspide
TCG	Trabalho Construtivo Global
TCPE	Teste Cardiopulmonar de Exercício
TDG	Trabalho Desperdiçado Global
TM	Trabalho Miocárdico
TS	Trabalho Sistólico

UnB	Universidade de Brasília
VCO₂	Produção de Dióxido de Carbono
VD	Ventrículo Direito
VDF	Volume Diastólico Final
VE	Ventrículo Esquerdo
VE/VCO₂	Relação da Ventilação com o Gás Carbônico
VE/VCO₂<i>Slope</i>	Inclinação da Relação da Ventilação com o Gás Carbônico
VO₂	Consumo de Oxigênio
VO₂/FC	Pulso de Oxigênio
VSF	Volume Sistólico Final

RESUMO

***Strain* longitudinal e trabalho miocárdico em voluntários sintomáticos recuperados da Covid-19.**

Introdução: A COVID-19 pode ter consequências residuais em múltiplos órgãos, incluindo o sistema cardiovascular e redução da capacidade ao exercício. Os sintomas persistentes são frequentes e pouco se sabe sobre as consequências cardiovasculares a longo prazo. **Objetivo:** Avaliar a associação tardia da infecção pela COVID-19 na função cardíaca e possíveis associações dos parâmetros ecocardiográficos (*strain* e trabalho miocárdico) com a gravidade da doença e características demográficas. **Métodos:** Estudo transversal incluindo indivíduos sintomáticos recuperados da COVID-19 com gravidade moderada a crítica admitidos em um programa de reabilitação de uma universidade pública no Centro-Oeste brasileiro. Os sujeitos foram avaliados quando a função cardiovascular pelo *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE) e trabalho miocárdico (TM), por meio da ecocardiografia. A capacidade ao exercício foi avaliada pelo teste cardiopulmonar (TCPE) no período entre junho de 2021 a agosto de 2022. As diferenças entre os subgrupos de gravidade da doença foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney e correlações pela correlação de Spearman. Regressões multilíneas foram realizadas para avaliar as influências da gravidade da COVID-19, e características demográficas (índice de massa corporal, idade e sexo) com os índices do TM. **Resultados:** Sessenta e seis pacientes foram triados para o estudo e cinquenta e seis indivíduos foram incluídos (subgrupo crítico: 17; subgrupo moderado/grave: 39), 59% do sexo feminino; idade mediana: 56 (IIQ: 43-63), anos. O TCPE revelou uma redução substancial da capacidade ao exercício ($VO_{2\text{pico}}$: 53 (47-59) % dos valores previstos. SLGVE não foi estatisticamente diferente entre os subgrupos ($p=0.76$), enquanto o trabalho desperdiçado global (TDG) foi maior no subgrupo crítico [146 (104-212) versus 121 (74-163) mmHg%, $p = 0,01$] e a eficiência miocárdica (EM) foi menor neste subgrupo [93 (91- 95) versus 94 (93-96) %, $p = 0,03$]. A gravidade da doença foi o único preditor independente de TDG e EM (TDG: $r^2 = 0,167$; $p = 0,009$; EM: $r^2 = 0,172$; $p = 0,005$) em regressões multilíneas. **Conclusões:** Indivíduos com COVID longa, avaliados até 14.6 meses da fase aguda, apresentavam disfunção subclínica do VE, demonstrada apenas por aumento de trabalho desperdiçado global e diminuição da eficiência miocárdica, ambos associados com a gravidade da COVID-19.

Palavras-chaves: Síndrome Pós-COVID-19 Aguda; Ecocardiografia; Deformação Longitudinal Global; Trabalho Miocárdico; Teste de Esforço.

ABSTRACT

Longitudinal strain and myocardial work in symptomatic patients having recovered from Covid-19.

Background: COVID-19 may have residual consequences in multiple organs, including the cardiovascular system. Persistent symptoms are frequent, and little is known about the long-term cardiovascular consequences. The aim of present investigation is to quantify myocardial function in symptomatic individuals with previous COVID-19 and investigate the association between illness severity and myocardial function. **Methods:** Retrospective cross section study in which symptomatic individuals with previous moderate to critical COVID-19 underwent echocardiographic analysis of left ventricle global longitudinal strain (LVGLS) and myocardial work (MW) between June 2021 and August 2022 from the rehabilitation programme at a public university in Midwest Brazil. Individuals also performed cardiopulmonary testing (CPX) to assess peak oxygen uptake ($VO_{2\text{peak}}$). Differences between illness severity subgroups (critical *versus* moderate/severe) were analyzed by Mann-Whitney test. Correlations were calculated using the Spearman correlation test. Multilinear regressions were performed to evaluate the influences of COVID-19 severity, body mass index, age, and sex on MW. **Results:** Sixty-six patients were screened for the study and fifty-six individuals were included (critical subgroup: 17; moderate/severe subgroup: 39), 59% females; median age: 56 years (IQR: 43-63). CPX revealed a substantial reduction in $VO_{2\text{peak}}$ (median of 53% of predicted values). LVGLS were not statistically different between subgroups. Global wasted work (GWW) was higher in the critical subgroup [146 (104-212) *versus* 121 (74-163) mmHg%, $p = 0.01$] and global work efficiency (GWE) was lower in this subgroup [93 (91-95) *versus* 94 (93-96), $p = 0.03$]. Illness severity was the only independent predictor of GWW and GWE (GWW: $r^2 = 0.167$; $p = 0.009$; GWE: $r^2 = 0.172$; $p = 0.005$) in multilinear regressions. **Conclusions:** In our study with long COVID-19 individuals, despite having a similar LVGLS, patients had subclinical LV dysfunction, demonstrated only by an increase in GWW and a decrease in GWE.

Keywords: Pós-Acute COVID-19 Syndrome; Echocardiography; Global Longitudinal Strain; Myocardial Work; Cardiorespiratory Fitness.

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação apresenta resultados das atividades desenvolvidas durante o período de mestrado junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PPGCTS) da Faculdade Ceilândia (FCE) na Universidade de Brasília (UnB). Essa dissertação foi conduzida como parte inicial (estudo observacional transversal) do ensaio clínico randomizado (ECR) denominado “Vida pós-COVID-19 Programa de reabilitação e acompanhamento ambulatorial”, aprovado junto ao Comitê de Ética em pesquisa (CAAE: 36641820.8.0000.8153) (**Anexo I**), registrado sob número de ensaio clínico NCT04595097, com seu protocolo publicado junto a Revista BJM open (doi:10.1136/ bmjopen-2021-049545) (**Anexo II**). O estudo foi realizado no Laboratório de Fisiologia Clínica do Exercício (LabFCE) Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PPGCTS), da Faculdade Ceilândia (FCE) na Universidade de Brasília (UnB).

INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

Em dezembro de 2019 foram reportados casos atípicos de pneumonia ⁽¹⁾, mais tarde atribuído à um novo betacoronavírus 2 de RNA envelopado, denominado “vírus COVID-19”, o qual espalhou-se rapidamente por todo o mundo e emergiu como uma das principais pandemias, causando aumentos elevados de morbidade e mortalidade, provocando crises globais de saúde e falência de recursos ⁽²⁾. Com alta transmissibilidade e acometimento de pacientes em escala mundial observou-se danos microvasculares e coagulopatias, em decorrência de um quadro de inflamação sistêmica grave, em uma considerável parcela desta população ⁽³⁾.

A COVID-19 é apontada como uma doença de múltiplos órgãos com vários mecanismos fisiopatológicos propostos. O dano ao sistema cardiovascular é provavelmente multifatorial e pode resultar tanto de um desequilíbrio entre alta demanda metabólica e baixa reserva cardíaca, quanto da inflamação sistêmica e trombogênese com lesão microvascular (microtromboses e macrotromboses) e/ou da lesão direta cardíaca pelo vírus. A presença dos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) no miocárdio e nas células vasculares endoteliais parece estar relacionado com a infecção viral direta do coração, e conseqüentemente com miocardite, gerando quadros transitórios ou permanentes de insuficiência cardíaca, declínio da capacidade cardiorrespiratória e aumento da mortalidade ⁽⁴⁻¹⁰⁾.

Entretanto, ainda não está claro o quanto da lesão cardíaca é atribuível à infecção viral direta, quanto a toxicidade indireta pela infecção sistêmica, nem quais populações são mais vulneráveis a infecções e/ou inflamação sistêmica ⁽⁹⁾. As complicações arteriais e venosas, arritmias, insuficiência cardíaca, miocardite e choque circulatório têm sido descritas especialmente durante a fase aguda ou logo após a infecção ^(3, 11-16). Estudos avaliando pacientes hospitalizados mostraram que a função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) estava preservada na maioria dos pacientes, mas a função diastólica do VE e a função do ventrículo direito (VD) estavam prejudicadas ^(15, 17, 18).

Com o advento das vacinas COVID-19, o ônus da COVID-19 aguda diminuiu ⁽¹⁹⁾. Entretanto em todo o mundo surgiram relatos de recuperação incompleta após a doença aguda, uma condição comumente referida como COVID longa, Sequela Pós- Aguda da COVID ou Síndrome Pós-COVID-19 Aguda ^(20, 21). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a

COVID longa caracteriza pela persistência de sintomas além de 3 meses de infecção por SARS-CoV-2, com duração de pelo menos 2 meses e não explicada por nenhuma outra doença ⁽²²⁾. É uma condição multissistêmica que compreende sintomas frequentemente relevantes ^(23, 24).

De acordo com os estudos, ao menos 65 milhões de pessoas em todo o mundo evoluíram com COVID longa, com base em uma incidência estimada conservadora de 10% dos infectados e mais de 651 milhões de casos documentados de COVID-19 em todo o mundo, podendo esse número ser muito maior devido ao grande número de casos não registrados ⁽²⁴⁾. A incidência de COVID longa tem sido estimada entre 10-30% dos casos não hospitalizados, 50-70% dos casos hospitalizados e 10-12% dos casos vacinados ^(25, 26).

A maioria dos sujeitos com COVID longa apresentam recuperação bioquímica e radiológica independente da presença de sintomatologia ⁽²⁷⁾. Provavelmente existem causas múltiplas, potencialmente sobrepostas. Várias hipóteses para sua patogênese têm sido sugeridas, incluindo estresse oxidativo, reservatórios persistentes de SARS-CoV-2 em tecidos; imuno desregulação com ou sem reativação de patógenos subjacentes, incluindo herpesvírus como o vírus Epstein-Barr e herpesvírus humano 6, entre outros; impactos do SARSCoV-2 sobre a microbiota, incluindo o viroma; autoimunidade e *priming* do sistema imunológico a partir do mimetismo molecular; coagulação sanguínea microvascular com disfunção endotelial; e sinalização disfuncional no tronco cerebral e/ou nervo vago ^(24, 28).

Os fatores de risco potenciais incluem sexo feminino, diabetes tipo 2, reativação vírus Epstein-Barr, presença de autoanticorpos específicos, transtorno do tecido conjuntivo, déficit de atenção e hiperatividade, urticária e rinite alérgica crônica, contudo em um terço dos indivíduos com COVID longa não foram identificadas condições pré-existentes ^(24, 29). Também foi observada uma maior prevalência da COVID longa em certas etnias, incluindo pessoas com herança hispânica ou latina. Os fatores de risco socioeconômicos incluem renda mais baixa e incapacidade de descansar adequadamente nas primeiras semanas após o desenvolvimento de COVID-19 ^(21, 24).

1.2 Impactos da COVID-19 na função cardiovascular

Pesquisadores na Alemanha, Estados Unidos e Reino Unido descreveram a extensão da lesão cardíaca do VE em pacientes recuperados da infecção por COVID-19 por

meio da ressonância magnética cardíaca (RMC) ⁽³⁰⁻³²⁾. Puntmann et. al. ⁽³⁰⁾ mostraram envolvimento cardíaco em 78 pacientes (78%) dos 100 estudados, com inflamação miocárdica em curso em 60 pacientes (60%), independente de condições preexistentes, gravidade, quadro geral da doença aguda e tempo desde o diagnóstico original. Rajpal et. al. ⁽³¹⁾ avaliaram por meio da RMC atletas competitivos que se recuperaram de COVID-19 e verificaram que dentre 26 atletas competitivos, 4 (15%) apresentaram achados de RMC sugestivos de miocardite e outros 8 atletas (30,8%) exibiram realce tardio com gadolínio sem elevação de T2 sugestiva de lesão miocárdica prévia .

Entretanto, Clark et al. ⁽³³⁾ mostraram uma prevalência mais baixa do que inicialmente indicada, sugerindo que a incidência real permanece incerta, e provavelmente foi sendo reduzida ao longo da pandemia. Resultados de estudos mais recentes e de maior escala sugerem que a miocardite não é tão frequente como sugeriram estudos iniciais e que a relação com casos de COVID longa é menos considerável até mesmo naqueles com sintomas cardiovasculares predominantes, em especial nos casos de COVID-19 assintomático ou leve ^(34, 35).

Semelhante a essas descrições baseadas em RMC, estudos ecocardiográficos em sobreviventes de COVID-19 apresentaram resultados discordantes ^(15, 18, 36, 37). Moody et. al. ⁽³⁶⁾ descreveram remodelamento ventricular adverso em pacientes recuperados da COVID-19. Ozer et al. ⁽¹⁸⁾ e Baruch et. al. ⁽³⁸⁾ publicaram uma análise da função global ventricular pós-COVID-19 utilizando a técnica *speckle-tracking* bidimensional (2D-STE) em pacientes recuperados e encontraram valores de *strain* dos ventrículos reduzidos em uma proporção significativa dos pacientes durante o acompanhamento tardio.

Em contraponto Catena et al. ⁽³⁷⁾ não observaram sequelas cardíacas estruturais ou funcionais nos sobreviventes de COVID-19 após 1 mês da primeira detecção de infecção, incluindo aqueles com evidência prévia de lesão miocárdica, porém neste estudo foram utilizados apenas parâmetros ecocardiográficos convencionais sem o emprego da técnica de STE.

Entre os sintomas descritos nos pacientes recuperados da COVID-19 se destacam a fadiga, dispneia, síndrome de taquicardia ortostática postural, dor muscular, dor torácica e sintomas neuropsiquiátricos ⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Contudo ainda não há uma resposta do real do impacto a longo prazo da COVID-19 na saúde pública e o verdadeiro risco de uma patologia cardiovascular subjacente ⁽⁴²⁾. A Síndrome Pós-COVID-19 Aguda tornou-se, portanto, uma prioridade para o

sistema de saúde, instituições federais e uma grande preocupação global ^(27, 42).

Frente ao exposto um conhecimento mais profundo e melhor compreensão da COVID longa e suas manifestações cardiovasculares se faz necessária com intuito de aumentar a capacidade de identificar aqueles com maior risco de complicações por meio de abordagens de triagem com base nos sintomas e com testes de cardiagnóstico custo-efetivos evitando assim um ônus substancial para o sistema de saúde.

Diante de poucos estudos focados na avaliação de parâmetros ecocardiográficos com o advento de novas técnicas na ecocardiografia e de dados da literatura discordantes, foi proposta a avaliação ecocardiográfica nos pacientes com COVID longa, com espectro clínico da infecção aguda moderada a crítica, segundo o *National Institutes of Health* ⁽⁴³⁾.

OBJETIVOS

- Avaliar a associação da infecção pela COVID-19 na função cardíaca, por meio dos parâmetros ecocardiográficos convencionais, deformação (*strain*) miocárdica e trabalho miocárdico de voluntários sintomáticos recuperados da COVID-19, que apresentaram quadros moderado à crítico durante a fase aguda.
- Avaliar possíveis associações dos parâmetros ecocardiográficos (*strain* e trabalho miocárdico) com a gravidade da doença e características demográficas.

REFERENCIAL TEÓRICO

1.3 Arquitetura do músculo cardíaco

Torrent⁽⁴⁴⁾ descreveu a estrutura do coração como um fascículo muscular único, dobrado sobre si mesmo, que começa na entrada da artéria pulmonar e termina abaixo da saída da aorta, envolvendo-se em uma dupla hélice que delimita ambas as cavidades ventriculares com uma parede para separá-las. Utilizando essa arquitetura como base, em 1997, foi apresentada uma teoria que explicava como a contração progressiva da banda era responsável pela ejeção e sucção do sangue^(45, 46) (**Figura 1**).

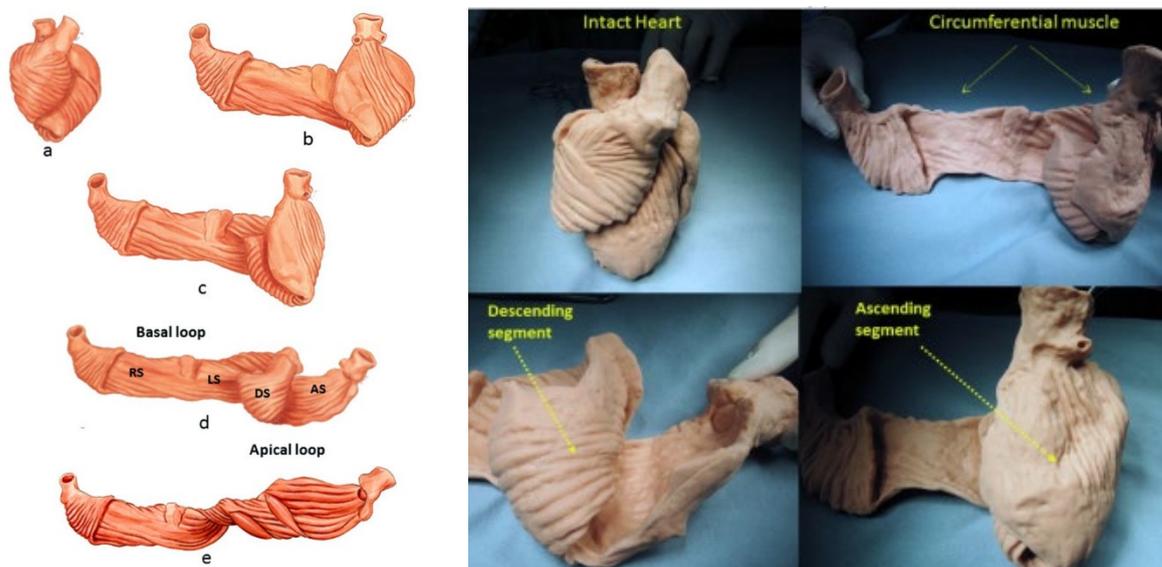


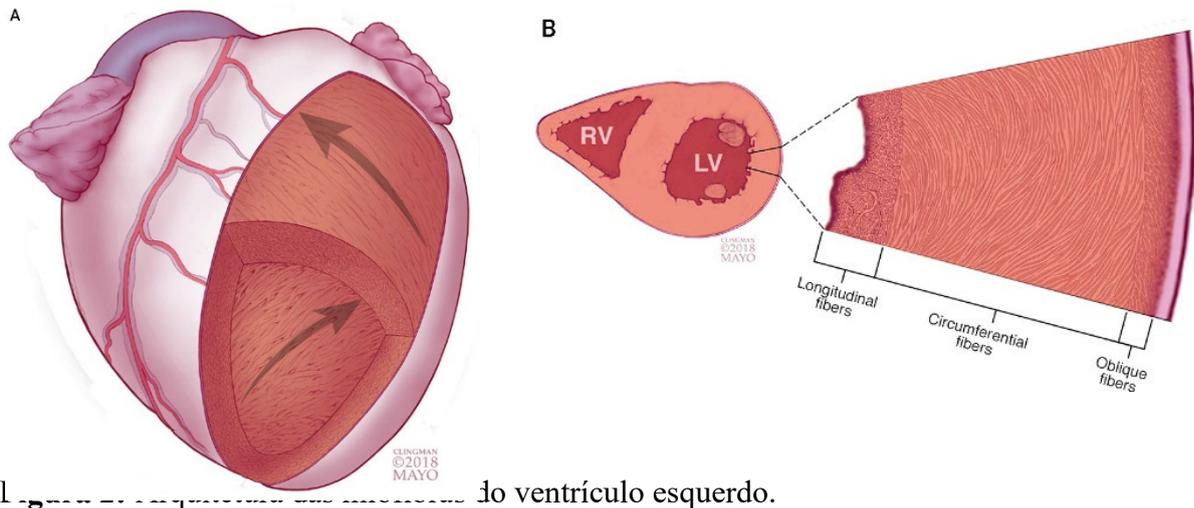
Figura 1: Desdobramento da banda miocárdica ventricular helicoidal.

Banda ventricular helicoidal única. Fascículo muscular único que, dobrado sobre si mesmo, fica disposto de forma helicoidal. RS: segmento direito; LS: segmento esquerdo; DS: segmento descendente; AS: segmento ascendente.

Fonte: Adaptado Buckberg J. *Cardiovasc. Dev. Dis.* 2018;5:33⁽⁴⁷⁾

A parede do ventrículo esquerdo é, portanto, composta pela orientação das fibras miocárdicas que mudam continuamente de uma hélice direita na região subendocárdica (no sentido anti-horário) para uma hélice esquerda na região subepicárdica (no sentido horário). (**Figura 2**). Observando a parede do VE no corte transversal vemos a orientação longitudinal da miofibrila subendocárdica, orientação transversal ou circunferencial da fibra mesocárdica e orientação oblíqua da miofibrila subepicárdica. Em um estágio subclínico inicial, onde há deficiência de uma camada cardíaca ela poder ser compensada por outras, de modo que a fração

de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pode estar preservada apesar de já existir comprometimento cardíaco ^(48, 49).



do ventrículo esquerdo.

Fonte: Adaptado Luis SA, Mayo Clin Proc. 2019;94(1):125-138.

1.4 Métodos de avaliação da função cardiovascular

Embora a RMC seja o padrão ouro para avaliação da função cardíaca e investigação de miocardite, é um método limitado por seu custo, viabilidade, prontidão e execução mais prolongada. Em contrapartida, o ecocardiograma é uma ferramenta acessível, de baixo custo e utilizada até mesmo a beira leito e que fornece informações importantes para o manejo dos pacientes em relação à medicação e prognóstico ⁽⁵⁰⁾. O ecocardiograma convencional permite a avaliação da estrutura e do funcionamento cardíaco, com capacidade de determinar com extrema qualidade, não apenas a função sistólica ventricular esquerda e direita, como também a função diastólica do ventrículo esquerdo além de determinar informações hemodinâmicas não invasivas de elevado valor prognóstico ⁽⁴⁹⁾.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é obtida dividindo o volume de ejeção (volume diastólico final (VDF) subtraído do volume sistólico final (VSF) pelo VDF. A FEVE é parâmetro mais validado e amplamente utilizado para avaliar a função sistólica geral do ventrículo esquerdo, contudo é afetada principalmente pela pré-carga, pós-carga, frequência cardíaca, contratilidade e volumes absolutos do VE. Esses fatores influenciam o ventrículo de forma diferente: o VDF é influenciado pela pré-carga e contratilidade, enquanto o VSF é afetado principalmente pela pós-carga e contratilidade. Portanto, a FEVE não pode ser interpretada

como um índice de contratilidade sem o conhecimento das condições de carga do ventrículo esquerdo, além disso, mudanças estruturais que levam a aumentos ou diminuições no VDF influenciam fortemente a FE em um determinado nível de contratilidade e de volume sistólico. A FEVE também apresenta limitações fundamentais para avaliação da disfunção subclínica e função regional ^(51, 52).

Nas últimas décadas, a avaliação da função do VE pela ecocardiografia utilizando a técnica 2D-STE tem se mostrado eficaz. A interação entre o tecido miocárdio e o feixe de ultrassom produz marcadores acústicos particulares chamados *speckles*, que podem ser rastreados em seu deslocamento durante todo o ciclo cardíaco por meio de um software, permitindo que os médicos realizem uma avaliação mais precisa da função regional e global do VE, sendo capaz de analisar não apenas a deformação, mas também o trabalho do tecido miocárdico ⁽⁵³⁾. O *strain*, ou deformação miocárdica é uma ferramenta que avalia o encurtamento, espessamento e alongamento do miocárdio. Definido como mudança fracional no comprimento de um segmento miocárdico e expresso em porcentagem (%), avalia dois pontos do miocárdio, próximos entre si, que se movimentam, mudam de forma (deformação) ⁽⁵⁴⁾. O *strain* global representa sua média nos diferentes segmentos miocárdicos do VE (**Figura 3**). O componente de deformação mais empregado e estudado é *strain* longitudinal global (SLG). As fibras longitudinais (subendocárdicas) são as mais suscetíveis à doença do miocárdio, a disposição é praticamente homogênea ao longo da parede, o que permite avaliar o VE inteiro partir de 3 imagens apicais de maneira fácil e robusta: apical quatro câmaras (4CH), apical 3 câmaras (3CH) e apical duas câmaras (2CH) ⁽⁵⁵⁾.

Comparando os parâmetros ecocardiográficos convencionais com a avaliação da função através do *strain* observa-se que esta técnica tem melhor valor prognóstico na previsão de desfechos cardiovasculares como uma medida da função regional, contribuindo para uma melhor compreensão da função miocárdica e fornecendo valor prognóstico superior ^(49, 56-58).

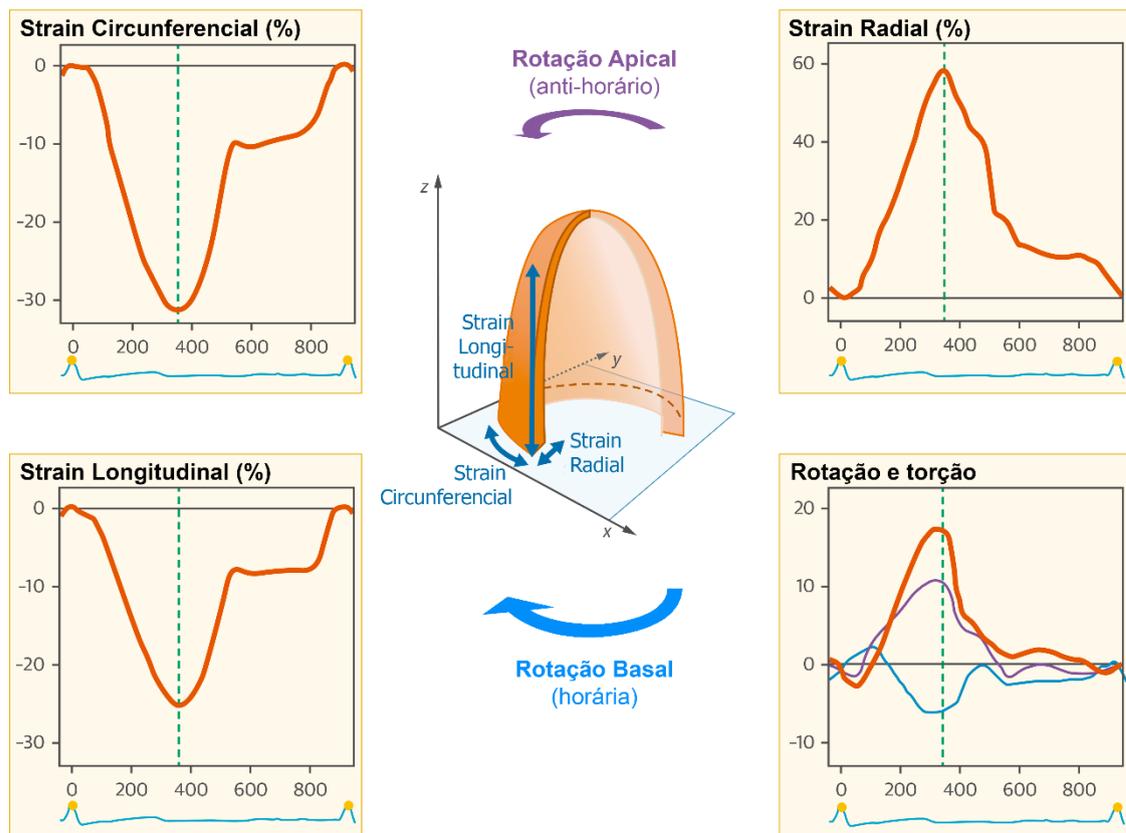


Figura 3: Componentes da Deformação miocárdica.

O painel central mostra as 3 deformações normais (longitudinal, circunferencial e radial), que são orientadas ao longo dos eixos do ventrículo esquerdo. Os painéis externos mostram curvas de deformação típicas dos respectivos componentes. O painel inferior direito mostra a rotação, que é definida olhando do ápice ventricular esquerdo para sua base. A rotação apical menos basal é igual à torção ventricular esquerda. Linhas verdes tracejadas indicam fechamento da válvula aórtica.

Fonte: Adaptado de Voigt and Cvijic Jacc: *Cardiovascular Imaging*, 2019;12(9).

Uma das principais limitações do SLG é a dependência da pós-carga, que não é incorporada na sua análise^(59, 60). Neste cenário, recentemente, Russel et al.⁽⁶¹⁾ estabeleceram um método para avaliar não invasivamente o trabalho miocárdico (TM) com a incorporação do *strain* do VE obtido pelo STE, somado às medidas de pressão arterial não invasivas para gerar curvas de pressão-*strain*, que permitem a aquisição do TM e seus componentes, que refletem tanto o consumo de oxigênio local quanto global. O conceito de TM não é novo, ele pode ser medido por avaliação hemodinâmica invasiva durante o cateterismo cardíaco. Calculado a partir da curva invasiva de pressão-volume do VE, que leva em consideração a relação dinâmica de como o miocárdio se contrai contra mudanças na pressão intra-cardíaca e da geometria do VE ao longo do ciclo cardíaco.

A análise de pressão-volume tem provado ser uma ferramenta essencial para a compreensão de fisiologia e fisiopatologia cardiovascular, fornece informações do acoplamento ventrículo-arterial e sobre a energia e eficiência miocárdica ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Em termos energéticos do miocárdio, o consumo total de oxigênio do miocárdio por batimento (MVO₂) é descrito pela área pressão – volume (APV), que é definida como a soma do trabalho sistólico (TS) com energia potencial (EP). A área ao lado do circuito fechado de pressão-volume do VE representa a capacidade do miocárdio para “trabalhar” ao ejetar um volume sistólico de sangue do ventrículo esquerdo, e isso está diretamente relacionado ao consumo metabólico de oxigênio. TS representa o trabalho externo do coração, o que significa a energia que é necessária para ejetar o sangue para o sistema vascular e é representada pela área da curva pressão – volume. EP é o potencial trabalho miocárdico que não é liberado devido ao fechamento da válvula aórtica e é armazenado nos miofilamentos ⁽⁶⁵⁾ (Figura-4).

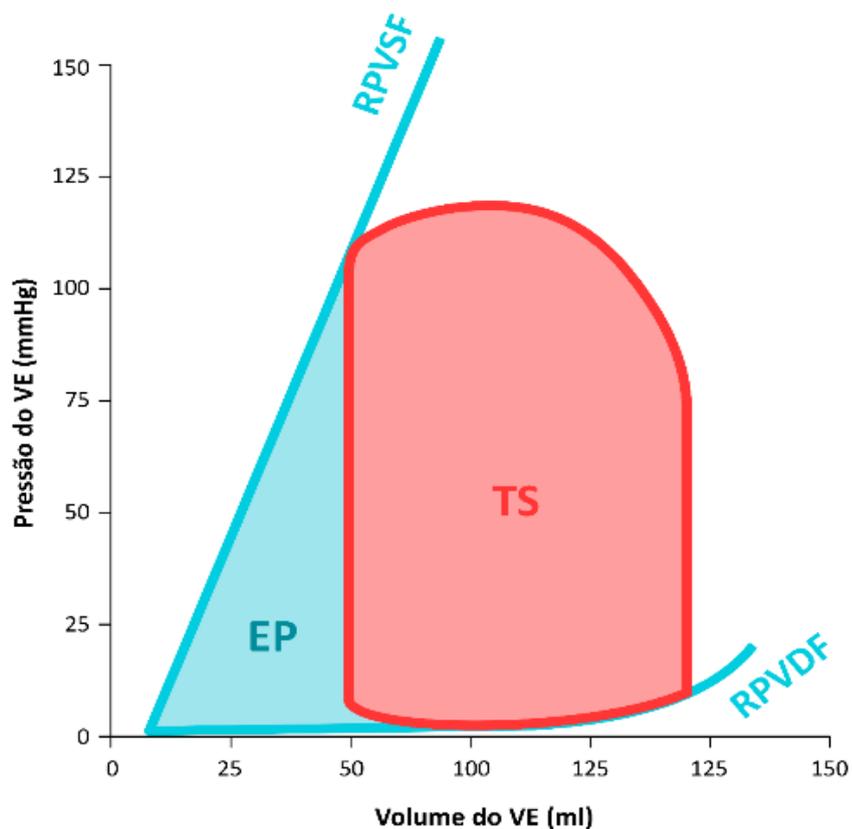


Figura 4: Análise pressão-volume.

A soma da energia potencial (EP) e do trabalho sistólico (TS) descreve a área de volume de pressão (AVP), relação pressão- volume sistólico final, relação pressão-volume diastólico final.

Fonte: Adaptado de Abawi D, *Heart Failure Reviews* 2022;27:1261-1279

A inclinação linear da relação pressão-volume sistólica final (RPVSF) e a pré-carga recrutável do trabalho sistólico são considerados os métodos mais confiáveis para a aferição da contratilidade ventricular intrínseca. Essas abordagens são menos dependentes das condições de carga. A inclinação do RPVSF é determinada pela mudança na pressão do VE em relação à mudança no volume do VE (ou elastância). O conceito-chave é que em um nível fixo de contratilidade, cada ciclo terminará na mesma RPVSF. O trabalho sistólico recrutável de pré-carga é o TS (pós-carga X volume ejetado) plotado em relação ao VDFVE produzindo uma inclinação linear que é insensível a alterações de carga. Contudo, devido à sua natureza invasiva e complexidade este método nunca foi implementado na prática clínica diária ^(65, 66).

O desenvolvimento mais recente na evolução da ecocardiografia utilizando a técnica STE é a capacidade de medir o trabalho miocárdico de forma não invasiva. Incluindo a implementação da análise volume e *strain*, tornou possível estimar as relações de volume-pressão diastólica e sistólica de forma não invasiva. O método não invasivo para análise do TM do VE baseia em uma curva de pressão do VE estimada em combinação com o *strain* obtido pelo STE. Este método foi validado primeiro em cães que permitiu o teste em larga escala de diversas condições hemodinâmicas. Após, este método foi avaliado em pacientes com cardiopatias ^(61, 67).

A curva de pressão estimada de forma não invasiva, a partir da pressão do manguito da artéria braquial, é gerada ajustando o perfil de uma curva de pressão do VE normalizada, esticando ou comprimindo para durações de referência de acordo as fases isovolumétricas e de ejeção, derivadas das medidas temporais valvares obtidas pela ecocardiografia (fechamento e abertura da válvula mitral e aórtica = contração isovolumétrica, ejeção sistólica e tempo de relaxamento isovolumétrico), gerando um substituto da pressão do VE versus tempo ⁽⁶¹⁾ (**Figura 5**).

A área desta alça não invasiva combinada de pressão e *strain* do VE (em mmHg%) foi validada com forte correlação com a medida do trabalho cardíaco invasivo experimental e reflete o metabolismo da glicose obtido por tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodeoxi-glicose ^(61, 68, 69).

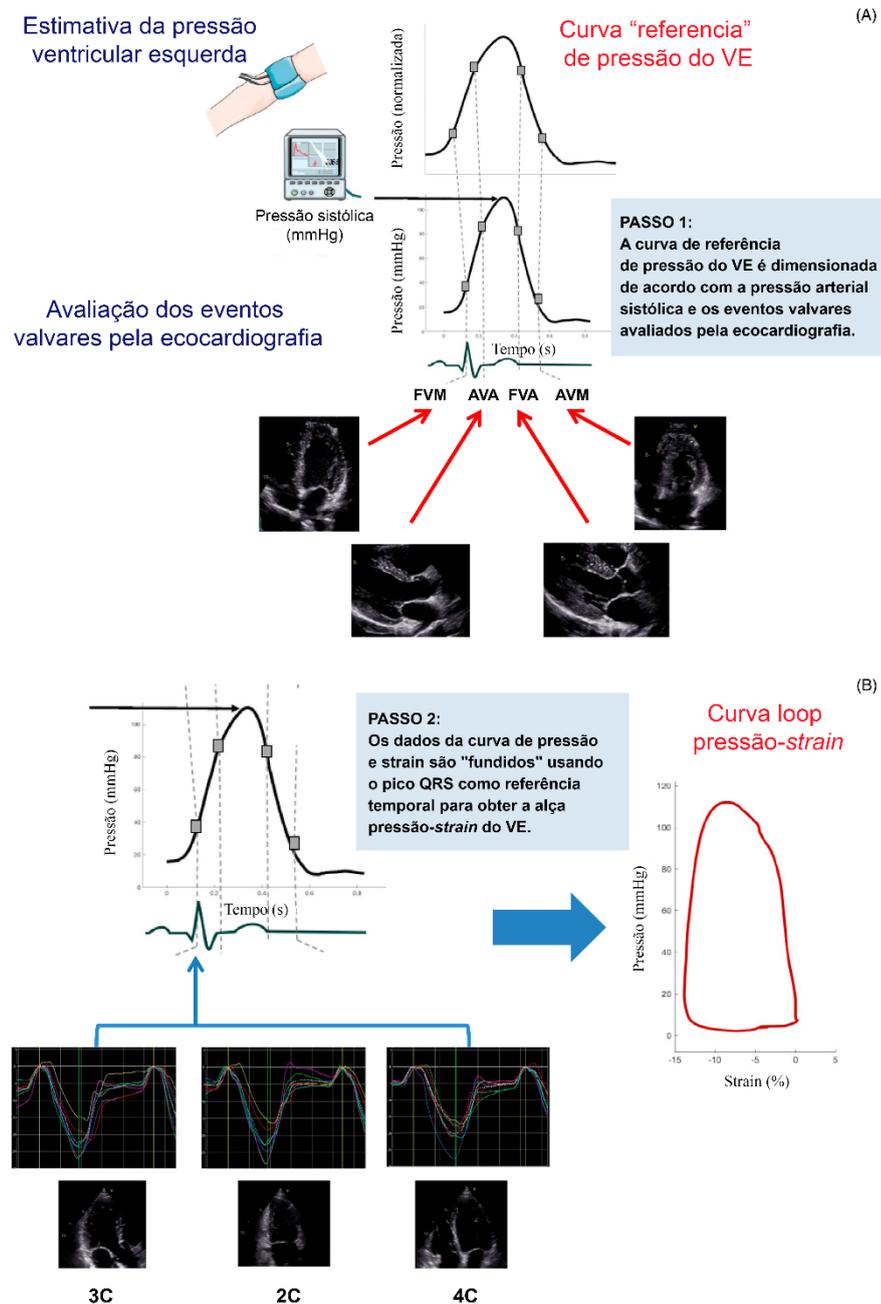


Figura 5: Exemplo da estimativa da curva de pressão do VE.

A curva de pressão não invasiva do VE foi obtida por meio de uma curva de referência empírica normalizada, ajustada de acordo com a duração das fases isovolumétrica e de ejeção do ventrículo esquerdo, definidas pela avaliação dos eventos valvares pela ecardiografia (A). Os dados de pressão foram então combinados com os dados do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo usando o início da onda R no eletrocardiograma como uma referência de tempo comum (B, painel esquerdo); os dados foram então usados para a estimativa dos loops de pressão-*strain* em cada segmento do miocárdio (B, painel direito). FVM: fechamento da valva mitral; AVA: abertura da valva aórtica; FVA: fechamento da valva aórtica; AVM: abertura da valva mitral. 3C: três câmaras; 4C: quatro câmaras; 2C: duas câmaras.

Fonte: Adaptado E. Gall *Echocardiography* 2019 Vol. 36 Issue 10 Pages 1814-1824

A **Figura 6** ilustra uma curva de pressão-*strain* em um VE normal. Inicia com uma rápida ascensão na pressão do VE, com mudança mínima no *strain* durante a contração isovolumétrica. Com a abertura da válvula aórtica, a ejeção ventricular aumenta o SLGVE com a deformação do miocárdio atingindo seu ponto mais alto no momento que a pressão VE começa a diminuir. A pressão ventricular em seguida cai rapidamente com pouca variação no *strain* correspondendo à fase de relaxamento isovolumétrico. Quando a pressão VE cai abaixo da pressão atrial esquerda inicia a diástole, a válvula mitral se abre, o VE relaxa rapidamente ⁽⁷⁰⁾.

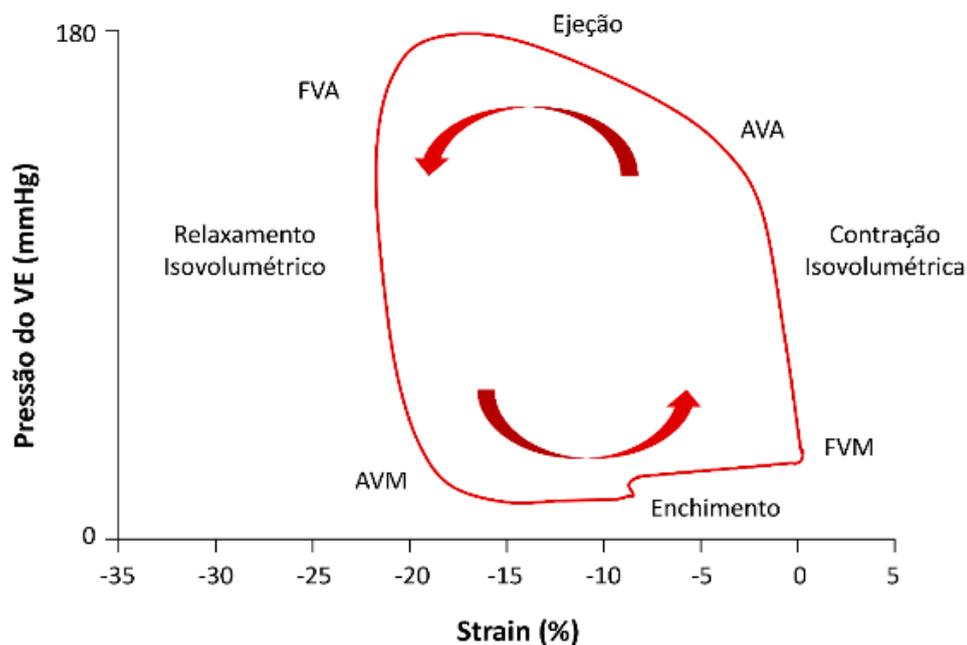


Figura 6: Alça de pressão-*strain* mostrando a relação entre os tempos dos eventos cardíacos e mudanças na pressão VE e SLG.

SLG (*strain* longitudinal global); FVA (fechamento da válvula aórtica); AVA (abertura da valva aórtica); FVM (fechamento da válvula mitral); AVM (abertura da válvula mitral).

Fonte: Adaptado J. Chan, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2019;20:31-39.

O trabalho miocárdico (TM) avaliado de forma não invasiva é uma ferramenta de diagnóstico recente, exclusiva dos equipamentos de ultrassom da marca General Electric. A análise é realizada offline por software específico EchoPAC. O TM obtido pode ser dividido em diferentes componentes e índices sendo eles: ^(69, 71)

- **Índice de Trabalho Miocárdico (ITM, mmHg%)**: trabalho total dentro da área de pressão versus *strain* ou seja, trabalho total realizado pelo VE durante sístole

mecânica (do fechamento a abertura da válvula mitral) contração e relaxamento isovolumétricos.

- **Trabalho Construtivo Global (TCG, mmHg%):** trabalho positivo realizado durante encurtamento na sístole, adicionando trabalho negativo durante alongamento na fase de relaxamento isovolumétrico. Ou seja, trabalho realizado pelo VE que contribui para a ejeção durante sístole.
- **Trabalho Desperdiçado Global (TDG, mmHg%):** trabalho negativo realizado durante a sístole (alongamento dos miócitos ao invés de encurtar) adicionando encurtamento do VE durante o relaxamento isovolumétrico. É o oposto do que é esperado no tempo do ciclo cardíaco e, portanto, não contribui para a ejeção ventricular esquerda e é associado com perda de energia. O TDG ocorre durante as contrações dessincronizadas, como durante o bloqueio de ramo, isquemia miocárdica e algumas outras doenças miocárdicas. Trabalho desperdiçado adiciona uma carga metabólica ao ventrículo que pode contribuir para remodelamento reverso. Em corações normais, menos de 5% do trabalho é desperdiçado.
- **Eficiência Miocárdica (EM, %):** calculada pela razão: trabalho construtivo dividido pela soma do trabalho construtivo e desperdiçado. Seu valor é dado em porcentagem de 0 a 100% de eficiência.

Alguns estudos propuseram valores de normalidade para o TM e seus componentes. O estudo NORRE foi o primeiro grande estudo multicêntrico e prospectivo que incluiu 226 indivíduos saudáveis em 22 instituições. TM foi analisado e os valores de normalidade foram determinados de acordo com a idade e o sexo. Os valores médios descritos foram: ITM de 1896 ± 308 mmHg%, TCG de 2232 ± 331 mmHg%, TDG de 78.5 mmHg% (53–122.2) e EM 96 % (94–97) (**Tabela 1**). Neste estudo não foi descrito uma forte correlação entre o TM com a idade e sexo, contudo houve uma associação entre os componentes ITM e TCG com a pressão arterial sistólica ⁽⁷²⁾. Uma subanálise deste estudo, mostrou boas correlações entre ITM com a FE e *strain* radial global e entre o TCG com *strain* radial global, *strain* circunferencial e *strain* longitudinal global ⁽⁷³⁾.

Tabela 1: Parâmetros do Trabalho Miocárdio em indivíduos saudáveis de acordo com estudo NORRE.

	Total, média DP ou mediana (IIQ)	Total, 95% IC ou limites de normalidade EP	Masculino, média DP ou mediana (IIQ)	Masculino, IC 95% ou limites de normalidade EP	Feminino, média DP ou mediana (IIQ)	Feminino, IC 95% ou limites de normalidade EP	valor p*
ITM (mmHg%)	1896 ± 308	1292–2505	1849 ± 295	1270–2428	1924 ± 313	1310–2538	0.07
TCG (mmHg%)	2232 ± 331	1582–2881	2228 ± 295	1650–2807	2234 ± 352	1543–2924	0.9
TDG (mmHg%)	78.5 (53–122.2)	226 ± 28 ^a	94 (61.5–130.5)	238 ± 33 ^a	74 (49.5–111)	239 ± 39 ^a	0.013
EM (%)	96 (94–97)	91 ± 0.8 ^b	95 (94–97)	90 ± 1.6 ^b	96 (94–97)	91 ± 1 ^b	0.026

ITM: Índice de Trabalho Miocárdico, TCG: Trabalho Construtivo Global, TDG: Trabalho Desperdiçado Global, EM: Eficiência Miocárdica, IC: intervalo de confiança, IIQ: intervalo interquartil, DP: desvio padrão, EP: erro padrão

a: Maior valor esperado; b: Menor valor esperado. *Diferenças de valor de p entre os sexos.

Adaptado Fonte: Manganaro R., European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2018) 0, 1–9 doi:10.1093/ehjci/je188

Galli et al. apresentaram uma análise de 115 indivíduos saudáveis e descreveram os valores dos componentes do TM de acordo com a idade, gênero e segmentos do VE. Eles não encontraram diferenças entre os subgrupos específicos de idade, porém foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres. O ITM e TCG foram maiores em mulheres (2031 ± 247 vs. 1874 ± 232 mmHg%, $p = 0,001$ e 2289 ± 261 vs. 2194 ± 207 mmHg%, $p = 0,04$, respectivamente) (**Tabela 2**). Isso está em concordância com o conhecimento estabelecido de que GLS e o e' são maiores em mulheres do que nos homens^(69, 74). Galli et al. também demonstraram uma diferença significativa entre trabalho segmentar basal, médio e apical do VE, sendo maior no ápice do que na base. Estudos anteriores já descreveram que no *strain* segmentar há um aumento da base para o ápice, o que é atribuído à curvatura e arquitetura das fibras apicais do VE^(69, 75).

Tabela 2. Valores de referência para parâmetros de trabalho do miocárdico na população geral e de acordo com o sexo de acordo com Galli et al.

	Todos	Feminino	Masculino	valor de p
ITM (mmHg%)	1926 ± 247	2031 ± 247	1874 ± 232	.001
5–95° percentil	1534–235	1626–2532	1500–2239	
TCG (mmHg%)	2224 ± 229	2289 ± 261	2194 ± 207	.04
5–95° percentil	1894–2647	1895–2767	1853–259	
TDG (mmHg%)	90 (61–123)	87 (60–122)	91 (61–123)	.95
5–95° percentil	38–195	23–167	92–99	
EM (%):	96 (94–97)	96 (94–97)	96 (94–97)	.69
5–95° percentil	91–98	92–99	91–98	

ITM: Índice de Trabalho Miocárdico, TCG: Trabalho Construtivo Global, TDG: Trabalho Desperdiçado Global, EM: Eficiência Miocárdica

Adaptado Fonte: E. Galli Echocardiography 2019;36(10):1814-1824.

Outro estudo com 769 indivíduos saudáveis da coorte STAAB analisou os componentes do TM de acordo com idade e sexo e comparou com parâmetros ecocardiográficos convencionais, como FEVE e SLG. ITM foi maior nas mulheres quando comparado aos homens, enquanto TCG, EM e TDG não diferiram entre os sexos. Observou-se uma associação entre TDG e o EM com o avanço da idade. Houve aumento do TDG com a idade, resultando em diminuição do EM⁽⁷⁶⁾.

1.5 Avaliação da aptidão cardiorrespiratória

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é um teste de esforço máximo com análise simultânea das trocas gasosas que fornece uma avaliação integrada e abrangente das respostas fisiológicas ao exercício e é o padrão-ouro para mensurar a aptidão cardiorrespiratória⁽⁷⁷⁾. É um método validado para identificar a etiologia da intolerância ao esforço e quantificar a limitação da capacidade de exercício. Pode ajudar não só a diferenciar doenças pulmonares, vasculares e cardiovasculares, mas também a desmascarar os mecanismos subjacentes e muitas vezes complexos⁽⁷⁸⁾.

Reconhecendo que a maioria dos sintomas pós-COVID-19 está relacionada ou agravada por esforço, o TCPE é uma ferramenta útil de pesquisa para entender os vários processos fisiológicos que se tornam disfuncionais na COVID longa^(79, 80). No TCPE são geradas, além das informações decorrentes de um teste ergométrico, informações relativas à ventilação e às frações expiradas de oxigênio e de gás carbônico. Com estas medidas, outras variáveis são calculadas ou derivadas pelo sistema integrado ao computador, sendo as principais o consumo de oxigênio, a produção de gás carbônico e as medidas da ventilação⁽⁸¹⁾. Habitualmente também se mensura a saturação arterial de oxigênio durante o esforço, o que auxilia a detecção dos distúrbios na difusão pulmonar^(77, 81).

Sendo assim, o TCPE permite a mensuração de diversas variáveis para auxiliar a identificação dos mecanismos de limitações funcionais em exercício. As variáveis, avaliadas são:

- Consumo de oxigênio (VO_2) é a variável mais validada do TCPE, é uma medida objetiva da capacidade funcional referente ao esforço máximo realizado. O $VO_{2\text{pico}}$ está relacionado com o débito cardíaco, com o conteúdo arterial de oxigênio e com a troca gasosa em nível alvéolo-capilar. É considerada o padrão-ouro para a avaliação da aptidão cardiorrespiratória individual, a qual tem comprovado valor prognóstico. Após esforços com cargas crescentes, ao se atingir a exaustão ou algum critério para interrupção do esforço, obtêm-se o VO_2 máximo (apresenta como um platô final na curva da variável, no qual o aumento no trabalho não ocasiona elevação adicional dos valores) ou o $VO_{2\text{pico}}$ (a ausência de platô utiliza o maior valor alcançado). O valor do VO_2 é comparado com os valores de referência para a variável, de acordo com o gênero, idade e antropometria^(78, 82).

- Produção de gás carbônico (VCO_2) seu valor isolado não tem relevância é um parâmetro mais utilizado no cálculo de outras variáveis ⁽⁸¹⁾.
- VE ou Ventilação – Minuto: refere ao volume total respirado em 1 minuto, é o resultado do produto do volume corrente (VC) pela frequência respiratória (FR) ⁽⁸¹⁾.
- Razão de troca respiratória (RER) é a relação entre o CO_2 produzido e o O_2 consumido. Em repouso o valor permanece ao redor de 0,7 e 0,85 e reflete o metabolismo predominante de lipídeos como fonte de energia. No esforço progressivo o metabolismo gradativamente utiliza carboidratos como fonte de energia, os valores se aproximam de 1,0 já podem refletir um esforço intenso, porém aqueles $\geq 1,10$ são buscados no TCPE e têm sido aceitos como um parâmetro de exaustão ou quase exaustão ⁽⁸¹⁾.
- Equivalentes ventilatórios de oxigênio e gás carbônico
 - VE/CO_2 – Representa a correlação da ventilação e da perfusão com o sistema pulmonar indicam quantos litros de ar por minuto são necessários e devem ser ventilados para eliminar 1 L de CO_2 . Geralmente reflete a severidade da doença e o prognóstico em inúmeras situações clínicas como insuficiência cardíaca, miocardiopatia hipertrófica, hipertensão pulmonar, DPOC e doenças intersticiais pulmonares ⁽⁸¹⁾.
 - VE/VO_2 – Reflete o custo do VO_2 no pico do esforço, indicam quantos litros de ar por minuto são necessários e devem ser ventilados para consumir 1 L de O_2 ⁽⁸¹⁾.
- Pulso de oxigênio (VO_2/FC) é a relação do VO_2 com a frequência cardíaca. É a forma não invasiva de avaliar o volume sistólico em reposta ao exercício, reflete a quantidade de O_2 que é transportada a cada sístole cardíaca, o que a torna uma importante variável para avaliação da reposta da função ventricular em esforço. Aumenta de forma linear com a carga de trabalho. Auxilia no diagnóstico de isquemia, sugerindo disfunção ventricular ^(78, 81).
- Inclinação da eficiência da captação do oxigênio (OUES: *oxygen uptake*

efficiency slope) é um parâmetro submáximo capaz de avaliar de forma global a eficiência cardiorrespiratória. Definido como a taxa de aumento no consumo de oxigênio em resposta ao aumento na ventilação pulmonar, sendo um índice que indica a eficiência na captação de oxigênio pelos pulmões e sua extração em nível periférico. Quanto mais inclinada for a reta ajustada, maior é o valor do OUES e mais eficiente é o consumo de oxigênio ^(78, 83).

- VE/VCO_2 *slope*: é a relação entre a VE, plotada no eixo Y e a VCO_2 no eixo X, ambas mensuradas em L/min. Demonstra a eficiência ventilatória. Está relacionado à presença de alterações na relação ventilação-perfusão ou hiperventilação. Nos pacientes portadores de IC, hipertensão pulmonar, miocardiopatia hipertrófica, DPOC e doença pulmonar restritiva reflete a gravidade e o prognóstico ^(78, 81).

METODOLOGIA

1.6 Delineamento da pesquisa

Estudo observacional do tipo transversal.

1.7 Amostra do estudo

A amostra foi composta por 66 adultos, com diagnóstico clínico de COVID longa, recrutados do “Vida pós-COVID-19, Programa de Reabilitação e Acompanhamento Ambulatorial” Faculdade Ceilândia (FCE) da Universidade de Brasília (UnB), no período de junho de 2021 a agosto de 2022, foi utilizando o método de amostragem de conveniência.

Crítérios de inclusão: participantes com 18 anos de idade ou mais, que apresentassem diagnóstico confirmado de COVID-19 com gravidade moderada a crítica, de acordo com as definições do *National Institutes of Health* ⁽⁴³⁾, com sintomas relatados por mais de três meses após infecção aguda, distinguindo uma condição de COVID longa.

Definições segundo National Institutes of Health⁽⁴³⁾.

- Infecção assintomática ou pré-sintomática: indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2 usando um teste virológico (ou seja, um teste de amplificação de ácido nucleico ou um teste de antígeno), mas que não têm sintomas compatíveis com COVID-19.
- Doença leve: Indivíduos que apresentam algum dos sinais e sintomas de COVID-19 (por exemplo, febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dores musculares, náuseas, vômitos, diarreia, perda de paladar e olfato), mas que não apresentam falta de ar, dispneia ou imagem anormal do tórax.
- Doença moderada: Indivíduos que mostram evidência de doença respiratória inferior durante avaliação ou por imagem e que têm uma saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso (SO_2) $\geq 94\%$ no ar ambiente ao nível do mar.
- Doença grave: Indivíduos com $SO_2 < 94\%$ em ar ambiente ao nível do mar, uma proporção da pressão parcial de oxigênio arterial com o oxigênio inspirado fracionado (PaO_2 / FiO_2) < 300 mm Hg, frequência respiratória > 30

respirações/min ou infiltrados pulmonares > 50%.

- Doença crítica: Indivíduos com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou múltiplos órgãos disfunção, requerendo hospitalização e/ou suporte respiratório não invasivo (Pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), cateter de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica invasiva).

Critérios de exclusão: incluíram gravidez, dependência de outras pessoas para realizar atividades da vida diária durante o mês anterior à última internação (auxílios para deambular foram aceitos); comprometimento cognitivo documentado; lesão medular comprovada e/ou suspeita ou outros distúrbios neuromusculares que resultaram em fraqueza permanente ou prolongada (não incluindo fraqueza adquirida no hospital); doença neurológica grave; morte considerada inevitável como resultado da doença atual e falta de vontade de participar.

1.8 Local da pesquisa

As avaliações foram realizadas no Laboratório de Fisiologia e Biofísica da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília, situado no Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília – DF e na Clínica Medcor localizada CLSW 105 bloco A salas 37 a 39 e na Clínica Fitcordis SGAS 915 Advance Centro Clínico/ Sala 15.

1.9 Considerações éticas

O programa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE 56994822.5.0000.809) (**Anexo III**) junto ao Ensaio Clínico denominado “Vida pós-COVID-19 Programa de Reabilitação e Acompanhamento Ambulatorial”, registrado sob número de ensaio clínico [NCT04595097](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04595097) e que teve o seu protocolo de ensaio clínico publicado junto a Revista BJM open (doi:10.1136/ bmjopen-2021-049545) ⁽⁸⁴⁾.

As informações coletadas dos participantes do estudo estão mantidas em sigilo e armazenadas no banco de dados do laboratório. Apenas os pesquisadores têm acesso aos dados para garantir o anonimato e o respeito da dignidade humana, cumprindo todos os requisitos de bioética da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e a Declaração de Helsinque

para pesquisas com seres humanos. Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo IV**).

1.10 Variáveis principais do estudo

Quanto aos dados clínicos e demográficos, as variáveis foram: Gravidade da COVID, sexo, idade, peso, superfície corporal.

Quanto à capacidade cardiorrespiratória: VO_2 pico, $mL.kg^{-1}.min^{-1}$; VE/VCO_2 slope, OUES; OUES*, % predito; pulso de oxigênio de pico, $mL.beat^{-1}$.

Quanto a função cardíaca: Fração de ejeção (FE, %) pelo método de Simpson, *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE, %), trabalho miocárdico e seus índices: índice de trabalho miocárdico (ITM, mmHg%), trabalho construtivo global (TCG, mmHg%), trabalho desperdiçado global (TDG, mmHg%) e eficiência miocárdica (EM, %).

1.11 Protocolo de avaliações

Os pacientes do Ensaio Clínico denominado “Vida pós-COVID-19, Programa de Reabilitação e Acompanhamento Ambulatorial” que completavam os critérios de inclusão da amostra, foram convidados a participarem do estudo e se de acordo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos os pacientes que não realizaram o teste cardiopulmonar de exercício e aqueles nos quais as imagens ecocardiográficas estavam inadequadas para a avaliação do *strain* longitudinal global e do trabalho miocárdico (**Figuras 7 e 8**).

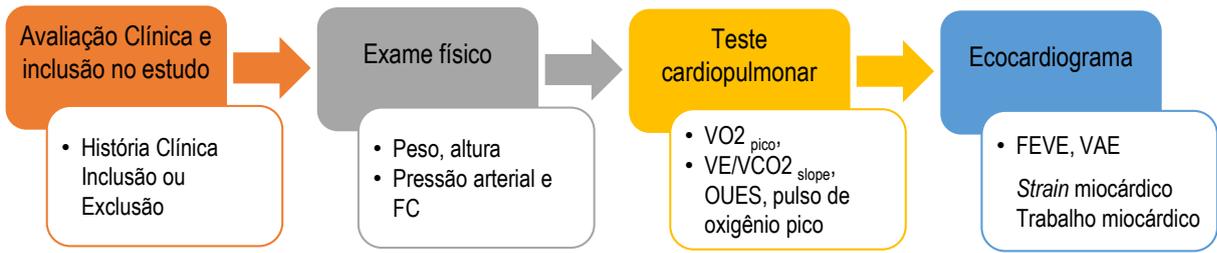


Figura 7: Modelo representativo das etapas do protocolo de avaliação cardiorrespiratória de pacientes com COVID longa.

Fonte: elaborado pelo autor.

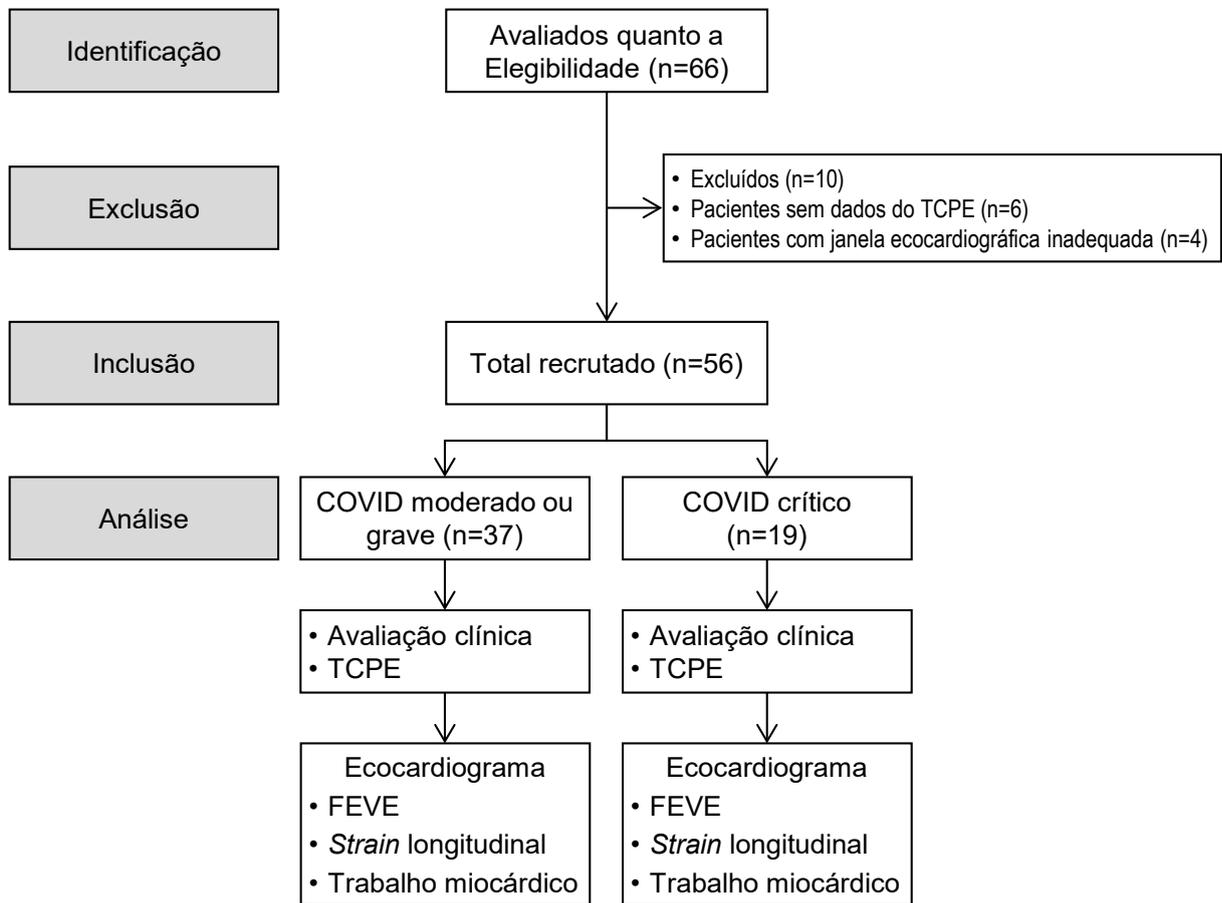


Figura 8: Fluxograma da amostra estudada.

Fonte: elaborado pelo autor.

1.12 Dados clínicos e demográficos

Essa seção teve como objetivo categorizar os participantes dentro dos critérios de inclusão padronizados e constando de história clínica, exame físico e dados demográficos.

1.13 Questionários padronizados

Os questionários padronizados tiveram como objetivo avaliar a eventual presença de dispneia, fadiga e a qualidade de vida. A avaliação dos sintomas de dispneia foi realizada por meio da escala mMCR^(85, 86), a fadiga por meio da escala de severidade de fadiga^(87, 88) e a de qualidade de vida pelo instrumento EQ-5D-3L⁽⁸⁹⁾, descritos a seguir.

A **escala modificada do Medical Research Council (mMRC)**^(85, 86) é uma escala de classificação de cinco níveis baseada na percepção do paciente do grau de dispneia nas atividades diárias.

- **Grau 0:** sem fôlego com exercício extenuante;
- **Grau 1:** faltar o ar ao se apressar em terreno plano ou subindo uma pequena colina;
- **Grau 2:** andar mais devagar do que pessoas da mesma idade em terreno plano e experimentar falta de ar ou a necessidade de parar para respirar ao caminhar em terreno plano no seu próprio ritmo;
- **Grau 3:** parar para respirar depois de caminhar cerca de 100 metros, ou após alguns minutos no plano;
- **Grau 4:** sem fôlego para sair de casa, ou sem fôlego ao vestir ou despir

A **escala de severidade da fadiga (ESF)**^(87, 88) é uma escala autoaplicável formada por nove afirmações que descrevem a gravidade e a influência da fadiga nas atividades de vida diária dos indivíduos durante as duas últimas semanas. A escala de severidade da fadiga (ESF) é composta por nove afirmações, sendo que, para cada item, o paciente é instruído a escolher um escore que varia de 1 a 7, sendo 7 o nível máximo de concordância com a afirmação.

1. Minha motivação é menor quando eu estou fadigado.

2. Exercícios me deixam fadigado.
3. Eu estou facilmente fadigado.
4. A fadiga interfere com meu desempenho.
5. A fadiga causa problemas frequentes para mim.
6. Minha fadiga impede um desempenho físico constante.
7. A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades.
8. A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho.
9. A fadiga interfere com meu trabalho, minha família ou com minha vida social.

O **sistema descritivo EQ-5D-3L** ^(90, 91) compreende cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Cada dimensão tem 3 níveis: sem problemas, alguns problemas e problemas extremos. O paciente é solicitado a indicar seu estado de saúde, marcando a caixa ao lado da afirmação mais adequada em cada uma das cinco dimensões. Essa decisão resulta em um número de 1 dígito que expressa o nível selecionado para essa dimensão. Os dígitos das cinco dimensões podem ser combinados em um número de 5 dígitos que descreve o estado de saúde do paciente.

1.14 Avaliação antropométrica

Durante avaliação antropométrica, foi aferido o peso e a altura por meio de uma balança mecânica tipo plataforma convencional. Foi solicitado aos participantes que retirassem os sapatos e que permanecessem com a menor quantidade de roupa possível, mantendo-se no centro da balança em posição ortostática com os braços ao longo do corpo. Para o diagnóstico do estado nutricional dos indivíduos foi utilizado o Índice de Massa Corpórea [$\text{Peso (kg) / Altura (m)}^2$].

1.15 Teste cardiopulmonar de exercício (TCPE)

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) foi realizado em cicloergômetro (Corival, Lode, Holanda) com sistema de análise de gases respiração a respiração (Quark CPET, Cosmed, Itália ou Metalyser 3B, Cortex, Alemanha) seguindo recomendações

internacionais^(81, 92, 93). O teste de esforço máximo limitado por sintomas foi realizado com protocolo de rampa individualizado e a aumento da taxa de carga foi linear e ajustada de acordo com idade, sexo e avaliação clínica. Esse ajuste de carga no protocolo de rampa foi individualizado para produzir um teste de esforço limitado à fadiga com duração esperada de oito a doze minutos. O sistema foi calibrado de acordo com as recomendações do fabricante para garantir medições confiáveis.

Foram avaliadas as seguintes variáveis do TCPE frequência cardíaca de pico (FC, batimentos por minuto), consumo de oxigênio de pico relativo ($VO_{2\text{pico}}$, $\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), inclinação VE/ VCO_2 , OUES e pulso de oxigênio de pico (mL. beat^{-1}). O $VO_{2\text{pico}}$ foi expresso como a maior média de 30 segundos obtida no minuto final do teste. Os valores considerados para FC pico e pulso de oxigênio pico foram os maiores alcançados no pico do esforço. OUES foi calculado usando todas as medidas de esforço^(94, 95). O $VO_{2\text{pico}}$ e OUES previstos foram baseados em valores de referência brasileiros⁽⁹⁶⁾ e FC pico prevista por Tanaka et al⁽⁹⁷⁾.

1.16 Ecocardiograma transtorácico (ETT)

O exame de ecocardiograma transtorácico (ETT) foi realizado com o equipamento de ultrassom (Vivid S70 N, GE Healthcare, Horten Noruega). Parâmetros ecocardiográficos convencionais foram registrados de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE) e da *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI)⁽⁹⁸⁾. A avaliação do VE incluiu: diâmetros, avaliação da função sistólica e diastólica. A FEVE foi medida usando o método biplanar de Simpson nas janelas apical 4 e 2 câmaras (CH). A massa ventricular esquerda foi calculada usando a equação proposta por Devereux et. al.⁽⁹⁹⁾ indexada para a superfície corpórea; espessura relativa (ER) foi calculada pela razão entre 2 vezes a parede posterior do VE e diâmetro diastólico final do VE, com o $> 0,42$ sendo considerado anormal.

As medidas obtidas do átrio esquerdo (AE) foram o diâmetro ântero-posterior e o volume do AE realizado recorrendo ao método de Simpson modificado, a partir da janela apical esquerda de 2 ou 4 câmaras.

Os índices de função diastólica foram avaliados com base nas combinações de parâmetros clínicos e ecocardiográficos avaliados ao bidimensional, ao doppler convencional,

ao doppler tecidual mitral septal e lateral conforme sugerido por Nagueh SF e. al. ^(67, 68) Foi obtido o fluxo mitral com medidas do pico das velocidades diastólicas precoces (onda E) e tardias (onda A) com o cálculo da relação E/A. As velocidades diastólicas precoces do anel mitral septal e lateral (e') foram adquiridas no corte apical de quatro câmaras e posteriormente calculado a relação E/e.

O ventrículo direito (VD) foi capturado na visualização apical focalizada. A função sistólica do (VD) mensurada através da excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) medida usando o modo M na projeção apical 4CH e a velocidade sistólica do doppler tecidual do anel tricúspide (s'). A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi estimada pela medida da velocidade de pico da regurgitação tricúspide, quando presente, incluindo a pressão atrial direita (AD). A pressão do AD foi avaliada com base no tamanho da veia cava inferior e na colapsibilidade ⁽¹⁰⁰⁾.

1.17 Aquisição de imagem 2D-STE e análise offline

A análise de *speckle-tracking* foi guiada pelo Documento de Consenso da Força-Tarefa EACVI/ASE/Indústria para padronizar a imagem da deformação miocárdica do VD e do VE ⁽⁵⁴⁾. As imagens foram obtidas usando imagens em escala de cinza dentro de taxas de quadros ideais de 60-70 quadros/segundo, após ajustes ideais de largura e profundidade do setor. Uma região de interesse (ROI) foi então apresentada pelo software, a adequação do tracking e ROI ajustada manualmente quando apropriado, e o software calculou o SLGVE para projeção *bull's eye*, utilizando a média ponderada do pico sistólico longitudinal de todos os segmentos utilizando o modelo de 17 segmentos a partir das visualizações apicais de 4, 2 e 3 câmaras.

Finalmente, o *strain* longitudinal do ventrículo direito (RVLS) foi avaliado, medindo ao *strain* da parede livre do VD no corte apical 4CH otimizado para visualização do VD ⁽¹⁰¹⁾. Embora todos os valores de *strain* sejam valores negativos, eles foram apresentados como valores absolutos onde uma diminuição - menor valor absoluto - denota deterioração da função do VE ou VD.

Após a obtenção do *bull's eye* do *strain* longitudinal, utilizando o influxo mitral pelo doppler pulsátil e o fluxo aórtico obtido pelo doppler contínuo, mediu-se o tempo de

abertura e fechamento da valva mitral, bem como o tempo de abertura e fechamento da valva aórtica e adicionados ao software. A pressão arterial aferida imediatamente antes do exame ecocardiográfico na posição deitada foi informada.

Em seguida, a estimativa não invasiva do TM e seus índices relacionados: índice de trabalho miocárdico (ITM), trabalho construtivo global (TCG), trabalho desperdiçado global (TDG) e eficiência miocárdica (EM) foi quantificada pelo método não invasivo proposto por Russell et. al. e gerada automaticamente pelo software ^(61, 67, 74).

Foram utilizados como valores de referência os parâmetros de normalidade propostos pelo estudo NORRE, considerando índice do trabalho miocárdico: 1896 ± 308 mmHg%, trabalho construtivo global: 2232 ± 331 mmHg%, trabalho desperdiçado global: 78,5 mmHg% (53–122,2) e GWE 96 % (94–97) ⁽⁷²⁾.

As avaliações ecocardiográficas do 2D-STE e do TM foram realizadas offline usando o software EchoPac 203 (General Electric Vingmed Ultrasound, Milwaukee, Wisconsin) por um único investigador experiente cego para todas as informações clínicas.

1.18 Análise estatística

A análise estatística foi realizada no software IBM-SPSS versão 27.0 for Windows. Para avaliação da normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartilico (percentil 25 e 75) para variáveis contínuas ou frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas. Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a gravidade da doença aguda de COVID-19, podendo ser moderada- grave ou crítica e as diferenças entre os grupos foram investigadas usando o teste não paramétrico U de Mann-Whitney.

As correlações entre as variáveis antropométricas e ecocardiográficas foram calculadas por meio do teste de correlação de Spearman, uma vez que a maioria das variáveis tinha uma distribuição não normal. Regressões multilíneas foram realizadas com as variáveis ecocardiográficas derivadas do TM como variáveis dependentes e gravidade da doença, idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) como variáveis independentes. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado indicativo de significância estatística.

RESULTADOS

1.19 Características da amostra

Sessenta e seis pacientes foram elegíveis, dentre os quais dez pacientes foram excluídos, quatro pacientes não realizaram o teste cardiopulmonar de exercício, dois pacientes apresentaram erro de coletas no TCPE e quatro pacientes por apresentarem imagens ecocardiográficas inadequadas para análise do STE (**Figura 8**). A amostra foi composta de 56 pacientes (59% mulheres) (**Figura 9**). A mediana da idade foi de 56 (43-63) anos. O ecocardiograma foi realizado com um intervalo de 7,9 meses da doença aguda (5,2-13,6). Em relação à gravidade da doença por COVID-19, 37 pacientes (66%) foram classificados no grupo moderado e grave e 19 pacientes (34%) no grupo crítico. Hipertensão foi a comorbidade mais comum (63%), seguida de obesidade (57%) e diabetes mellitus (20%). Não houve diferença na prevalência de comorbidades entre a gravidade da doença ($p>0.05$) (**Tabela 3**). Contudo apesar do IMC não ter diferença estatística significativa, observamos uma diferença clínica relevante com valores maiores no grupo crítico [30,2 (26,6-32,1) versus 33,0 (28,9-40,1) kg/m²; $p=0,05$].

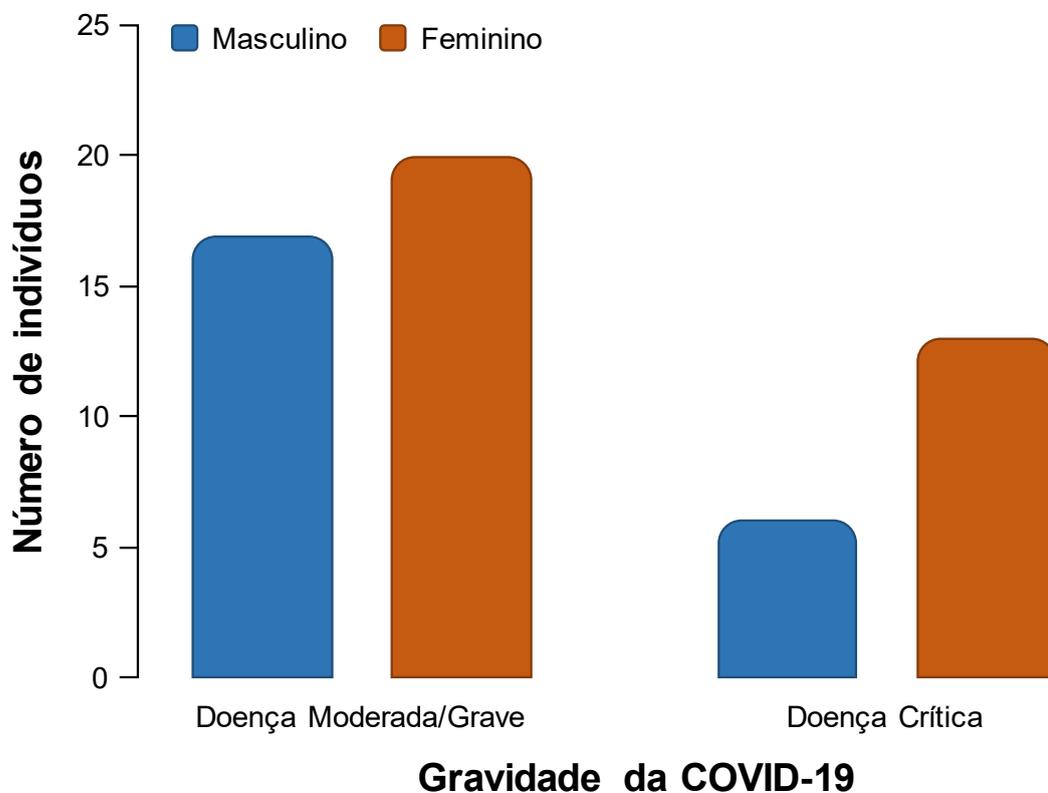


Figura 9: Distribuição da frequência de indivíduos de acordo com o sexo em voluntários com diagnóstico de COVID-19 com gravidade moderada/grave e crítica na fase aguda.

Fonte: elaborado pelo autor.

Em relação aos sintomas, os mais prevalentes foram fadiga (71,4%), dor muscular (21,4%), fraqueza muscular periférica (19,6%) e dispnéia (17,9%), entretanto a prevalência entre os grupos não foi diferente ($p>0.05$) (**Tabela 3**).

1.20 Capacidade cardiorrespiratória em relação gravidade da COVID-19.

Quanto a avaliação da capacidade cardiorrespiratória, o TCPE revelou uma redução expressiva da aptidão cardiorrespiratória em toda a população. O $VO_{2\text{pico}}$ teve um valor mediano de 53% (47-59%) dos valores previstos e o OUES de 67% (53-85%). Apesar da diferença observada no $VO_{2\text{pico}}$ (17,1 vs. 14,5), não houve diferença significativa entre os grupos de gravidade da doença nesta variável e nas outras analisadas do TCPE (**Tabela 3**).

Tabela 3. Características clínicas e demográficas de voluntários sintomáticos recuperados da COVID-19 com diferentes gravidades.

Variável	Total (n=56)	Doença Moderada/ Grave (n=37)	Doença Crítica (n=19)	<i>p</i>
Dados demográficos				
Idade, anos	56 (43-63)	54 (44-56)	53 (41-64)	0,47
Sexo feminino, f (%)	33 (59)	20 (54)	13 (68)	0,30
IMC, kg/m ²	31,2 (27,0-33,5)	30,2 (26,6-32,1)	33,0 (28,9-40,1)	0,05
Intervalo da avaliação				
Tempo em meses	7,9 (5,2-13,6)	6,5 (4,4-13,6)	9,4 (6,7-14,6)	0,32
Fatores de risco cardiovascular, f (%)				
Hipertensão	35 (63)	26 (70)	10 (53)	0,09
Diabetes Mellitus	11 (20)	8 (22)	3 (16)	0,60
Obesidade	32 (57)	19 (51)	13 (68)	0,22
Sintomas pós-COVID, f (%)				
Fadiga	40 (71,4)	27 (73)	13 (68,4)	0,72
Dor muscular	12 (21,4)	10 (27)	2 (10,5)	0,15
Fraqueza muscular periférica	11 (19,6)	5 (13,5)	6 (31,6)	0,11
Dispneia	10 (17,9)	8 (21,6)	2 (10,5)	0,31
TCPE				
FC pico, bpm	141 (123-156)	139 (116-155)	147 (137-160)	0,16
VO ₂ pico(ml/Kg/min)	15,6 (12,6-19,9)	17,1 (12,9-20,3)	14,5 (11,4-18,2)	0,16
VO ₂ pico (% predito)	53 (47-59)	53 (47-63)	51 (45-58)	0,31
VE/VCO ₂ slope	35 (31-40)	34 (31-39)	35 (30-42)	0,85
OUES*	1580 (1318-1951)	1685 (1324-2078)	1490 (1289- 1798)	0,22
OUES em % do predito	66,9 (53,1-84,5)	67,1 (54,8-77,6)	63,6 (52,1-86,1)	0,88
Pulso oxigênio pico, mL/beat	9,8 (8,4-10,6)	10,0 (8,7-11,7)	9,0 (7,9-9,9)	0,07
Razão de troca respiratória	1,20 (1,11-1,25)	1,18 (1,12-1,23)	1,23 (1,10-1,33)	0,69

IMC: índice de massa corporal; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; FC: frequência cardíaca; Pico VO₂ consumo de oxigênio de pico; VE/VCO₂ slope: inclinação relação entre a ventilação (VE) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂), OUES: curva de eficiência de consumo de oxigênio.

Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil ou frequências relativas e absolutas. Estatística: Teste de Mann-Whitney. *P* < 0,05 considerado como diferença significativa. * Pacientes avaliados=54

Fonte: elaborado pelo autor.

1.21 Parâmetros ecocardiográficos com base na gravidade da doença COVID-19.

Os índices ecocardiográficos estão apresentados na **(Tabela 4)**. A FEVE calculada foi semelhante entre os voluntários que apresentaram gravidade moderada/grave e crítica [67 (66-69) % vs. [66 (66-71) %, $p>0.05$]. A pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD) foi maior no subgrupo crítico [33 (32-38) vs. 27 (23-31) mmHg, $p = 0,001$]. Ainda, não foi encontrada disfunção do VD em nenhum dos grupos (considerando TAPSE < 17 mm e velocidade S do VD $< 9,5$ cm/s como referência).

Tabela 4. Variáveis ecocardiográficas de voluntários sintomáticos recuperados da COVID-19 com diferentes gravidades.

Variável	Doença			Valor P
	Total (n=56)	Moderada/Grave (n=37)	Doença Crítica (n=19)	
Volume AE, ml/m ²	24,2 (21,1-29,8)	24,2 (21,5-29,6)	24,4 (19,3-31,6)	0,68
VDVE, ml	68 (59-84)	71 (62-87)	63 (55-78)	0,10
VSVE, ml	23 (19-29)	24 (20-29)	20 (18-24)	0,08
Massa VE indexada, g/m ²	69 (61-84)	74 (61-83)	67 (61-86)	0,72
FE Simpson, %	67 (66-69)	67 (66-69)	67 (66-71)	0,81
Relação E/e'	7,3 (6,3-8,6)	7,3 (6,3-9,0)	7,7 (6,2-8,3)	0,91
sVD, cm/s	12 (11-14)	12 (11-14)	12 (10-15)	0,56
TAPSE, mm	21 (20-23)	21 (20-24)	21 (20-23)	0,83
FAC, %	51 (46-55)	52 (47-56)	50 (46-53)	0,52
PSAP, mmHg *	28 (25-33)	27 (23-31)	33 (32-38)	0,001
SLGVE, %	20,1 (18,7-21,7)	20,2 (19,1-21,5)	19,6 (18,2-22,0)	0,76
ITM, mmHg	2163 (1949-2494)	2163 (1960-2476)	2151 (1880-2597)	0,99
TCG, mmHg	2324 (2090-2622)	2307 (2076-2596)	2425 (2126-2762)	0,51
TDG, mmHg	126 (83-176)	121 (74-163)	146 (104-212)	0,01
EM, %	94 (93-96)	94 (93-96)	93 (91-95)	0,03

AE: átrio esquerdo; VDVE: volume diastólico do VE; VSDE: volume sistólico do VE; FE: Fração de ejeção; sVD: velocidade sistólica do doppler tecidual do anel tricúspide; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; FAC: fração de encurtamento; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; SLGVE: strain longitudinal global do VE; ITM: índice do trabalho miocárdico; TCG: trabalho construtivo global; TDG: trabalho desperdiçado global, EM eficiência miocárdica; PLVD: parede livre do ventrículo direito.

Dados apresentados em mediana e intervalo interquartil. * Pacientes avaliados respectivamente para esta variável: 35/26/9. # Pacientes avaliados respectivamente para esta variável: 53/35/18. Estatística: Teste de Mann-Whitney. $P < 0,05$ considerado como diferença significativa.

Fonte: elaborado pelo autor.

Quanto as medidas do *strain* longitudinal e do trabalho miocárdico, não observamos diferenças nas seguintes variáveis entre voluntários que apresentaram a forma moderada/grave em comparação com o grupo crítico 1) SLGVE [20,2 (19,1-21,5) versus 19,6 (18,2-22,0) %], $p=0,76$), 2) índice do trabalho miocárdico [2163 (1960-2476) versus 2151 (1880-2597) mmHg%, $p=0,99$], 3) trabalho construtivo global [2307 (2076-2596) versus 2425 (2126-2762) mmHg%, $p=0,51$]. De forma oposta, as outras medidas de trabalho miocárdico: trabalho desperdiçado global (TDG) e eficiência miocárdica (EM) foram diferentes entre os grupos de acordo com a gravidade, sendo o TDG maior no grupo crítico [146 (104-212) vs. 121 (74-163) mmHg%, $p = 0,01$] e a EM menor no grupo crítico [93 (91-95) vs. 94 (93-96), $p=0,03$] (**Tabela 4 e Figura 10**).

Dentre as variáveis clínicas e demográficas consideradas independentes (gravidade, sexo, idade e IMC) avaliamos a associação com os parâmetros ecocardiográficos. O índice de massa corpórea (IMC) se correlacionou de forma positiva fraca, apenas com o trabalho desperdiçado global ($\rho = 0,394$; $p = 0,03$) e a eficiência miocárdica ($\rho = -0,411$; $p = 0,02$). As demais medidas do TM, SLGVE e FEVE não se correlacionaram com o IMC. Já em relação à idade, ambos os parâmetros (trabalho desperdiçado global e eficiência miocárdica) não revelaram associação significativa, assim como SLGVE e FEVE. A idade se correlacionou de forma positiva com o índice do trabalho miocárdico ($r = 0,484$; $p < 0,001$) e com o trabalho construtivo global ($r = 0,426$; $p = 0,001$) (**Figura 11**).

Como trabalho desperdiçado global e eficiência miocárdica foram diferentes entre os grupos de gravidade da doença e foram associados ao IMC, análises de regressão multilinear foram realizadas para avaliar a importância e a significância de cada variável independente (gravidade da doença, idade, sexo e índice de massa corporal). A gravidade da doença foi o único preditor independente de trabalho desperdiçado global (TDG) e eficiência miocárdica (EM) (TDG: $r^2 = 0,167$; $p = 0,009$ e EM: $r^2 = 0,172$; $p = 0,005$), sendo que sexo, idade e IMC não exibiram associação independente significativa com esses parâmetros de TM (**Tabela 5**).

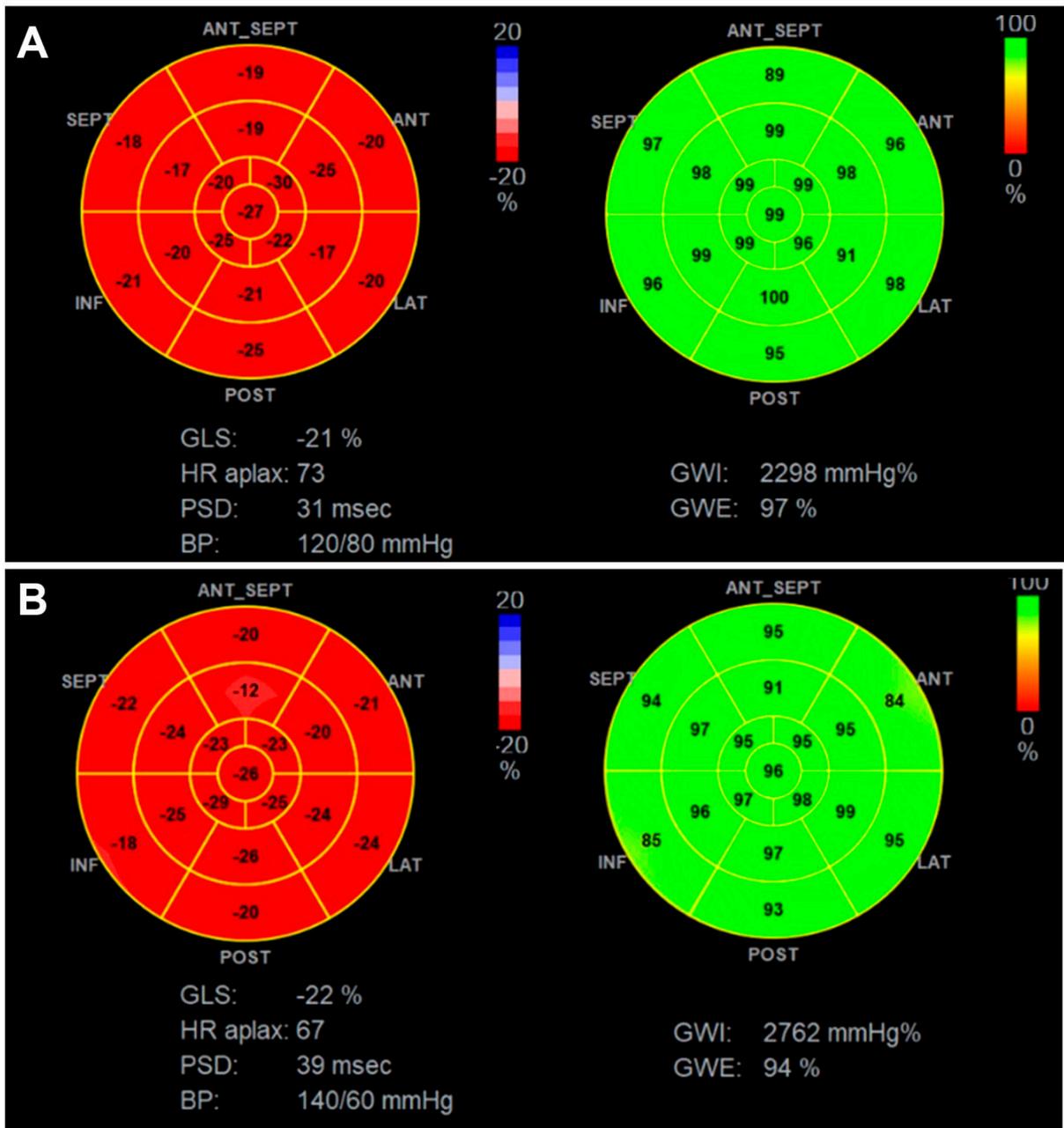


Figura 10: Bull's eye representando GLS e EM em pacientes recuperados de COVID-19 moderado/ grave e crítico.

A) com a forma moderada /grave na fase aguda com GLS e EM normais; B) paciente com a forma crítica na fase aguda com GLS normal e EM reduzida.

GLS: global longitudinal strain (strain longitudinal global); GWE: global work efficiency (eficiência miocárdica); GWI: (global work index) índice do trabalho miocárdico, HR: heart rate (frequência cardíaca), BP: blood pressure (pressão arterial).

Fonte: elaborado pelo autor

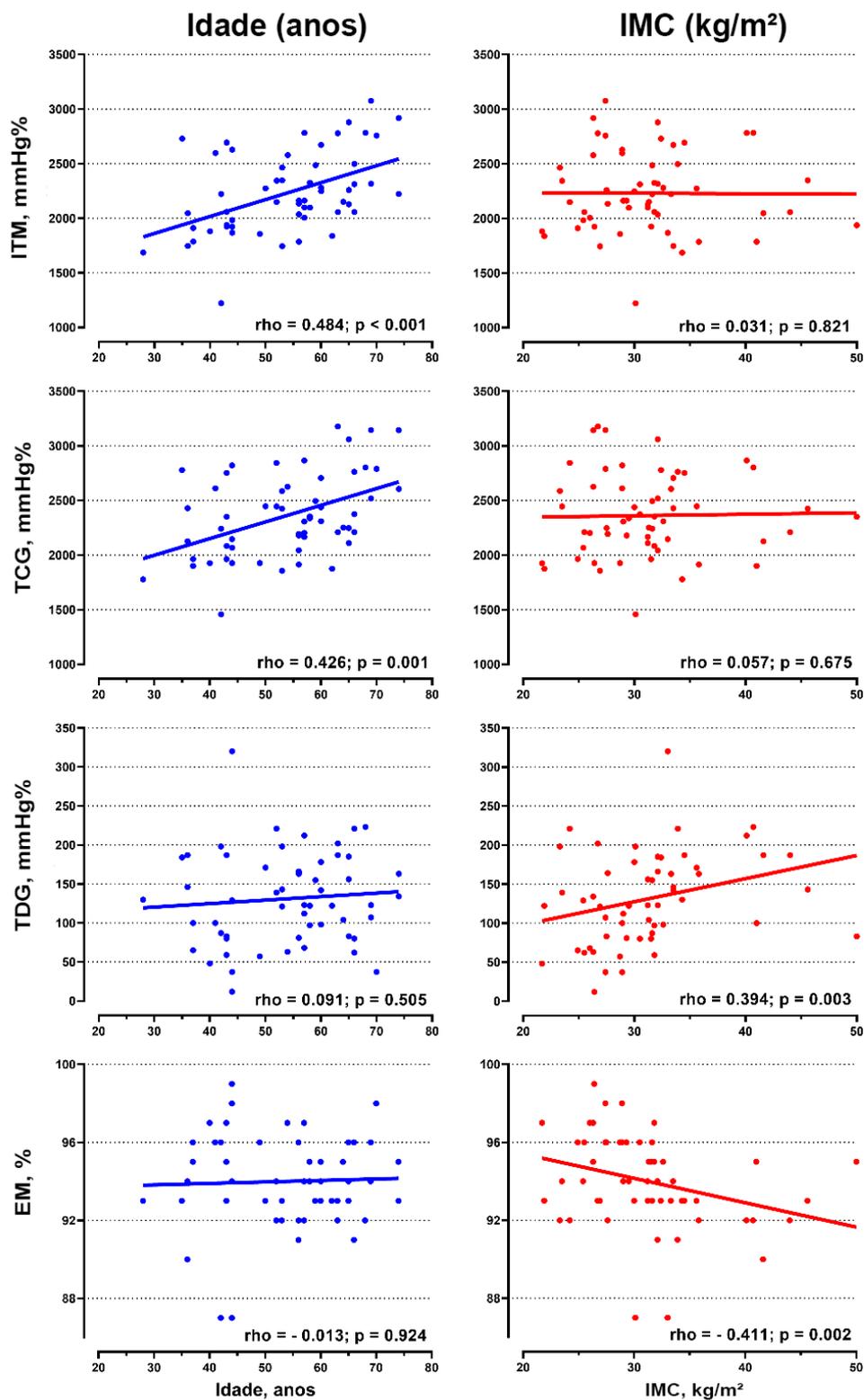


Figura 11: Correlações entre as variáveis do trabalho miocárdico com idade e índice de massa corpórea.

ITM: índice do trabalho miocárdico; TCG: trabalho construtivo global; TDG: trabalho desperdiçado global, EM eficiência miocárdica, IMC: índice de massa corpórea

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 5: Análise univariada e multivariada para a influência dos preditores nas medidas do trabalho miocárdico de voluntários sintomáticos recuperados da COVID-19 com diferentes gravidades

	Análise Univariada	Análise Multivariada ‡	Análise Univariada	Análise Multivariada ‡
	ITM, mmHg%		TCG, mmHg%	
Idade, anos*	r = 0.484; p < 0.001	IRP 99% p < 0.001	r = 0.426; p = 0.001	IRP 98% p < 0.001
IMC, kg/m ² *	r = 0.031; p = 0.821	IRP 1% p = 0.663	r = 0.057; p = 0.675	IRP 2% p = 0.556
Sexo †	p = 0.623	IRP 0% p > 0.99	p = 0.771	IRP 0% p > 0.99
Severidade COVID †	p = 0.993	IRP 0% p > 0.99	p = 0.505	IRP 0% p > 0.99
Modelo	--	r ² = 0.19, p = 0.001	--	r ² = 0.18, p = 0.002
	TDG, mmHg%		EM, %	
Idade, anos*	r = 0.091; p = 0.505	IRP 11% p = 0.302	r = - 0.013; p = 0.924	IRP 0% p = 0.949
IMC, kg/m ² *	r = 0.394; p = 0.003	IRP 19% p = 0.164	r = - 0.411; p = 0.002	IRP 23% p = 0.162
Sexo †	p = 0.037	IRP 21% p = 0.146	p = 0.035	IRP 25% p = 0.139
Severidade COVID †	p = 0.012	IRP 49% p = 0.028	p = 0.031	IRP 52% p = 0.035
Modelo	--	r ² = 0.17; p=0.009	--	r ² = 0.16; p = 0.013

IMC: índice de massa corporal; ITM: índice do trabalho miocárdico; TCG: trabalho construtivo global; TDG: trabalho desperdiçado global, EM eficiência miocárdica

Importância relativa dos preditores (IRP)

Estatística: * Correlação de Spearman; †Mann-Whitney U teste; ‡ Regressão linear multivariável.

Modelo: inclusão de todos os preditores

P < 0,05 considerado como diferença significativa

Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo envolvendo voluntários com COVID longa, que apresentaram a forma moderada à crítica da COVID-19 durante a fase aguda da doença, mostramos que, apesar de apresentarem FE e SGLVE semelhantes, pacientes com história de manifestação crítica da doença na fase aguda demonstraram disfunção subclínica de VE, evidenciada apenas por medidas de trabalho miocárdico: trabalho desperdiçado global e eficiência miocárdica. Acreditamos que a avaliação do TM nesses pacientes seja um método do ETT capaz de identificar comprometimento miocárdico subclínico com boa sensibilidade e custo-efetividade.

Pacientes com COVID longa relatam principalmente falta de ar e fadiga, com capacidade de exercício reduzida⁽³⁹⁾. Similarmente, os indivíduos avaliados apresentaram capacidade de exercício reduzida por meio da avaliação do pelo TCPE. A intolerância ao exercício pós-COVID tem sido relacionada à danos aos sistemas cardiovascular, respiratório e musculoesquelético devido a um processo inflamatório sistêmico⁽⁴¹⁾. Estudos em pacientes recuperados de COVID-19 sugerem que a redução acentuada do VO_{2pico} se deve principalmente a um limite periférico e não central, com redução do conteúdo e da extração de oxigênio, secundário a anemia e alterações miopáticas, contudo dados sobre possíveis comprometimento do sistema cardiovascular associados com consequente redução da capacidade de exercício no COVID longa permanecem escassos^(102, 103).

Parâmetros ecocardiográficos obtidos no nosso estudo realizado em torno de 7,9 meses da doença aguda, mostraram valores da FEVE e do SLGVE dentro da normalidade, diferindo de estudos realizados em pacientes na fase aguda⁽¹⁰⁴⁾ e até 45 dias após a recuperação da COVID-19^(105, 106), quando os valores foram significativamente menores em pacientes em piores condições clínicas. No entanto, os voluntários que apresentaram a forma crítica da doença na fase aguda, estes apresentaram comprometimento miocárdico, o que só foi possível demonstrar pela análise do TM, aumento do trabalho desperdiçado global e redução da eficiência miocárdica, que podem estar associados aos sintomas ainda presentes nessa população⁽⁷²⁾. Luchian ML et al⁽¹⁰⁷⁾, recentemente descreveram a presença de dispneia persistente em um terço dos pacientes recuperados de COVID-19, sem história prévia de doenças cardíacas ou respiratórias, em um ano de seguimento e sua associação com o desempenho do miocárdio, avaliado por TM.

Embora FEVE seja uma ferramenta de triagem útil na função do VE, a disfunção

subclínica pode não ser detectada ou ser subestimada. A quantificação do pico de *strain* longitudinal global pelo STE tem mostrado útil para detectar a disfunção subclínica em múltiplas condições cardiovasculares, incluindo doença valvar cardíaca, cardiotoxicidade, amiloidose cardíaca e fornece uma melhor quantificação funcional do VE em comparação com a FEVE, contudo ambas as medidas são pós-carga dependentes⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾. Neste cenário o TM surgiu recentemente como uma técnica promissora que pode fornecer uma avaliação mais precisa da função do VE, incorporando a relação pressão-deformação⁽⁷⁴⁾. Estudos anteriores demonstraram que trabalho miocárdico está relacionada à captação de fluorodesoxiglicose na tomografia por emissão de pósitrons do miocárdio, sugerindo uma relação entre a eficiência do trabalho miocárdico e o metabolismo⁽⁶¹⁾.

Minhas et al⁽¹⁰⁴⁾ relataram que a eficiência miocárdica reduzida em paciente com COVID-19 foi associada à carga inflamatória e aumento da mortalidade intra-hospitalar (OR, 0,92 [IC 95%, 0,85– 0,99]; P=0,048). Lairez et al⁽¹¹²⁾ demonstraram diminuição da eficiência miocárdica em indivíduos COVID– ($96 \pm 2\%$) para COVID+/Troponina– ($94 \pm 4\%$) e depois COVID+/Troponina+ ($93 \pm 3\%$, P = 0,042). O dano ao sistema cardiovascular pode ser causado por um desequilíbrio entre altas demandas metabólicas e baixa reserva cardíaca, inflamação sistêmica e trombogênese, ou mesmo pela lesão cardíaca causada por invasão viral direta do miocárdio⁽²⁴⁾. Altas concentrações de citocinas e marcadores inflamatórios estão associadas à infiltração de macrófagos no tecido intersticial do miocárdio, o que pode levar à miocardite.

Danos à função cardiovascular também podem interromper o suprimento de oxigênio para atender às necessidades metabólicas dos músculos em contração. A perda de massa muscular também aumenta a incidência de intolerância ao exercício na fase de recuperação, estando relacionada à inflamação em curso ou doença cardíaca silenciosa pré-existente⁽¹¹³⁾. Por ser uma entidade recente, a verdadeira prevalência do comprometimento cardíaco na COVID longa provavelmente é subnotificada ou desconhecida. É possível que o comprometimento da eficiência miocárdica esteja relacionado a distúrbios no metabolismo miocárdico que podem ter começado devido ao aumento da inflamação sistêmica e persistido por um processo miocárdico mais crônico, como a fibrose^(32, 114).

Embora com baixo impacto na função sistólica do ventrículo esquerdo, refletido essencialmente numa diminuição dos índices de trabalho do miocárdico, dependentes da pós-carga do ventrículo esquerdo, a presença de disfunção subclínica encontrada no grupo crítico pode auxiliar na compreensão da extensão do dano miocárdico após COVID-19 e a persistência

dos sintomas sugerindo a necessidade de acompanhamento médio e longo prazo.

No tocante as análises univariadas e multivariadas em relação as características clínica e da função cardíaca encontramos diferenças entre a idade e IMC. Observamos que no perfil de gravidade selecionado em nosso estudo, os sujeitos avaliados eram mais velhos, apresentavam alta prevalência de comorbidades como diabetes, hipertensão e obesidade. Esse dado é consistente com vários estudos que têm mostrado esses fatores como preditores de progressão mais significativa da doença, com maiores taxas de síndrome do desconforto respiratório agudo, lesão cardíaca, internação em UTI e óbito ^(33, 115-117).

Quanto as variáveis categóricas, a idade foi um fator que influenciou o resultado do TM, estando relacionada com o aumento do índice do trabalho miocárdico (ITM) e do trabalho constritivo global (TCG). Alterações no ITM e TCG também foram descritas em estudos que avaliaram populações saudáveis e podem ser explicadas pelo fato de que a idade avançada está relacionada a mudanças no estado hormonal com alterações consecutivas na pressão arterial ^(76, 118).

A obesidade foi uma comorbidade encontrada em mais da metade dos pacientes de nossa amostra populacional. O IMC apesar de não ter diferença estatística significativa entre os grupos apresentou uma diferença clínica relevante por isto optamos por analisar os dados. Além disso, trabalho desperdiçado global teve correlação positiva significativa com IMC e a eficiência miocárdica teve correlação negativa. Já foi demonstrado em metanálise envolvendo 2.770 pacientes que a obesidade foi um fator de risco significativo associado à admissão em unidades de terapia intensiva (OR=1,21, IC 95% 1,002-1,46) em pacientes com COVID-19 ⁽¹¹⁹⁾. Aliás, sabe-se também que pacientes com obesidade geram um estado pró-inflamatório que leva ao estresse oxidativo e afeta a função imunológica, favorecendo danos cardíacos ⁽¹²⁰⁾. Em nosso estudo, embora a gravidade da doença e a obesidade tenham mostrado uma influência univariada no TM, a gravidade da doença causada por COVID-19 foi o único preditor independente de trabalho desperdiçado global e eficiência miocárdica na análise multivariada.

Em resumo, nossos dados sugerem que os sobreviventes de COVID-19 moderada a crítica, que apresentam sintomas consistentes com COVID longa, manifestam baixa aptidão cardiorrespiratória evidenciada por redução acentuada do VO_{2pico} obtida no TCPE. Os indivíduos que desenvolveram COVID crítica na fase aguda possuem aumento no trabalho

desperdiçado global e uma diminuição na eficiência miocárdica que foram independentemente associados à gravidade da doença, sendo independente de outros fatores relevantes conhecidos, como obesidade, sexo e idade.

Portanto, a avaliação do TM pode ser recomendada em pacientes com COVID longa em especial nos pacientes que tiveram quadros mais graves na fase aguda, a fim de pesquisar envolvimento miocárdico subclínico nesses pacientes, o que pode estar relacionado à persistência dos sintomas. Estudos maiores e segmento a médio e longo prazo são necessários para aprofundar e explorar estes novos parâmetros ecocardiográficos (SLG e TM) na população com COVID longa.

LIMITAÇÕES

As principais limitações deste estudo são o tamanho relativamente pequeno da amostra e limitada a um único local. Além disso, não tivemos a oportunidade de investigar esses pacientes com RMC, o que seria importante em nossa coorte para investigar a presença de fibrose miocárdica. Contudo é um dos poucos estudos a descrever o impacto funcional do ventrículo esquerdo da COVID longa em pacientes com baixa capacidade funcional avaliados pelo TCPE e usando ferramentas sensíveis que integram pós-carga, como índices de trabalho miocárdico.

TM não é uma medida independente do fornecedor, pois, até onde sabemos, existe atualmente apenas um software que permite seu cálculo de forma não invasiva, usando valores globais de deformação longitudinal e pressão arterial. Além disso sua análise depende de estações de trabalho. Apesar do aumento de estudos e dos benefícios comprovados ainda é uma técnica experimental. Esse fator pode limitar sua utilização generalizada em pacientes com COVID longa.

CONCLUSÃO

Dentro dos parâmetros de avaliação *strain* e TM apenas o trabalho desperdiçado global aumentado e eficiência miocárdica foram piores em pacientes sintomáticos recuperados de COVID que manifestaram a forma crítica da COVID durante a fase aguda.

Dentre as características demográficas, apenas a idade e o IMC apresentaram associação univariada porém somente o TDG e a EM demonstraram ser preditores independentes em relação a gravidade da doença.

Estes achados mostram que o TM pode representar uma nova ferramenta para identificação precoce de disfunção subclínica em pacientes recuperados de COVID-19 sugerindo a importância de um acompanhamento mais prolongado desses indivíduos.

A regressão multilinear foi utilizada para avaliar a importância relativa dos preditores, porém os valores de r^2 foram baixos, o que sugere que outras variáveis não mensuradas podem ter influência sobre o TM e, portanto, maiores estudos são necessários. Além disso, para este tipo de análise multivariada é mais usual a utilização da regressão logística e não da regressão linear. Porém, a grande maioria dos resultados do TM encontrava-se dentro dos limites da normalidade (valores de normalidade descritos na literatura são apresentados com ampla dispersão) ^(69, 72), dessa forma não foi possível a dicotomização entre resultados normais e anormais com um número amostral significativo. Em virtude disso, foi necessária a utilização de modelos que utilizassem o TM como variável contínua, sendo optado pela regressão linear múltipla.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
3. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):e019650.
4. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-87.
5. Suhendra AD, Asworowati RD, Ismawati T. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia. *Journal of the American College of Cardiology- JACC.* 2020;5(1):43-54.
6. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2043-55.
7. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44.
8. Baigent C. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 care pathways, treatment, and follow-up. *European Heart Journal.* 2021:1-45.
9. Marcondes-braga FG, Moura LZ, Figueiredo D, Mourilhe-rocha R, Mesquita ET. Artigo de Revisão Doença de Coronavírus-19 e o Miocárdio Artigo de Revisão. 2020:1051-7.
10. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(5):518-36.
11. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012-22.
12. Mirmoenei S, Azari Jafari A, Hashemi SZ, Angouraj Taghavi E, Azani A, Ghasrsaz H, et al.

- Cardiovascular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2021;13(3):181-9.
13. Tahir F, Bin Arif T, Ahmed J, Malik F, Khalid M. Cardiac Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comprehensive Review. *Cureus.* 2020;12(5):e8021.
 14. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, Lee KS, Mangion K, Ahmad M, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD013879.
 15. Rothschild E, Baruch G, Szekely Y, Lichter Y, Kaplan A, Taieb P, et al. The Predictive Role of Left and Right Ventricular Speckle-Tracking Echocardiography in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2471-4.
 16. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation.* 2020;142(2):114-28.
 17. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation.* 2020;142(4):342-53.
 18. Ozer PK, Govdeli EA, Baykiz D, Karaayvaz EB, Medetalibeyoglu A, Catma Y, et al. Impairment of right ventricular longitudinal strain associated with severity of pneumonia in patients recovered from COVID-19. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(8):2387-97.
 19. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16.
 20. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-4.
 21. DePace NL, Colombo J. Long-COVID Syndrome and the Cardiovascular System: A Review of Neurocardiologic Effects on Multiple Systems. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(11):1711-26.
 22. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus [Internet]. 2021 [cited _____]. WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1].
 23. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648.
 24. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms

- and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-46.
25. Lara Bull-Otterson; Sarah Baca; Sharon Saydah PTKB, PhD; Stacey Adjei, MPH; Simone Gray, PhD; Aaron M. Harris, MD. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥ 65 Years — United States, March 2020–November 2021 2022 [Available from: (<https://www.cdc.gov/mmwr>)].
 26. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28(7):1461-7.
 27. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):869-75.
 28. Romano S, Mansour IN, Kansal M, Gheith H, Dowdy Z, Dickens CA, et al. Left Ventricular global longitudinal strain predicts heart failure readmission in acute decompensated heart failure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2017;15(1):6.
 29. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881-95 e20.
 30. 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 Cardiol.* 2020;5(11):1265-73.
 31. 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 Cardiol.* 2021;6(1):116-8.
 32. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1866-78.
 33. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(8):e1003-e17.
 34. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, Kliethermes SA, Patel MR, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation.* 2021;144(4):256-66.
 35. Joy G, Artico J, Kurdi H, Seraphim A, Lau C, Thornton GD, et al. Prospective Case-Control

- Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(11):2155-66.
36. 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*. 2021;34(5):562-6.
 37. Catena C, Colussi G, Bulfone L, Da Porto A, Tascini C, Sechi LA. Echocardiographic Comparison of COVID-19 Patients with or without Prior Biochemical Evidence of Cardiac Injury after Recovery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(2):193-5.
 38. Baruch G, Rothschild E, Sadon S, Szekely Y, Lichter Y, Kaplan A, et al. Evolution of right and left ventricle routine and speckle-tracking echocardiography in patients recovering from coronavirus disease 2019: a longitudinal study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(8):1055-65.
 39. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5.
 40. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32.
 41. Raman B, Bluemke DA, Luscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-72.
 42. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021;5:100025.
 43. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Internet]. 2022 [cited <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>].
 44. Torrent-Guasp F. Estructura y función del corazón. *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA*. 1998;51:91-102.
 45. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;13(4):301-19.
 46. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Flotats A, et al. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(2):191-201.
 47. Buckberg GD, Nanda NC, Nguyen C, Kocica MJ. What Is the Heart? Anatomy, Function,

- Pathophysiology, and Misconceptions. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018;5(2).
48. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography: Mosby Inc.;* 2010. p. 351-69.
 49. Luis SA, Chan J, Pellikka PA. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Systolic Function: An Overview of Contemporary Techniques, Including Speckle-Tracking Echocardiography. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):125-38.
 50. Goerlich E, Minhas AS, Mukherjee M, Sheikh FH, Gilotra NA, Sharma G, et al. Multimodality Imaging for Cardiac Evaluation in Patients with COVID-19. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(5):44.
 51. Klaeboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *Journal of Echocardiography: Springer Tokyo;* 2019. p. 10-6.
 52. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation.* 2017;135(8):717-9.
 53. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010;96(9):716-22.
 54. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1-11.
 55. Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(9):1849-63.
 56. Laufer-Perl M, Arnold JH, Mor L, Amrami N, Derakhshesh M, Moshkovits Y, et al. The association of reduced global longitudinal strain with cancer therapy-related cardiac dysfunction among patients receiving cancer therapy. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(2):255-62.
 57. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(2 Pt 1):260-74.
 58. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how

- useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37(15):1196-207.
59. Donal E. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:914–21.
 60. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185-91.
 61. 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. *Eur Heart J*. 2012;33(6):724-33.
 62. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res*. 1974;35(1):117-26.
 63. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol*. 1979;236(3):H498-505.
 64. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev*. 1990;70(2):247-77.
 65. Abawi D, Rinaldi T, Faragli A, Pieske B, Morris DA, Kelle S, et al. The non-invasive assessment of myocardial work by pressure-strain analysis: clinical applications. *Heart Fail Rev*. 2022;27(4):1261-79.
 66. Halliday BP, Senior R, Pennell DJ. Assessing left ventricular systolic function: from ejection fraction to strain analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(7):789-97.
 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(7):H996-1003.
 68. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(12):1372-9.
 69. Galli E, John-Matthews B, Rousseau C, Schnell F, Leclercq C, Donal E. Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study. *Echocardiography*. 2019;36(10):1814-24.

70. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):31-9.
71. Roemer S, Jaglan A, Santos D, Umland M, Jain R, Tajik AJ, et al. The Utility of Myocardial Work in Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(8):807-18.
72. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):582-90.
73. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Sugimoto T, Tsugu T, Ilardi F, et al. Correlation between non-invasive myocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(5):533-41.
74. Papadopoulos K, Ozden Tok O, Mitrousi K, Ikonomidis I. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3).
75. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):80-4.
76. Morbach C, Sahiti F, Tiffe T, Cejka V, Eichner FA, Gelbrich G, et al. Myocardial work - correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239684.
77. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1618-36.
78. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respir Res*. 2022;23(1):9.
79. 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*. 2021;16(1):732.

80. 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)*. 2021;11(3):507-.
81. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araujo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):467-81.
82. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e99.
83. Reizo Baba M, Masami Nagashima, MD, Masahiko Goto, MD, Yoshiko Nagano, MD, Mitsuhiro Yokota, MD, PHD, FASS, Nobuo Tauchi, MD, Kenji Nishibata, MD. Oxygen Uptake Efficiency Slope: A 'New Index of Cardiorespiratory Functional Reserve Derived From the Relation Between Oxygen Uptake and Minute Ventilation During Incremental Exercise. *Journal American College of Cardiology*. 1996;28:1567-72.
84. Maldaner V, Coutinho J, Santana A, Cipriano GFB, Oliveira MC, Carrijo MM, et al. Adjunctive inspiratory muscle training for patients with COVID-19 (COVIDIMT): protocol for randomised controlled double-blind trial. *BMJ Open*. 2021;11(9):e049545.
85. Gough J. Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1952:576-86.
86. Hsu KY, Lin JR, Lin MS, Chen W, Chen YJ, Yan YH. The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J*. 2013;54(6):321-7.
87. Toledo FO, Junior WM, Speciali JG, Sobreira CFDR. PND66 Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Version of the Fatigue Severity Scale (FSS). *Value in Health*. 2011;14(7):A329-A30.
88. Valderramas S, Camelier AA, Silva SA, Mallmann R, de Paulo HK, Rosa FW. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the fatigue severity scale and its correlation with pulmonary function, dyspnea, and functional capacity in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):427-33.

89. Buchholz I, Thielker K, Feng YS, Kupatz P, Kohlmann T. Measuring changes in health over time using the EQ-5D 3L and 5L: a head-to-head comparison of measurement properties and sensitivity to change in a German inpatient rehabilitation sample. *Qual Life Res.* 2015;24(4):829-35.
90. Balestroni G, Bertolotti G. [EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;78(3):155-9.
91. Significant Changes included in this update of the EQ-5D-3L User Guide Table of contents [Internet]. 2018 [cited <https://euroqol.org/publications/user-guides>].
92. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191-225.
93. Meneghelo RS AC, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(5 supl1): 1-26. 2010.
94. Reizo Baba M. Oxygen Uptake Efficiency Slope: A 'New Index of Cardiorespiratory Functional Reserve Derived From the Relation Between Oxygen Uptake and Minute Ventilation During Incremental Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 281996.
95. D'Ascenzi F, Cavigli L, Pagliaro A, Focardi M, Valente S, Cameli M, et al. Clinician approach to cardiopulmonary exercise testing for exercise prescription in patients at risk of and with cardiovascular disease. *Br J Sports Med.* 2022.
96. Milani M, Milani J, Cipriano GFB, de Castro I, Cipriano Junior G. Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness in Brazil: A POOLED ANALYSIS AND OVERVIEW OF HETEROGENEITY IN NATIONAL AND INTERNATIONAL STUDIES. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2022;42(5):366-72.
97. Hirofumi Tanaka P, Kevin D. Monahan, MS, Douglas R. Seals, PHD. Age-Predicted Maximal Heart Rate Revisited. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001;37:153–6.
98. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.

99. Richard B. Devereux M. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Hypertrophy: Comparison to Necropsy Findings *The American Journal of Cardiology* 1986;57:450-8.
100. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33.
101. Badano LP, Koliaas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591-600.
102. 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.* 2022;161(1):54-63.
103. 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. *J Appl Physiol (1985).* 2021;130(5):1470-8.
104. 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. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:667721.
105. Mahajan S, Kunal S, Shah B, Garg S, Palleda GM, Bansal A, et al. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. *Echocardiography.* 2021;38(10):1722-30.
106. Tryfou ES, Kostakou PM, Chasikidis CG, Kostopoulos VS, Serafetinidis, II, Ferdianaki EK, et al. Biventricular myocardial function in Covid-19 recovered patients assessed by speckle tracking echocardiography: a prospective cohort echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;38(5):995-1003.
107. Luchian ML, Motoc A, Lochy S, Magne J, Belsack D, De Mey J, et al. Subclinical Myocardial Dysfunction in Patients with Persistent Dyspnea One Year after COVID-19. *Diagnostics (Basel).* 2021;12(1):57-.
108. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol.* 2020;2(5):677-89.

109. Lee Chuy K, Drill E, Yang JC, Landau H, Hassoun H, Nahhas O, et al. Incremental Value of Global Longitudinal Strain for Predicting Survival in Patients With Advanced AL Amyloidosis. *JACC CardioOncol.* 2020;2(2):223-31.
110. Zito C, Longobardo L, Citro R, Galderisi M, Oreto L, Carerj ML, et al. Ten Years of 2D Longitudinal Strain for Early Myocardial Dysfunction Detection: A Clinical Overview. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8979407.
111. Fava AM, Meredith D, Desai MY. Clinical Applications of Echo Strain Imaging: a Current Appraisal. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(10):50.
112. Lairez O, Blanchard V, Houard V, Vardon-Bounes F, Lemasle M, Cariou E, et al. Cardiac imaging phenotype in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): results of the cocarde study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(2):449-57.
113. Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol.* 2023;108(1):12-27.
114. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40.
115. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966.
116. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1436-47.
117. Sharma J, Rajput R, Bhatia M, Arora P, Sood V. Clinical Predictors of COVID-19 Severity and Mortality: A Perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:674277.
118. Sahiti F, Morbach C, Cejka V, Tiffe T, Wagner M, Eichner FA, et al. Impact of cardiovascular risk factors on myocardial work-insights from the STAAB cohort study. *J Hum Hypertens.* 2022;36(3):235-45.
119. Foldi M, Farkas N, Kiss S, Zadori N, Vancsa S, Szako L, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020;21(10):e13095.
120. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet.* 2020;395(10236):1544-5.

ANEXOS

Anexo 1. Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília: *Adjunctive inspiratory muscle training for patients with COVID-19 (COVIDIMT): protocol for randomised controlled double-blind trial.*

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VIDA APÓS A COVID-19 - Programa de reabilitação e acompanhamento ambulatorial

Pesquisador: Vinicius Zacarias Maldaner da Silva

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 4

CAAE: 36641820.8.0000.8153

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: JBS S/A

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.324.069

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1588565.pdf, de 29/09/2020).

INTRODUÇÃO

A pandemia por COVID-19, oficialmente declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde em 11 de março de 2020, já infectou milhares de pessoas e levou a vida de inúmeras outras em todo o mundo. Apesar da baixa letalidade na população em geral, a COVID-19 apresenta alta letalidade em grupos de risco específicos, como idosos e portadores de doenças crônicas como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica [1]. Além disso, o vírus causador dessa doença, o coronavírus SARS-COV-2, apresenta alta transmissibilidade [2], o que faz com que ele se dissemine rapidamente na população e atinja um grande número de pessoas dos grupos de risco, que acabam evoluindo com um quadro grave e necessitando de hospitalização. A COVID-19 cursa assintomática ou com sintomas leves em aproximadamente 80% dos casos, mas pode provocar uma síndrome respiratória aguda capaz de evoluir para insuficiência respiratória grave necessitando de oxigênio suplementar (15% dos casos) ou até casos mais graves que necessitam de suporte ventilatório em unidade de terapia intensiva (5% dos casos) [3]. Apesar de ser pequena a

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.324.069

porcentagem de pessoas que irá precisar de suporte ventilatório em unidade de terapia intensiva, o número de indivíduos que representa essa porcentagem é enorme considerando o número total de indivíduos acometidos pela doença.. A internação em unidade de terapia intensiva e a necessidade de suporte ventilatório mecânico por si só já sugerem um quadro de doença mais grave. Além disso, a internação em UTI está associada ao uso de várias estratégias terapêuticas que podem comprometer de forma importante a condição física do paciente, como uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares, o uso de corticosteróides, o imobilismo no leito etc., independentemente da condição de base, e muitas vezes levam a uma condição conhecida como síndrome pós-terapia intensiva [4]. Nos pacientes com COVID-19, muitos acabam evoluindo com quadros de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sepse, falência de múltiplos órgãos e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que também contribuem para uma pior condição física após a hospitalização. Esse comprometimento é ainda mais agravado nos pacientes que já possuem uma condição física comprometida anteriormente à COVID-19, como os idosos e os indivíduos com doenças crônicas. Os comprometimentos de capacidade física e saúde mental de indivíduos hospitalizados pela COVID-19 ainda não foram descritos na literatura de forma clara. Diante do exposto, justifica-se o presente estudo num melhor entendimento dos comprometimentos físicos e de saúde mental apresentados por pacientes hospitalizados pela COVID-19. A relevância da presente pesquisa está no preenchimento de uma lacuna de conhecimento, e na possibilidade de ajudar a identificar os pacientes que precisariam de apoio de uma equipe multidisciplinar para que sejam reabilitados e retomem a sua funcionalidade.

HIPÓTESE

Acredita-se que alguns pacientes hospitalizados pela COVID-19 apresentarão sintomas relacionados à doença por período prolongado, e que apresentarão também comprometimentos na sua capacidade física e em desfechos psicológicos a curto e médio prazo, pelo menos. Acredita-se ainda que esses pacientes serão os que apresentavam idade avançada, comorbidades prévias e/ou passaram por internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

METODOLOGIA PROPOSTA

A população do estudo incluirá adultos com um diagnóstico confirmado ou suspeito de COVID-19 que foram admitidos no Hospital Regional da Asa Norte HRAN, o qual teve suas atividades iniciadas apenas para atender pacientes acometidos pela COVID-19. Não será definido um tamanho amostral específico. Serão avaliados os pacientes que forem de alta durante o período de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.324.069

coleta dos dados (3 meses; a princípio, de junho a agosto/setembro de 2020), ou por tempo inferior caso o HLDV venha a interromper as suas atividades. Acredita-se que se pode chegar ao tamanho amostral de 200 pacientes no período de recrutamento, acreditando-se que cerca de 76% sejam idosos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1) idade >18 anos;
- 2) admitidos com um diagnóstico confirmado de COVID-19;
- 3) permaneceram por pelo menos 48 horas na unidade hospitalar e receberam suporte ventilatório e/ou oxigenioterapia e;
- 4) podem fornecer consentimento por escrito.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

pacientes com doenças neuromusculares pré-existentes; gestantes; incapacidade de compreender comandos verbais simples, caracterizado por um valor maior ou igual a 24 na escala da avaliação Mini-Mental; e que não assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participação na pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Realizar uma análise multidimensional da recuperação nos 12 meses após o diagnóstico para adultos internados no hospital com COVID-19.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Documentar as trajetórias de recuperação dos sintomas, capacidade física e desfechos psicológicos durante e após a fase aguda (intra-hospitalar) da doença;
- Fornecer novos dados para ajudar na identificação de pacientes com probabilidade de deterioração;
- Identificar fatores e elementos associados à recuperação dos sintomas (fadiga e falta de ar), função física (capacidade funcional e força muscular periférica), qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), sentimentos de ansiedade e depressão, e estresse pós-traumático por 12 meses.
- Comparar respostas a programa de reabilitação pulmonar de 8 semanas aos indivíduos que realizam o cuidado de vida habitual;

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.324.069

- Analisar o custo efetividade da reabilitação pulmonar para pacientes com Covid 19 após internação hospitalar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Essa pesquisa envolve riscos mínimos uma vez que utiliza avaliações amplamente utilizadas em pesquisas e na prática clínica em pacientes com doenças crônicas sem apresentar eventos adversos importantes [10,13,14]. Pode haver risco de constrangimento ou desconforto relacionado à aplicação de alguns questionários ou por submeter os participantes a uma situação de avaliação. Para minimizar esse risco, os participantes serão avaliados em ambientes privativos e por um único avaliador, para deixá-los mais à vontade para responder os questionamentos. Todos os avaliadores serão previamente treinados para a aplicação dos questionários e para evitar situações de constrangimento/desconforto. Pode existir risco para cansaço relacionado à aplicação dos testes físicos que serão aplicados, principalmente em relação ao uso do teste de elevação dos braços, teste de sentar para levantar, e teste de capacidade de exercício. Contudo, esses testes são realizados dentro da capacidade do indivíduo avaliado, podendo ele descansar durante o teste. Além disso, os indivíduos serão informados que poderão interromper os testes em caso de qualquer desconforto, e que serão dados períodos de descanso entre as avaliações. Em relação ao programa de exercícios, ele será monitorado constantemente por um profissional de saúde previamente treinado e com experiência na área de reabilitação pulmonar, e se o paciente referir qualquer desconforto ele terá sua sessão de exercício e notificado ao médico que acompanha nosso programa de reabilitação pulmonar.

BENEFÍCIOS

espera-se contribuir para entender melhor o comportamento de desfechos de capacidade física e saúde mental em pacientes hospitalizados pela COVID-19. Isso irá contribuir para um melhor entendimento das repercussões da doença e poderá ajudar a identificar indivíduos com necessidade de atendimento por outras categorias profissionais (p. ex., psicólogos) e/ou necessitando de reabilitação física, o que terá um impacto direto na qualidade de vida referida desses indivíduos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Resumo: Ensaio clínico randomizado simples cego, paralelo (1:1) com dois braços e de análise de superioridade. Será comparado indivíduos incluídos em programas de reabilitação supervisionada

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.324.069

2 x na semana por 8 semanas a um grupo controle com cuidados de saúde gerais já estabelecidos. Será avaliado a capacidade de exercício, dispnéia, qualidade de vida, função pulmonar e custo efetividade do programa comparado ao cuidado usual.

Número de participantes incluídos no Brasil: 200.

Centro Participantes: Universidade de Brasília.

Previsão de início do estudo: 03/07/2020.

Previsão de encerramento do estudo: 31/12/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de respostas ao parecer pendente nº 4.296.239 emitido pela Conep em 24/09/2020:

1. O cronograma do estudo não está adequado, pois informa que ele já teria iniciado. Sendo assim, solicita-se esclarecimento e, caso necessário, adequação do cronograma com relação à data de início do estudo, dado que este ainda se encontra em análise no Sistema CEP/Conep até a presente data. Ressalta-se ainda a necessidade de adequação do cronograma com compromisso explícito do pesquisador de que o estudo será iniciado somente a partir da aprovação pelo Sistema CEP/Conep (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f).

RESPOSTA: O cronograma foi atualizado e colocado separadamente na plataforma como um arquivo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. No Orçamento, documento intitulado "orcamento_covid.docx", lê-se: "Para os pacientes idosos, esses utilizarão o passe livre para o deslocamento em transporte público.". Deve ser garantido ao participante de pesquisa e seu acompanhante o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo nos dias em que for necessária sua presença para consultas ou exames. Sendo assim, solicita-se que o trecho seja reescrito garantindo, de forma clara e afirmativa, o ressarcimento das despesas tidas pelo participante da pesquisa e de seu acompanhante em decorrência de sua participação na pesquisa, podendo -se citar como exemplo, o transporte e a alimentação, mas não se restringindo a eles (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.21 e IV.3.g).

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.324.069

RESPOSTA: O orçamento foi refeito completamente sendo contemplado a parte de transporte e alimentação para cada participante. o novo arquivo orçamento.XLs foi adicionado. O projeto foi contemplado com um financiamento pela JBS e isso também foi incorporado na plataforma brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.1. A folha de rosto, inserida na PB em 4/08/2020, no campo patrocinador lê-se: "não se aplica". Solicita-se a inclusão do nome da patrocinadora do estudo e a apresentação de documento comprobatório do financiamento.

RESPOSTA: Foi solicitado a alteração do financiamento na folha de rosto e no projeto de pesquisa, sendo incluídos na plataforma brasil a nova folha de rosto assim como o projeto atualizado. Anexado nova Folha de Rosto intitulada "folha_rosto_parecer.pdf" datado de 29/09/2020

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Na página 2 de 6, do documento "PB_Informações_Basicas_do_projeto.pdf", lê-se em Apoio financeiro "financiamento próprio" e "JBS S.A". Solicitam-se adequações quanto ao financiador da pesquisa, nesse documento.

RESPOSTA: Foi solicitado a alteração do financiamento na folha de rosto e no projeto de pesquisa, sendo incluídos na plataforma brasil a nova folha de rosto assim como o projeto atualizado. Anexado documento sobre financiamento, intitulado "comprobatorio_doacao_JBS.pdf", datado de 29/09/2020. Realizado adequações na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Quanto ao Projeto Detalhado, documento intitulado "projetoFinalCEP.docx":

3.1. Solicita-se apresentar todos os instrumentos de coleta dados, que serão utilizados na pesquisa, incluindo para análise ética, no item Desfechos avaliados, p. 4 e 5 de 14, escalas de avaliação e levantamento de dados sociodemográficos, entre outros aspectos.

RESPOSTA: Foi incluído um apêndice na plataforma brasil denominado instrumento_coleta_dados.docx.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.2. Na página 12 de 14, lê-se: "Essa pesquisa envolve riscos mínimos uma vez que utiliza avaliações amplamente utilizadas em pesquisas e na prática clínica em pacientes com doenças

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.324.069

crônicas sem apresentar eventos adversos importantes [10,13,14]". Não há esclarecimento sobre outras possíveis complicações que podem ser de maior gravidade na pesquisa, tais como risco de queda, lesão etc. Solicita-se adequação, incluindo todos os riscos previsíveis.

RESPOSTA: Foi incluída no tópico riscos do projeto a questão de quedas e outros riscos inerentes ao exercício.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento intitulado "TCLE_corrigido.docx":

4.1. Na página 1 de 3 e 2 de 3, respectivamente, lê-se: "Essa avaliação inclui testes que têm sido amplamente utilizados na prática clínica em pacientes com várias condições de saúde e apresenta riscos mínimos." e "Quanto aos riscos, esses serão mínimos, uma vez que as avaliações propostas são amplamente realizadas na prática clínica e conhecidamente seguras para sua aplicabilidade em indivíduos diferente doenças crônicas, sem causar efeitos adversos importantes.". Não há esclarecimento sobre outras possíveis complicações que podem ser de maior gravidade na pesquisa, tais como risco de queda, lesão etc. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: o TCLE foi corrigido conforme a orientação do parecer sendo anexado a plataforma brasil o novo arquivo chamado TCLE_final.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.2. No final da página 1 de 3, lê-se: "Caso haja gastos relacionados ao seu deslocamento até o HRAN 3, 6 e 12 meses após a admissão hospitalar (i.e., no caso dos pacientes não idosos), esses gastos serão ressarcidos pelos pesquisadores (considerando o deslocamento por transporte público)". Deve ser garantido a TODOS os participante de pesquisa e seu acompanhante o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo nos dias em que for necessária sua presença para consultas ou exames. Sendo assim, solicita-se que o trecho seja reescrito garantindo a TODOS os participantes e RESPECTIVO ACOMPANHANTE, de forma clara e afirmativa, o ressarcimento das despesas tidas pelo participante da pesquisa e de seu acompanhante em decorrência de sua participação na pesquisa, podendo -se citar como exemplo, o transporte e a alimentação, mas não se restringindo a eles (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.21 e IV.3.g).

RESPOSTA: o TCLE foi corrigido conforme a orientação do parecer sendo anexado a plataforma brasil o novo arquivo chamado TCLE_final.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.324.069

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.3. Solicita-se incluir os dados de contato da Conep no TCLE (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília/DF). Para melhor informar o participante da pesquisa, solicita-se incluir no TCLE uma breve descrição do que é a Conep e qual sua função no estudo.

RESPOSTA: O TCLE foi corrigido conforme a orientação do parecer sendo anexado a plataforma brasil o novo arquivo chamado TCLE_final.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.4. Solicita-se informar o participante de pesquisa sobre as providências e cautelas que serão empregadas para evitar e/ou reduzir danos ou riscos, garantindo que danos previsíveis sejam evitados (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.b e IV.3.c).

RESPOSTA: o TCLE foi corrigido conforme a orientação do parecer sendo anexado a plataforma brasil o novo arquivo chamado TCLE_final.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.5. Solicita-se que seja expresso de modo claro e afirmativo no TCLE que, caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2).

RESPOSTA: O TCLE foi corrigido conforme a orientação do parecer sendo anexado a plataforma Brasil o novo arquivo chamado TCLE_final.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.6. Solicita-se inserir no TCLE a explicitação acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.h).

RESPOSTA: O TCLE foi corrigido conforme a orientação do parecer sendo anexado a plataforma Brasil o novo arquivo chamado TCLE_final.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.7. Incluir em cada página do TCLE espaço para: Data: ____/____/____ Rubrica do participante:
_____ Rubrica do pesquisador.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.324.069

RESPOSTA: O TCLE foi corrigido conforme a orientação do parecer sendo anexado a plataforma Brasil o novo arquivo chamado TCLE_final.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.8. Incluir a numeração de página do TCLE, sendo 1 de 3, 2 de 3 e 3 de 3, no espaço correspondente a numeração de cada página.

RESPOSTA: O TCLE foi corrigido conforme a orientação do parecer sendo anexado a plataforma Brasil o novo arquivo chamado TCLE_final.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.9. Na página 1 de 3 lê-se a sigla "UFC". Solicita-se esclarecer ao participante de pesquisa o que significa a sigla UFC.

RESPOSTA: O TCLE foi corrigido conforme a orientação do parecer sendo anexado a plataforma Brasil o novo arquivo chamado TCLE_final.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1588565.pdf	29/09/2020 09:53:20		Aceito
Outros	cartarespostaparecer2.doc	29/09/2020 09:52:59	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Outros	comprobatorio_doacao_JBS.pdf	24/09/2020 08:30:22	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_parecer.pdf	24/09/2020 08:25:04	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Outros	carta_resposta.doc	10/09/2020 11:18:25	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.324.069

Outros	instrumento_coleta_dados.docx	10/09/2020 11:17:47	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.docx	10/09/2020 11:17:10	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Orçamento	orcamento_CEP.pdf	10/09/2020 11:15:48	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final.docx	10/09/2020 11:11:08	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetofinalCEP.docx	10/09/2020 11:10:18	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Outros	lattesnatalia.pdf	04/08/2020 14:39:20	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Outros	lattesBruno.pdf	04/08/2020 14:38:57	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Outros	lattesvinicius.pdf	04/08/2020 14:37:41	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Outros	covidanuenciahran.pdf	04/08/2020 11:18:39	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito
Outros	termoanuenciaunb.pdf	04/08/2020 11:17:58	Vinicius Zacarias Maldaner da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 07 de Outubro de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Anexo 2. Publicação do trial: *Adjunctive inspiratory muscle training for patients with COVID-19 (COVIDIMT): protocol for randomised controlled double-blind trial*

Open access

Protocol

BMJ Open Adjunctive inspiratory muscle training for patients with COVID-19 (COVIDIMT): protocol for randomised controlled double-blind trial

Vinicius Maldaner ^{1,2}, Jean Coutinho,² Alfredo Nicodemos da Cruz Santana,³ Graziella F B Cipriano,⁴ Miriã Cândida Oliveira ², Marilúcia de Moraes Carrijo,² Maria Eduarda M Lino,² Lawrence P Cahalin,⁵ Alexandra GCB Lima,⁶ Robson Borges,⁴ Dante Brasil Santos,² Irsané Oliveira Silva,^{2,7} Luis Vicente Franco Oliveira,^{1,2} Gerson Cipriano Jr.^{4,8}

To cite: Maldaner V, Coutinho J, Santana ANdC, *et al.* Adjunctive inspiratory muscle training for patients with COVID-19 (COVIDIMT): protocol for randomised controlled double-blind trial. *BMJ Open* 2021;11:e049545. doi:10.1136/bmjopen-2021-049545

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049545>).

Received 30 January 2021
Accepted 15 June 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Vinicius Maldaner;
viniciusmaldaner@gmail.com

ABSTRACT

Introduction A significant number of patients with COVID-19 may experience dyspnoea, anxiety, depression, pain, fatigue and physical impairment symptoms, raising the need for a multidisciplinary rehabilitation approach, especially for those with advanced age, obesity, comorbidities and organ failure. Traditional pulmonary rehabilitation (PR), including exercise training, psychosocial counselling and education, has been employed to improve pulmonary function, exercise capacity and quality of life in patients with COVID-19. However, the effects of inspiratory muscle training (IMT) in PR programmes remain unclear. This study aimed to determine whether the addition of a supervised IMT in a PR is more effective than PR itself in improving dyspnoea, health-related quality of life and exercise capacity in symptomatic patients with post-COVID-19.

Methods and analysis This parallel-group, assessor-blinded randomised controlled trial, powered for superiority, aimed to assess exercise capacity as the primary outcome. A total of 138 are being recruited at two PR centres in Brazil. Following baseline testing, participants will be randomised using concealed allocation, to receive either (1) standard PR with sham IMT or (2) standard PR added to IMT. Treatment effects or differences between the outcomes (at baseline, after 8 and 16 weeks, and after 6 months) of the study groups will be analysed using an ordinary two-way analysis of variance.

Ethics and dissemination This trial was approved by the Brazilian National Ethics Committee and obtained approval on 7 October 2020 (document number 4324069). The findings will be disseminated through publications in peer-reviewed journals and conference presentations.

Trial registration number NCT04595097.

INTRODUCTION

COVID-19 has rapidly evolved into a global health emergency. The disease progression varies widely, with the patients exhibiting different symptoms such as hypoxia, dyspnoea and fatigue.¹ A significant number of patients

Strengths and limitations of this study

- Evaluation of economic efficiency in addition to clinical effectiveness.
- The first fully powered study comparing inspiratory muscle training (IMT) combined with pulmonary rehabilitation (PR) with sham IMT combined with PR in patients with post-COVID 19.
- Full therapist blinding will be not possible.

with COVID-19 will have dyspnoea, anxiety, depression, pain, fatigue and physical impairment symptoms, which may be related to postintensive care syndrome (PICS).² The aforementioned symptoms and limitations of the PICS may persist for years, like in patients without COVID-19 with acute respiratory distress syndrome. Persistent and late-onset symptoms in patients with post-COVID-19 may persist for more than 120 days after symptom onset.³ Recent literature examining the consequences of infectious diseases like severe acute respiratory syndrome and COVID-19 has identified respiratory muscle weakness and low exercise capacity that persists for a long time after the initial infection as residual effects.⁴

Further research is needed to identify whether treatment strategies can reduce the duration of symptoms after COVID-19. Recent SARS-CoV-2 experience has revealed the need for a multidisciplinary rehabilitation approach, especially for patients with advanced age, obesity, comorbidities and organ failure.⁵

The International European Respiratory Society (ERS) and the American Thoracic Society (ATS) Task Force suggest that

Open access



COVID-19 survivors with a need for rehabilitative interventions at 6–8 weeks following hospital discharge should receive a comprehensive pulmonary rehabilitation (PR) programme.⁶ Although most studies have evaluated the effects of PR in patients with chronic pulmonary obstructive disease (COPD), evidence suggests that it is a treatment option for other pulmonary conditions such as idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and COVID-19.^{7 8} PR has been advocated to provide comprehensive care, improve functional status, reduce symptoms, and decrease healthcare usage in patients with respiratory diseases. PR involves exercise training, psychosocial counselling and education, and recently, the ERS advocated that inspiratory muscle training (IMT) should be considered as an additional intervention in PR programmes, especially in patients with inspiratory muscle weakness.⁹

As dyspnoea and fatigue are two of the most common late-onset symptoms of COVID-19, strategies to treat these symptoms should be encouraged. Langer *et al* showed that 8 weeks of partially supervised IMT improved respiratory muscle strength and endurance, dyspnoea, and exercise endurance in subjects with COPD.¹⁰ A recent meta-analysis also demonstrated positive results for dyspnoea and Health-related quality of life (HRQoL) in 362 patients with interstitial pulmonary fibrosis, associated with IMT with aerobic exercise.⁸ A recent review discussed the use of IMT in symptomatic patients with respiratory muscle weakness who are motivated to optimise their functional capacity gains through a PR programme. Thus, randomised controlled trials (RCTs) should be conducted to examine the addition of IMT in PR programmes in patients with exercise-induced dyspnoea and low functional capacity.

Notably, few controlled clinical trials have investigated the addition of IMT in PR for patients after viral pneumonia illnesses, including COVID-19. In view of this fact, this trial aims to determine if supervised IMT added to PR is more effective than PR alone in improving dyspnoea, HRQoL and exercise capacity in symptomatic patients with post-COVID-19. We hypothesise that the addition of IMT in PR programmes will improve respiratory muscle strength, peak VO_2 , breathlessness and be cost-effective compared with traditional PR. This protocol is reported according to the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT guidance).

METHODS AND ANALYSIS

Study design

This study consists of a pragmatic randomised, double-blind controlled trial with two parallel groups (arms), conducted at three PR centres in the cities of Anapolis and Brasília, Brazil. This protocol follows SPIRIT guidelines. A flowchart of the study protocol is shown in figure 1.

Patient and public involvement

Patients and the public will not be directly involved in the design, recruitment or conduct of this study. They will be

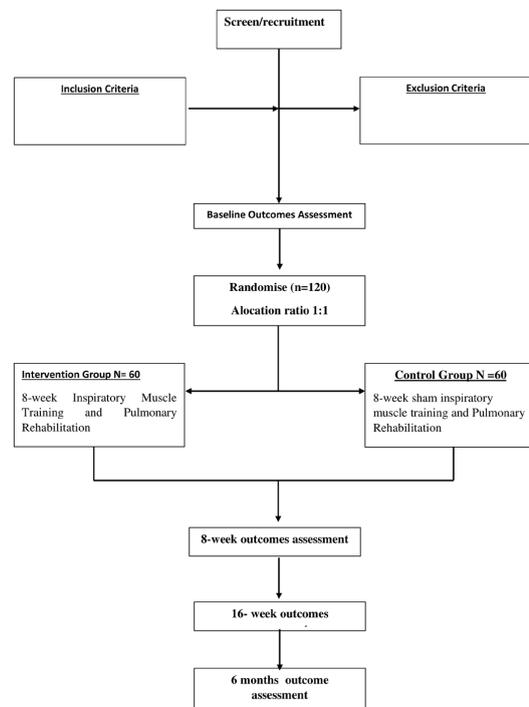


Figure 1 Flowchart.

involved in our plans to disseminate the study results to participants and relevant community groups by assisting in the choice of what information/results to share and in what format.

Participants

Eligible participants will be identified through screening 4–6 weeks after ICU discharge. They will be screened by pulmonologists of long-term COVID-19 ambulatory in hospitals located in Brasília and Anapolis. To be eligible, participants must be over 18 years of age with a confirmed COVID-19 diagnosis that required hospitalisation and either (1) non-invasive respiratory support (Continuous Positive AirWay Pressure (CPAP), high-flow oxygen catheter, non-breathing oxygen mask or (2) invasive mechanical ventilation within 3 months of study recruitment. The exclusion criteria will include pregnancy, dependence on others to perform activities of daily living during the month prior to the latest intensive care unit (ICU) admission (gait aids are acceptable); documented cognitive impairment; proven or suspected spinal cord injury or other neuromuscular diseases that will result in a permanent or prolonged weakness (not including ICU-acquired weakness); severe neurological disease; death being deemed inevitable as a result of the current illness; and unwillingness to commit to full active treatment either on the part of the patient or the treatment decision-maker.



For enrolment into the study, informed consent will be sought from the patients according to Brazil's federal laws.

Randomisation and allocation

Following informed consent and all baseline assessments, participants will be randomised at a 1:1 rate, according to the block randomisation generated by the website (<https://www.sealedenvelope.com>) to either the first intervention group (PR combined with IMT) or the control group (PR combined with sham IMT). An independent researcher of the trial will prepare the randomisation schedule. The study registration was in March 2021; the final registration will be in May 2022.

Ethics and dissemination

The project was approved by the Brazilian National Ethics Committee and received approval on 7 October 2020 (document number 4324069). This trial was prospectively registered in the Clinical Trials Registry Platform on 20 October 2020 (NCT04595097); updated on 12 April 2021. Patients will be invited to participate voluntarily. The results of this study will be reported in full through peer-reviewed journals and presented at scientific conferences. Significant protocol modifications will be communicated to the participants, trial registers and journals. A copy of the informed consent form will be provided, if requested.

Consent for publication and confidentiality

All information collected from the study participants will be kept confidential and stored in the laboratory's database during and after the trial. Only the researchers will assess the data to ensure anonymity and respect for human dignity and fulfil all the bioethics requirements of Resolution 466/2012 of the National Health Council and the Helsinki Declaration for research with humans.

Blinding

A trained physical therapist, blinded to the intervention allocation group, will perform all outcome assessments. One arm of the study will undergo a sham treatment (described further), which characterises the double-blind trial.

Interventions

The intervention consists of a supervised intervention with a workload of 50%–60% of the maximal inspiratory pressure (MIP), including two sets of 30 breaths (60 breaths daily), with a 2 min interval in between work sets, 3 days/week, using a tapered flow-resistive loading device (POWERbreathe KH2, HaB International, UK). This device was chosen mainly considering its visual feedback capability and the possibility of controlling the key training parameters (eg, number of repetitions, external resistance, volume response and work performed) during and after training sessions. It allows frequent reassessment of the patient's training parameters for adjusting the training. The IMT programme will be associated

with a PR programme, following a previously published protocol, for 8 weeks.

Patients will be instructed and encouraged to perform 30 fast and effective inspirations and will be allowed to pause if necessary, though not exceeding 1 min. The MIP and maximal dynamic inspiratory pressure (S-Index) will be updated weekly to maintain the training load at the highest tolerable load, 50%–60% of the most recent MIP. Individuals will perform weekly MIP assessments to ensure the correct load training. The same trained physiotherapist will perform all the respiratory muscle strength assessments. The training workload of the control group will be set at 10% of the baseline MIP and will not be modified throughout the intervention period.¹¹ The IMT protocol will be performed after PR.

Both groups will perform the same PR programme. The PR staff will prescribe a tailored individualised PR programme within the prespecified parameters recommended by the PR guidelines. The PR will be delivered three times a week, for 8 weeks (maximum 24 sessions (26 sessions total, including familiarisation sessions)), of 30–50 min supervised exercise sessions, with progressive and individualised multimodal exercises (including both aerobic, strength training and functional fitness modalities). An adequate 5 min warm-up and 5 min cool-down will be incorporated. According to previously determined ventilatory thresholds during a maximal cardiopulmonary exercise test, the intensity will be individually adjusted in the moderate domain and monitored by heart rate (HR) monitoring (10% range of the HR at first ventilatory threshold, rating of perceived exertion (4–6 in Borg scale) and oxygen saturation (above 90%), respectively).

Experienced physical therapists will perform familiarisation sessions to optimise exercise prescription. The adherence to the PR programme will be recorded in a daily log.

Measures

The initial assessment will be performed at the pulmonology department at hospitals in Brasilia and Anapolis. Patients will receive a routine check-up, and if necessary, current medications will be optimised. Any changes to medication will be documented. Adverse events and complications during rehabilitation will be recorded by the physicians on a standardised basis in the medical survey sheet at the end of rehabilitation. Anthropometric and sociodemographic data will be collected in the first assessment.

Primary outcome measures

Cardiopulmonary exercise testing (CPX) measurements

Subjects will undergo a maximum symptom-limited CPX, using cycle-ergometer ramp protocol (Corival, Lode, Netherlands) and ventilatory expired gas analysis cart (Quark CPET, Cosmed, Italy) following the recommendations of the European Respiratory Society for chronic lung diseases to obtain exercise capacity variables and respiratory efficiency. Volume and gas calibration will

Open access



be performed before each test. Minute ventilation (VE), oxygen uptake (VO_2) and carbon dioxide output (VCO_2) will be acquired breath-by-breath and averaged over 10 s intervals. The ventilatory anaerobic threshold will be determined using the V-slope method. Peak VO_2 will be expressed as the highest 10 s averaged sample obtained during the final plateau if the patient reached it, or the last 20 s of testing if not. The ventilatory efficiency (VE/ VCO_2 slope) will be calculated from a linear regression equation, from the start of the test to the exercise peak. The ventilatory reserve will be determined from the forced expiratory volume in one second (FEV_1) (calculated as $100 - [\text{VE} (\text{FEV}_1 \times 40) / 100]$). Circulatory power will be calculated from the VO_2 and systolic blood pressure product at the peak, and ventilatory power from the quotient of peak systolic blood pressure and VE/ VCO_2 slope.¹²

Secondary outcomes

Dyspnoea

Dyspnoea will be assessed using the modified Medical Research Council Dyspnoea Scale (mMRC). The mMRC is a 0–4 scale used to classify dyspnoea's impact on physical function in patients with respiratory limitations. On mMRC, 0 represents a person who suffers from dyspnoea only with strenuous exercise, while 4 represents a person who is too breathless to leave the house or breathless when dressing or undressing. We chose the mMRC because of its easy application, and other studies with COVID-19 have used it to assess dyspnoea.⁴⁷

Respiratory muscle strength

Respiratory muscle strength will be determined from residual volume (RV) using the technique proposed by Black and Hyatt to measure MIP and S-Index. Patients will be seated and motivated to perform a maximal voluntary exhalation effort at RV, and then a verbal command will be given to perform a maximal inspiratory effort, according to ATS standards.¹³ The patients will be oriented to perform 10 manoeuvres, with 60 s rest intervals between the manoeuvres to avoid fatigue of the inspiratory muscles.

Inspiratory muscle endurance will be assessed using a timed inspiratory endurance test, which consists of breathing against a submaximal load (40% of MIP) provided by the device (KH2, POWERbreathe, UK) until task failure (Tlim in seconds).

Anxiety and depression

Anxiety and depression will be measured using the Hospital Anxiety and Depression Scale, a 14-item screening questionnaire from which an anxiety and depression subscale can be derived. Subscore values of >5 points will identify increased symptoms of anxiety or depression; a total score >9 will be considered indicative of psychological distress.¹⁴

Health-related quality of life

HRQoL will be assessed with the EQ-5D-3L instrument, which is recognised as a validated generic HRQoL

measure consisting of five dimensions, each with five levels of response. Each answer combination will be converted into a health utility score.¹⁵

The EQ-5D-3L tool has good test–retest reliability, is simple to use and gives a single preference-based index value for health status that can be used for cost-effectiveness analysis.

Fatigue

Fatigue will be captured using the Fatigue Severity Scale, a nine-item questionnaire validated to evaluate disabling fatigue. Each item is rated on a 7-point scale ranging, from strongly disagree to strongly agree. A total score is derived from all nine questions; a higher score indicates a greater impact of fatigue on everyday activities.¹⁶

Pulmonary function testing

Spirometry will be performed using a spirometer (MicroLab 3.500; CareFusion, Yorba Linda, California, USA). Three forced expiration manoeuvres will be performed for validity and reproducibility purposes according to the ATS/ERS criteria, with patients sitting, in a room with controlled temperature, ambient pressure and relative humidity. The following variables will be analysed: (1) forced vital capacity (FVC, L); (2) FEV_1 (L); and (3) FEV_1 :FVC ratio (%). The obtained values will be recorded and compared with the predicted values for a Brazilian population.

Incremental cost:utility ratio (quality-adjusted life years (QALYs))

A cost–utility analysis using the EQ-5D-3L responses will be performed to generate QALYs, which will generate an incremental cost per QALY. An economic evaluation will be undertaken to explore and determine the incremental costs and benefits of the IMT added to PR programme over a 6-month time horizon. This follow-up period aims to capture the direct effects of the interventions and offer insights into outcomes and costs accrued in the months after the intervention is completed. Direct medical and overhead costs and indirect patient costs will be estimated. Direct costs were estimated using time-and-motion analysis, and included procedure personnel and supplies.

An incremental analysis will be undertaken to calculate the difference in costs and the difference in outcomes (improvements in effectiveness measures and QALYs) associated with the IMT and PR programmes. QALYs will be calculated as the area under the curve connecting the utility scores reported at baseline and the subsequent follow-up points.¹⁷ The results will be presented in the form of incremental cost-effectiveness ratios, reflecting the extra cost for an additional unit of outcome. A sensitivity analysis will be performed to assess the robustness of the results to different values.

Adverse events

Adverse events are defined as any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered an investigational intervention, and any such event does not necessarily need to have a causal

TIMEPOINT**	STUDY PERIOD					
	Enrolment	Allocation	Post-allocation			
	-t ₁	0	t ₁ Baseline	t ₂ 8 Weeks	t ₃ 16 weeks	t ₄ 6 Months
ENROLMENT:						
Eligibility screen	X					
Informed consent	X					
Allocation		X				
INTERVENTIONS:						
[IMT + Pulmonary Rehabilitation]			←→			
[Sham IMT + Pulmonary Rehabilitation]			←→			
ASSESSMENTS:						
[Clinical and Demographic Characteristics]	X					
[Cardiopulmonary Exercise Testing]			X	X	X	
[mMRC]			X	X	X	
[EQ 5D 3L]			X	X	X	
HADS			X	X	X	
FSS			X	X	X	
Inspiratory Muscle Strength			X	X	X	
Inspiratory Muscle Endurance			X	X	X	
Cost-utility analysis						X

Figure 2 Template of recommended content for the schedule of enrolment, interventions and assessments. FSS, Fatigue Severity Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IMT, Inspiratory muscle training; mMRC, Medical Research Council Dyspnoea Scale.

relationship with this intervention. It is recognised that the patient population with a critical illness will experience several common signs and symptoms due to the severity of the underlying illness and the impact of standard therapies. These will not necessarily constitute an adverse event unless they are of concern or related to the study of the intervention in the investigator's clinical judgement. In all cases, the condition or disease underlying the symptoms, signs or laboratory values should be reported, for example, tachycardia rather than chest palpitations. Following each intervention and outcome measure session, trial staff will be required to complete data entry forms indicating a severe or minor adverse event. In the case of serious adverse events, the study chief investigator will be notified immediately; participants will be managed appropriately; and the incident will be reported to the relevant hospital ethics committee. Adverse events will be collected from randomisation to 48 hours after cessation of our study protocol through phone calls.

Follow-up

Outcomes will be assessed at baseline, 8 and 16 weeks, and 6 months postrandomisation. [Figure 2](#) illustrates the schedule assessments of the participants. Patient-reported outcomes will also be collected during follow-up assessments. If any participant cannot attend the clinic, a postal

questionnaire will be used to collect patient-reported outcomes.

Sample size

Due to the lack of data on the effect of supervised IMT in a PR in patients with post-COVID-19, we performed a power analysis based on a previous meta-analysis of peak VO_2 (in mL/kg/min) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.¹⁸ We used the software GPower to calculate sample size with a priori analysis with an intergroup difference of 1.46 mL/kg/min, an SD of 3.5 mL/kg/min, an α error probability of 0.05 and power (1- β error probability) of 0.80. Based on the results, it was decided that 138 patients will be divided into two groups, with a dropout rate of 15%.

Data analysis

Data will be summarised and reported following the Consolidated Standards of Reporting Trials guidelines for RCTs, using intention-to-treat analyses.¹⁹ The Kolmogorov-Smirnov test will be used to analyse the normality of the sample's data. The patient baseline characteristics and outcome variables (both primary and secondary outcomes) will be summarised using descriptive measures of central tendency and dispersion for quantitative variables and absolute and relative frequencies for qualitative variables. Possible correlations will be assessed using Pearson or Spearman tests depending on the normality of the data. Associations will be performed using the χ^2 or Fischer's exact test. Treatment effects or differences between the outcomes (at baseline and after 8 and 16 weeks) of the study groups will be analysed using an ordinary two-way analysis of variance (ANOVA), if the sample is parametric. If the sample has a non-parametric distribution, paired t-tests and an ordinary one-way ANOVA will be used. Intergroup analyses will be performed using t-test or the Wilcoxon test, depending on the normality of the data.

Trial managing and data monitoring

The trial management group, consisting of project staff and coinvestigators involved in the day-to-day running of the trial, will meet monthly throughout the project to ensure data integrity, participant safety and evaluation of any adverse events.

Deidentified data and statistical code will be made available on request soon after each report of the data has been published. Different aspects of the data will be published separately, which will determine when those data are made publicly available. A data-sharing agreement will require a commitment to using the data only for specified research purposes, securing the data appropriately and destroying the data after a nominated period.

DISCUSSION

Patients with chronic respiratory symptoms commonly develop deconditioning and weakness of the respiratory

Open access



muscles, which are related to dyspnoea and exercise intolerance in this population.²⁰ IMT may reduce neural respiratory drive and subsequently improve abnormal breathing patterns, which may equalise the relationship between respiratory muscle demand and energy supply to the respiratory muscles.²¹ Langer *et al* demonstrated that an 8-week home-based IMT programme improved inspiratory muscle strength and dyspnoea, reducing diaphragm activation during maximal exercise, which may be associated with an important physiological response for the inspiratory muscles after IMT, which is compatible with the decrease in motor unit recruitment to generate a given force as a result of respiratory muscle hypertrophy.¹⁰

While we acknowledge the value of traditional IMT protocols that use mechanical loading devices, we believe that the IMT training with biofeedback provided by the POWERbreathe KH2 device has the potential to provide additional clinical benefits because it can modulate all aspects of muscular performance, including strength, power and work capacity. The real-time biofeedback likely encourages the generation of higher pressures throughout a full inspiration, a feature that differs from other IMT methods. Thus, IMT via the POWERbreathe KH2 device can facilitate a more controlled breathing pattern with an improved gas exchange during and after training.

Anastasio *et al* investigated the mid-term impact of COVID-19 on respiratory function and functional capacity 4 months after infection and found respiratory muscle weakness, as reflected by the mean % predicted of MIP assessed in these patients (58%).⁴ Moreover, both airway occlusion pressure (P 0.1) and P 0.1:MIP ratio were significantly lower in patients with COVID-19, indicating a possible neural drive impairment. A previous meta-analysis showed additional effects of IMT on clinically relevant outcomes in a subgroup of patients with respiratory muscle weakness.²² Another compelling fact is that addition of IMT could improve the attenuation of respiratory muscle metabolflex in these patients. The fatiguing contraction pattern could decrease locomotor muscle perfusion, with blood flow redistribution in favour of the respiratory muscles.²³ This impairment may contribute to early peripheral muscle fatigue and lower exercise capacity. Therefore, strategies such as IMT that improve the capacity and dynamic function of the respiratory muscles should be effective in reducing dyspnoea and might also improve the exercise capacity in patients with chronic respiratory diseases.²¹ Therefore, we believe that the use of IMT added to PR programmes could improve exercise capacity in patients with post-COVID-19.

The results of our study will provide valuable information for clinical practice. First, it will provide clinicians and rehabilitation practitioners information regarding the effects of exercise rehabilitation on chronic respiratory symptoms. Second, it will help healthcare providers perform a cost-effectiveness analysis of the PR and IMT methods in patients with COVID-19; and third, patients

with all viral types of pneumonia will be educated beforehand about the potential benefits or harmful effects of engaging in physical activity and exercise programmes that include IMT, so that they can make an informed decision.

Author affiliations

¹Physical Therapy Department, UniEVANGELICA University, Anapolis, Brazil

²Human Movement and Rehabilitation Program, UniEVANGELICA University, Anapolis, Brazil

³Health Sciences Program, Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília, Brazil

⁴Rehabilitation Sciences and Health and Technologies in Health Sciences Program, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

⁵Physical Therapy, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, USA

⁶Hospital Regional da Asa Norte, Brasilia, Brazil

⁷Physical Education, UniEVANGELICA University, Anapolis, Brazil

⁸Health Sciences and Technologies, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

Acknowledgements We thank the many research nurses and allied health professionals who will participate in patient recruitment, data collection and data entry.

Contributors VM, LC and GC: conceived and designed the experiment. JC, ACGEL and DBS: investigation and resources. ANdCS and GFBC: original draft preparation. MCO, MdMCC, MEML and RB: pulmonary rehabilitation programme. IOS and LVFO: original draft preparation.

Funding This work will be supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ)/JBS grant number 09/2019.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were involved in the design, conduct, reporting or dissemination plans of this research. Refer to the Methods and analysis section for further details.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Vinicius Maldaner <http://orcid.org/0000-0002-7804-7517>

Mirriã Cândida Oliveira <http://orcid.org/0000-0002-5302-1388>

REFERENCES

- Carfi A, Bernabei R, Landi F, *et al*. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–5.
- Vitacca M, Lazzeri M, Guffanti E, *et al*. Italian suggestions for pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: results of a Delphi process. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020;90. doi:10.4081/monaldi.2020.1444. [Epub ahead of print: 23 Jun 2020].
- Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, *et al*. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa507.
- Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, *et al*. Medium-Term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J* 2021. doi:10.1183/13993003.04015-2020. [Epub ahead of print: 11 Feb 2021].
- Polastri M, Nava S, Clini E, *et al*. COVID-19 and pulmonary rehabilitation: preparing for phase three. *Eur Respir J* 2020;55. doi:10.1183/13993003.01822-2020. [Epub ahead of print: 25 Oct 2020].
- Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, *et al*. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and Post-Hospital phase from a European respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated international Task force. *Eur Respir J* 2020.



- doi:10.1183/13993003.02197-2020. [Epub ahead of print: 13 Aug 2020].
- 7 Pancera S, Galeri S, Porta R, et al. Feasibility and efficacy of the pulmonary rehabilitation program in a rehabilitation center: case report of a young patient developing severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020;40:205–8.
 - 8 Hanada M, Kasawara KT, Mathur S, et al. Aerobic and breathing exercises improve dyspnea, exercise capacity and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis patients: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2020;12:1041–55.
 - 9 Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American thoracic Society/European respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13–64.
 - 10 Langer D, Ciavaglia C, Faisal A, et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2018;125:381–92.
 - 11 Charusisin N, Gosselink R, Decramer M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax* 2018;73:942–50.
 - 12 Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019;28. doi:10.1183/16000617.0101-2018. [Epub ahead of print: 31 Dec 2019].
 - 13 Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 2019;53. doi:10.1183/13993003.01214-2018. [Epub ahead of print: 13 06 2019].
 - 14 Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52:69–77.
 - 15 Buchholz I, Thielker K, Feng Y-S, et al. Measuring changes in health over time using the EQ-5D 3L and 5L: a head-to-head comparison of measurement properties and sensitivity to change in a German inpatient rehabilitation sample. *Qual Life Res* 2015;24:829–35.
 - 16 Valderramas S, Camelier AA, Silva SAda, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the fatigue severity scale and its correlation with pulmonary function, dyspnea, and functional capacity in patients with COPD. *J Bras Pneumol* 2013;39:427–33.
 - 17 Billingham LJ, Abrams KR, Jones DR. Methods for the analysis of quality-of-life and survival data in health technology assessment. *Health Technol Assess* 1999;3:1–152.
 - 18 Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006322.
 - 19 Murphy JFA. Consort 2010 statement on randomised controlled trials. *Ir Med J* 2010;103:132.
 - 20 Hoffman M, Augusto VM, Eduardo DS, et al. Inspiratory muscle training reduces dyspnea during activities of daily living and improves inspiratory muscle function and quality of life in patients with advanced lung disease. *Physiother Theory Pract* 2019:1–11.
 - 21 Charusisin N, Dacha S, Gosselink R, et al. Respiratory muscle function and exercise limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:67–79.
 - 22 Azambuja AdeCM, de Oliveira LZ, Sbruzzi G. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: what is new? systematic review and meta-analysis. *Phys Ther* 2020;100:2099–109.
 - 23 Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, et al. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *J Physiol* 2001;537:277–89.

Anexo 3. Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília: Avaliação do *strain* longitudinal e do trabalho miocárdico em pacientes recuperados da COVID-19.

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do *strain* longitudinal e do trabalho miocárdico em pacientes recuperados da COVID-19 e possíveis relações com a capacidade cardiorrespiratória: Um estudo observacional do tipo caso-controle.

Pesquisador: Luciana Bartolomei Orru D Avila

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 56994822.5.0000.8093

Instituição Proponente: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.563.788

Apresentação do Projeto:

"A COVID-19 é apontada como uma doença de múltiplos órgãos com um amplo espectro de manifestações podendo resultar em efeitos importantes no sistema cardiovascular, tais como envolvimento do tecido miocárdico (isquemia), do sistema vascular (trombose arterial, venosa e pulmonar) e do sistema de condução (arritmias atrial e ventricular), gerando quadros transitórios ou permanentes de insuficiência cardíaca, declínio da capacidade cardiorrespiratória, e aumento da mortalidade. Estudos avaliando pacientes hospitalizados com COVID-19 mostraram que a função sistólica do VE estava preservada na maioria dos pacientes, mas a função diastólica do VE e a função do VD estavam prejudicadas. Contudo dados relativos ao envolvimento cardíaco persistente em pacientes recuperados da COVID-19 ou com diagnóstico de COVID longa, ainda são bastante limitados. A avaliação completa e abrangente da função cardíaca de pacientes após um período de seguimento, é importante para avaliar, os mecanismos de redução da capacidade ao exercício, que tem sido relatado em pacientes recuperados da COVID-19 e com diagnóstico COVID longa. O ecocardiograma convencional é um método acessível, permitindo a avaliação da estrutura e do funcionamento cardíaco, com extrema qualidade. Adicionalmente, a avaliação ecocardiográfica tradicional a tecnologia de speckle tracking (STE) é capaz de analisar não apenas a deformação, mas também o trabalho do tecido miocárdico fornecendo informações adicionais para uma melhor compreensão da função cardíaca. O teste cardiopulmonar (TCPE) é considerado o

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.563.788

padrão- ouro para a redução da capacidade ao exercício. Desta forma, o estudo das possíveis relações entre a função cardíaca e a capacidade ao exercício em pacientes com COVID longa, poderia trazer informações cientificamente relevantes para melhor entendimento dessa condição clínica, e fornecer informações que possam subsidiar o tratamento clínico dos pacientes com COVID longa."

HIPÓTESE

"A hipótese do estudo é determinar se parâmetros ecocardiográficos convencionais e/ou STE podem demonstrar quais pacientes com COVID longa mantem-se sintomáticos devido ao acometimento da função cardíaca."

METODOLOGIA

"Trata-se de um estudo observacional do tipo caso controle, à partir de dados retrospectivos e prospectivos. As avaliações serão realizadas em parceria entre o Laboratório de Biofísica e Fisiologia da UnB, Campus Ceilândia, a Clínica de Cardiologia Medcor e a Clínica Fitcordis Medicina do Exercício. Os serviços contam com uma equipe multidisciplinar composta por cardiologistas, fisioterapeutas e enfermagem qualificados e com os equipamentos necessários para atendimento e suporte aos pacientes em casos de emergência conforme a padronização de segurança da Sociedade Brasileira e Cardiologia (SBC). O estudo avaliará pacientes recuperados de COVID-19 com espectro clínico de moderado à crítico, que participam de Protocolo de Pesquisa em Reabilitação pós-COVID-19, na Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia, sob o número do registro NCT04595097. Após aprovação de comitê de ética, os pacientes serão contatados para assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), a fim de que as informações relativas à avaliação clínica, ao ecocardiograma transtorácico e ao teste cardiopulmonar sejam obtidas de forma retrospectiva, à partir de junho de 2021. Aqueles admitidos à partir da aprovação deste estudo, também admitidos prospectivamente, após assinatura do TCLE. Complementarmente aos pacientes acometidos pela forma moderada à crítica da doença, nosso estudo também avaliará um grupo controle pareado, que não tenham sido acometidos pela COVID-19 ou tenham sido acometidos de forma assintomática, que comparecerem para avaliação de rotina junto a clínica Fitcordis. Os voluntários serão convidados a realizar avaliação ecocardiográfica, para fins de comparação. Variáveis principais do estudo: quanto aos dados demográficos: sexo, idade, peso, superfície corporal. Quanto a função cardíaca: fração de ejeção pelo método de Simpson, strain e trabalho miocárdio. Quanto a capacidade cardiorrespiratória: VO₂ pico, VE/CO₂, PETCO₂. Após

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.563.788

aprovação junto ao CEP, os pacientes assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e em seguida poderão ser confirmados critérios de elegibilidade para participação no estudo. Aqueles que confirmarem adesão aos critérios de elegibilidade, darão início ao protocolo. O estudo contará com uma avaliação clínica padronizada como objetivo categorizar os participantes dentro dos critérios de inclusão padronizados e constará de história clínica, exame físico e dados demográficos. Também contará com questionários padronizados. Ecocardiograma transtorácico convencional e com speckle tracking e teste cardiopulmonar de exercício."

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

"Para os pacientes do grupo COVID-19, serão considerados aqueles maiores de 18 anos de idade com diagnóstico clínico prévio de COVID-19, em espectro moderado (indivíduos que apresentam evidência de doença respiratória inferior durante avaliação clínica ou de imagem e que têm saturação de oxigênio (SpO₂) 94% em ar ambiente ao nível do mar), grave (indivíduos que têm SpO₂ < 94% em ar ambiente ao nível do mar, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂) <300 mm Hg, frequência respiratória >30 respirações/min ou infiltrados pulmonares > 50% ou crítico (indivíduos com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos), que exigiu hospitalização e ou suporte respiratório não invasivo (contínuo Pressão Positiva nas Vias Aéreas (CPAP), cateter de oxigênio de alto fluxo, máscara de oxigênio sem respiração ou ventilação mecânica invasiva (40,41).

No grupo controle, serão convidados indivíduos adultos assintomáticos que comparecerem aos serviços participantes da pesquisa para realização de teste cardiopulmonar, maiores de 18 anos, sem diagnóstico prévio de COVID-19 ou quadro assintomático."

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

"Voluntários com doenças pré-existentes, pulmonar ou pleural grave, anemia importante, doença ortopédica, insuficiência vascular periférica, ou doença neurológica que impossibilite ou prejudique a realização do teste cardiopulmonar. Pacientes com janela ecocardiográfica inadequada para análise do strain miocárdico e voluntárias grávidas também serão excluídas."

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE SEGUIMENTO

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.563.788

"Serão excluídos voluntários com janela ecocardiográfica inadequada que inviabilize a análise do strain miocárdico ou incapazes de realizar um teste cardiopulmonar eficaz."

Objetivo da Pesquisa:

"Avaliar o efeito tardio da infecção pela COVID-19 na função cardíaca, por meio dos parâmetros ecocardiográficos convencionais e de deformação (strain) miocárdica e possíveis relações com a capacidade cardiorrespiratória, obtida pelo teste cardiopulmonar de exercício.

Avaliar a função cardíaca e a capacidade cardiorrespiratória de acordo com o espectro clínico da infecção pela COVID-19."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

"Os riscos decorrentes da participação na pesquisa são:

1) O Exame Físico é um conjunto de técnicas para a avaliação física não tem efeitos secundários, riscos ou complicações. Será realizado em um ambiente adequado sem expor o paciente e respeitando todas as medidas sanitárias vigentes.

2) Ecocardiograma: é um exame indolor e os ultrassons emitidos não fazem mal para a saúde, portanto não tem efeitos secundários, riscos ou complicações. Contudo, pode ocorrer algum desconforto no local onde é posicionado o transdutor que pode ser minimizado pelo aquecimento do gel e a movimentação suave, sem pressão excessiva do transdutor no tórax.

3) Teste cardiopulmonar: é um exame extremamente seguro quando respeitado a orientação médica para a sua execução. Durante o teste podem ocorrer sintomas como dor, aumento da pressão arterial, tontura, desmaio, falta de ar, arritmias e desconforto nas pernas. Estudos indicam que alterações graves como descompensação da insuficiência cardíaca ou angina que requerem hospitalização, infarto de miocárdio, derrame (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório), arritmias graves (fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sustentada) ocorrem em menos de 0,5 por 1000 testes realizados e óbito 2 a 5 a cada 100.000 exames. Para que exista nível de segurança satisfatório, os testes serão realizados de acordo com as normas da SBC e diretrizes internacionais por médico cardiologista qualificado. O local está equipado com todos os materiais necessários para reanimação cardiorrespiratória e cerebral (desfibrilador externo automático, medicamentos, cilindro de oxigênio) segundo as padronizações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SABC). Caso ocorra algum evento maior durante as avaliações cardiorrespiratórias o paciente será transportado por transporte e profissional médico especializado.

4) Avaliação dos sintomas e questionário de qualidade de vida: não tem efeitos secundários,

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.563.788

riscos ou complicações é uma avaliação com perguntas e respostas. Para evitar que qualquer desconforto ao responde-lo como por exemplo ansiedade será disponibilizado um ambiente adequado sem que haja qualquer tipo de pressão inclusive em relação ao tempo.

5) Serão tomadas medidas para prevenção de infecção pelo COVID-19 tais como: considerar e limitar os pontos de entrada e trânsito dos pacientes e profissionais, utilização de alertas visuais com instruções, higienização adequada das mãos, equipamentos e materiais, além da obrigatoriedade do uso de equipamentos de proteção individual adequados: máscaras, luvas e aventais.

6) Os dados coletados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa.

7) Os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.

8) O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados."

BENEFÍCIOS

"O ecocardiograma é uma ferramenta de diagnóstico amplamente utilizada para avaliação da doença cardiovascular e tem cumprido um papel relevante no manejo dos pacientes com COVID-19. Este método tem custo-efetividade reconhecido e fornece informações clinicamente úteis que ajudam na condução dos pacientes. Ao fazer as avaliações os pacientes terão acesso a exames diferenciados: ecocardiograma com avaliação do strain miocárdio e o teste cardiopulmonar que possibilitarão um entendimento melhor da sua saúde cardíaca bem como da capacidade ao exercício. Com relação a COVID longa o benefício se dará por uma compreensão abrangente das complicações cardíacas tardias e qual sua relação com os sintomas Pós-COVID mais frequentes: fadiga e dispneia, possibilitando gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar os sintomas no Pós-COVID visando o bem-estar dos sujeitos da pesquisa e de outros indivíduos. O estudo, portanto, se justifica pela importância do benefício esperado; para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento na COVID longa."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma emenda ao projeto inicialmente apresentado, na qual solicita-se:

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.563.788

"Solicito autorização para obtenção de consentimento e assentimento livre e esclarecido por meio de 1) expressão oral, utilizando contato telefônico com gravação permitida pelo paciente e 2) por meio de formulário online, utilizando plataforma gratuita (google forms), de acordo com a preferência do paciente, para os indivíduos da pesquisa nos quais não seja possível a assinatura do termo de forma presencial.

Detalhes quanto a aplicação:

Em ambos os casos os participantes receberão o convite de forma individual, será esclarecido de forma clara e objetiva o teor do projeto, as opções de resposta para obtenção de consentimento e assentimento livre e esclarecido, os riscos e benefícios da sua adesão.

O TCLE disponibilizado por telefone ou formulário online, será o mesmo disponível para a assinatura presencial, sendo o primeiro caso, lido ao paciente por meio de contato telefônico.

Os participantes terão total liberdade de concordarem ou não concordarem de compor ao projeto. Após a anuência será feito o download do TCLE. Os termos não serão armazenados em plataforma virtual.

Em todos os casos, será disponibilizada uma cópia aos participantes, os quais serão orientados a guardarem uma cópia do documento eletrônico."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados.

Recomendações:

- Solicita-se a apresentação da notificação (relatório parcial do presente projeto).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 466, de 2012, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta para o projeto de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.563.788

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1990498_E1.pdf	03/08/2022 11:43:56		Aceito
Outros	Emendacomassinatura.pdf	03/08/2022 11:42:09	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	EmendaCEP.docx	27/07/2022 21:32:58	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCovidCEPjulho.docx	27/07/2022 21:31:47	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	RespostaaocEPsemassinatura.docx	05/05/2022 18:53:12	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RespostaaocEPcomassinatura.pdf	05/05/2022 18:53:03	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEatualizadorestropectivoepropectivoultimaversao.doc	04/05/2022 21:34:25	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Cronograma	Cronogramadapesquisa.docx	01/05/2022 15:14:28	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	TermodeconcordanciaFitcordis.jpg	20/03/2022 13:01:42	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	TemoconcordanciaFIT.pdf	20/03/2022 12:57:00	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	curriculoslattesalexandra.pdf	18/03/2022 22:56:17	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Curriculolattesjuliana.pdf	18/03/2022 22:52:32	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Curriculolattesmauricio.pdf	18/03/2022 22:52:12	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Curriculolattesgerson.pdf	18/03/2022 22:52:01	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Curriculolattesluciana.pdf	18/03/2022 22:51:43	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Termocordancialaboratoria.doc	17/03/2022 11:32:42	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	termodeconcordancialaboratorio.pdf	17/03/2022 11:31:12	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Declaração de concordância	termodeconcordanciadapreponente.pdf	17/03/2022 11:30:25	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	17/03/2022 11:28:59	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Termoderesponsabilidadeecompromisso.doc	16/03/2022 22:50:58	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Termoderesponsabilidadejpeg.jpg	16/03/2022 22:50:09	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termoderesponsabilidade.pdf	16/03/2022 22:48:52	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.563.788

Orçamento	Planilhadeorcamentoatualizada.doc	16/03/2022 22:45:02	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	CalculoamostralCOVID.docx	16/03/2022 22:44:32	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Cartadeencaminhamentjpeg.jpg	16/03/2022 22:33:56	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	TermodeconcordanciaMedjpeg.jpg	16/03/2022 22:32:48	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Cartaencaminhprojetoacepce.doc	16/03/2022 22:26:07	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Cartadeencaminhament.pdf	16/03/2022 22:20:43	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	TermodeconcordanciaMedcor.doc	16/03/2022 22:18:41	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	TermodeconcordanciaMed.pdf	16/03/2022 22:17:56	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 04 de Agosto de 2022

Assinado por:
José Eduardo Pandossio
(Coordenador(a))

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

Anexo 4. Termo de consentimento livre e esclarecido.



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE- Retrospectivo

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa, para obtenção do Grau de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde, “ Avaliação do *strain* longitudinal e do trabalho miocárdico em pacientes recuperados da COVID-19 e possíveis relações com a capacidade cardiopulmonar: Um estudo observacional do tipo caso-controle” sob a responsabilidade da pesquisadora Luciana Bartolomei Orru D’Ávila. O projeto pretende avaliar o impacto pós COVID-19 no envolvimento cardíaco nos pacientes recuperados, com foco na relação dos sintomas, na capacidade do exercício obtida pelo teste cardiopulmonar e a correlação com dados ecardiográficos.

O objetivo desta pesquisa é avaliar se os resultados encontrados no ecocardiograma comparados com o do teste de esforço podem ser utilizados para desenvolver uma abordagem de equipe multidisciplinar baseada em evidências para cuidar dos pacientes Pós-Covid e colaborar para adequar as medicações buscando uma melhor qualidade de vida.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará através do acesso aos dados que foram obtidos durante a avaliação clínica para inclusão no Estudo: Vida após Covid-19- Programa de Reabilitação e Acompanhamento Ambulatorial que está sendo realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da Universidade de Brasília (UNB) Campus Ceilândia.

Será garantida a manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa. Os dados serão analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa. Os resultados decorrentes do estudo serão apresentados em conjunto, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Se você aceitar participar, contribuirá para entender, prevenir ou aliviar os sintomas no Pós-Covid visando o seu bem-estar e dos outros indivíduos.

O(a) Senhor(a) pode desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a).

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação nessa pesquisa, você receberá assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, obedecendo os dispositivos legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília podendo ser publicados cientificamente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos. O (A) senhor (a) terá acesso ao resultado da pesquisa.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dra. Luciana Bartolomei Orru D’ Ávila, na clínica Medcor no telefone 61-33449273/ 61981850571, disponível inclusive para ligação a cobrar, e luciana.medcor@gmail.com ou Dra. Alexandra Lima via celular (61) 99975-1658, á cobrar e WhatsApp e e-mail: alexandra.lima@gmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (61) 3107-8434 ou do e-mail cep.fce@gmail.com, horário de atendimento das 14h:00 às 18h:00, de segunda a sexta-feira. O CEP/FCE se localiza na Faculdade de Ceilândia, Sala AT07/66 – Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED) – Universidade de Brasília - Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília - DF. CEP: 72220-900.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura

Brasília, ___ de _____ de _____.



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE -Prospectivo

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa, para obtenção do Grau de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde, “ Avaliação do strain longitudinal e do trabalho miocárdico em pacientes recuperados da COVID-19 e possíveis relações com a capacidade cardiorrespiratória: Um estudo observacional do tipo caso-controle” sob a responsabilidade da pesquisadora Luciana Bartolomei Orru D’Ávila. O projeto pretende avaliar o impacto pós COVID-19 no envolvimento cardíaco nos pacientes recuperados, com foco na relação dos sintomas, na capacidade do exercício obtida pelo teste cardiopulmonar e a correlação com dados ecardiográficos. O objetivo desta pesquisa é avaliar se os resultados encontrados no ecocardiograma comparados com o do teste de esforço podem ser utilizados desenvolver uma abordagem de equipe multidisciplinar baseada em evidências para cuidar dos pacientes Pós Covid e colaborar para adequar as medicações buscando uma melhor qualidade de vida.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio exame físico e de exames complementares com datas previamente agendadas. O tempo total estimado para conclusão de todo o protocolo será em torno de cinco horas.

- 1) Avaliação Clínica: História clínica, etiologia, tempo de diagnóstico, idade, gênero, peso, altura, pressão arterial, frequência cardíaca, medicamentos em uso.
- 2) Ecocardiograma: função do coração, tamanho das cavidades, avaliação da deformação miocárdico. Será realizado na clínica Medcor.
- 3) Teste cardiopulmonar de esforço. Será realizado clínica Fitcordis Medicina do Exercício localizada na Asa Sul ou no Laboratório de Biofísica e Fisiologia da Universidade de Brasília- Campus Ceilândia.
- 4) Avaliação dos sintomas e questionário de qualidade de vida:
 - ✓ Falta de ar pelo questionário mMRC que tem uma escala de 0 a 4 usada para classificar o impacto da falta de ar na função física em pacientes com limitações respiratórias. Sobre mMRC, 0 representa uma pessoa que sofre de dispneia apenas com exercícios extenuantes, enquanto 4 representa uma pessoa que está sem fôlego para sair de casa ou sem fôlego quando vestir ou despir.
 - ✓ Fadiga: usando a escala de Gravidade da Fadiga, um questionário de nove itens. Cada item é avaliado em uma escala de 7 pontos variando, de discordo totalmente a concordo totalmente. Uma pontuação total é derivada de todas as nove perguntas; uma pontuação mais alta indica um maior impacto da fadiga nas atividades diárias.
 - ✓ Questionário de qualidade de vida: Será avaliado com o instrumento EQ-5D-3L, composto por três dimensões, cada uma com cinco níveis de resposta. Cada combinação de resposta será convertida em uma pontuação de utilidade de saúde.

A avaliação clínica e a aplicação dos questionários serão realizadas em um dos serviços participantes do estudo: Laboratório de Biofísica e Fisiologia da Universidade de Brasília, Clínica Medcor ou Clínica Fitcordis Medicina do Exercício a depender de onde ocorrerá a inclusão do participante.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa:

- 1) O Exame Físico é um conjunto de técnicas para a avaliação física não tem efeitos secundários, riscos ou complicações. Será realizado em um ambiente adequado sem expor o paciente e respeitando todas as medidas sanitárias vigentes.
- 2) Ecocardiograma: é um exame indolor e os ultrassons emitidos não fazem mal para a saúde, portanto não tem efeitos secundários, riscos ou complicações. Contudo, pode ocorrer algum desconforto no local onde é posicionado o transdutor que pode ser minimizado pelo aquecimento do gel e a movimentação suave, sem pressão excessiva do transdutor no tórax.
- 3) Teste cardiopulmonar: é um exame extremamente seguro quando respeitado a orientação médica para a sua execução. Durante o teste podem ocorrer sintomas como dor, aumento da pressão arterial, tontura, desmaio, falta de ar, arritmias e desconforto nas pernas. Estudos indicam que alterações graves como descompensação da insuficiência cardíaca ou angina que requerem hospitalização, infarto de miocárdio, derrame (acidente vascular cerebral ou

ataque isquêmico transitório), arritmias graves (fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sustentada) ocorrem em menos de 0,5 por 1000 testes realizados e óbito 2 a 5 a cada 100.000 exames. Para que exista nível de segurança satisfatório, os testes serão realizados de acordo com as normas da SBC e diretrizes internacionais por médico cardiologista qualificado. O local está equipado com todos os materiais necessários para reanimação cardiorrespiratória e cerebral (desfibrilador externo automático, medicamentos, cilindro de oxigênio) segundo as padronizações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SAVC). Caso ocorra algum evento maior durante as avaliações cardiorrespiratórias o paciente será transportado por transporte e profissional médico especializado.

- 4) Avaliação dos sintomas e questionário de qualidade de vida: não tem efeitos secundários, riscos ou complicações é uma avaliação com perguntas e respostas. Para evitar que qualquer desconforto ao respondê-lo como por exemplo ansiedade será disponibilizado um ambiente adequado sem que haja qualquer tipo de pressão inclusive em relação ao tempo.

Será garantida a manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa. Os dados serão analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa. Os resultados decorrentes do estudo serão apresentados em conjunto, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Se você aceitar participar, contribuirá para entender, prevenir ou aliviar os sintomas no Pós-Covid visando o seu bem-estar e dos outros indivíduos.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a).

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo os exames laboratoriais, ecocardiograma e teste cardiopulmonar a mesma será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Assim como as despesas de passagem para o local dos exames. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação, que será voluntária.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação nessa pesquisa, você receberá assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, obedecendo os dispositivos legais vigentes no Brasil. Caso senhor (a) sinta algum desconforto relacionado aos procedimentos adotados durante a pesquisa, o senhor(a) pode procurar o pesquisador responsável para que possamos ajudá-lo.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília podendo ser publicados cientificamente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos. O (A) senhor (a) terá acesso ao resultado da pesquisa.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dra. Luciana Bartolomei Orru D' Ávila, na clínica Medcor no telefone 61-33449273/ 61981850571, disponível inclusive para ligação a cobrar, e luciana.medcor@gmail.com ou Dra. Alexandra Lima via celular (61) 99975-1658, á cobrar e WhatsApp e e-mail: alexandra.lima@gmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (61) 3107-8434 ou do e-mail cep.fce@gmail.com, horário de atendimento das 14h:00 às 18h:00, de segunda a sexta-feira. O CEP/FCE se localiza na Faculdade de Ceilândia, Sala AT07/66 – Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED) – Universidade de Brasília - Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília - DF. CEP: 72220-900.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura

Brasília, ___ de _____ de _____.

Anexo 5. Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília:
Performance diagnóstica do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo na ICFEIr.

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Performance diagnóstica do strain longitudinal global do ventrículo esquerdo na avaliação da capacidade cardiorrespiratória de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária.

Pesquisador: Luciana Bartolomei Orru D Avila

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 46544421.8.0000.8093

Instituição Proponente: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.989.380

Apresentação do Projeto:

"Introdução: Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) apresentam redução da capacidade funcional, além de sintomas como a dispnéia e fadiga. A classificação denominada fração de ejeção intermediária (ICFEi) foi recentemente incorporada com base na fração de ejeção (FE). O teste cardiopulmonar (TCPE) é considerado o padrão-ouro para avaliação da capacidade funcional, porém é subutilizado devido às dificuldades técnicas, custo e a necessidade de profissionais especializados. Em contrapartida, o ecocardiograma é um método mais amplamente utilizado no manejo da IC, tendo introduzido mais recentemente, a medida do strain longitudinal global do VE para avaliação da contração do VE, a qual tem ganhado destaque naqueles com fração de ejeção reduzida e preservada (ICFER e ICFEp) como forte correlação com a capacidade funcional. Objetivos: Avaliar se a variável de strain longitudinal global do VE e outras variáveis derivadas do strain, são capazes de prever com maior performance diagnóstica a capacidade cardiorrespiratória reduzida em portadores de ICFEi. Materiais e métodos: Os pacientes com ICFEi serão submetidos a avaliação clínica, exames laboratoriais, teste cardiopulmonar e ecocardiograma transtorácico com avaliação do strain miocárdico do VE. A variável strain será comparada com as medidas de padrão-ouro obtidas no TCPE. Resultados esperados: Com base nos estudos que avaliaram ICFER e ICFEp espera-se que para pacientes com ICFEi, o strain longitudinal do VE tenha uma melhor capacidade para prever a capacidade funcional

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 4.989.380

correlacionando com o TCPE."

"CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

O protocolo de estudo será composto pacientes adultos e de meia idade, portadores de insuficiência cardíaca de etiologia variada, com fração de ejeção intermediária confirmada por critérios clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos."

"CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Serão excluídos os pacientes, pré ou pós coleta de dados, que possuam doença pulmonar ou pleural grave, anemia importante, doença ortopédica, insuficiência vascular periférica ou doença neurológica que impossibilite ou prejudique a realização do teste cardiopulmonar. Também serão excluídos paciente com janela ecocardiográfica inadequada que impossibilitem a análise do strain longitudinal global do VE."

Objetivo da Pesquisa:

"OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar a performance diagnóstica e associação entre o strain longitudinal global do VE e a capacidade cardiorrespiratória de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária."

"OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- Verificar associação entre à medida do strain longitudinal global do VE (SLG) com o VO₂ de pico, o VE/CO₂ slope, a PET- CO₂ e o pO₂ em pacientes com ICFEi.
- Verificar associação entre outras medidas derivadas do strain com o VO₂ de pico, o VE/CO₂ slope, a PETCO₂ e o pO₂ em pacientes com ICFEi.
- Avaliar e Comparar a performance diagnóstica do SLG e da FEVE para prever desfechos clínicos determinados por meio do VO₂ de pico, o VE/CO₂ slope, a PET- CO₂ e o pO₂ em pacientes portadores de ICFEi."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"RISCOS:

Devido a pandemia do COVID-19 será tomado todos os cuidados preventivos em relação ao isolamento e distanciamento social, higienização e uso de equipamentos de proteção individual

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 4.989.360

adequados conforme as normas estabelecidas. O Exame Físico é um conjunto de técnicas para a avaliação física de um paciente. Será realizado em um ambiente adequado sem expor o paciente e respeitando todas as medidas sanitárias vigentes. As amostras dos exames laboratoriais serão coletadas através da flebotomia dentro de todas as normas sanitárias previstas para esta ação. Embora seja um procedimento corriqueiro em instituições de saúde, a coleta de sangue pode oferecer diversos riscos aos pacientes e profissionais da saúde, tais como de dor local, hematoma ou trombo, sangramento extenso, ansiedade e síncope, contaminação por agentes externos e até mesmo a infecção por patógenos em função da exposição ao sangue contaminado. Para minimizar os efeitos, técnicos qualificados em laboratório de referência farão a coleta e a análise dos exames laboratoriais seguindo as orientações da OMS que orientam as boas práticas no que diz respeito aos procedimentos de flebotomia. O ecocardiograma transtorácico é um exame indolor e os ultrassons emitidos são inócuos para a saúde. Contudo, pode ocorrer algum desconforto no local onde é posicionado o transdutor que pode ser minimizado pelo aquecimento prévio do gel condutor, evitando a sensação de frio, e a movimentação suave, sem pressão excessiva do transdutor na parede torácica, evitando desconforto causado pelo atrito com a pele. O teste cardiopulmonar apresenta risco de isquemia aguda, arritmia ou condução anormal, resposta hemodinâmica anormal, e/ou relato pelo paciente de sintomas sugestivos de isquemia aguda do miocárdio. Na eventual ocorrência de eventos terá o atendimento com a equipe pela multidisciplinar com equipamentos adequados e após estabilização, o paciente encaminhado para o hospital regional de Ceilândia com acionamento do SAMU."

"BENEFÍCIOS:

Espera-se que para pacientes com Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária, o strain longitudinal global do VE tenha uma melhor capacidade para prever a capacidade funcional correlacionando com o TCPE. Desta forma um exame de baixo custo e de fácil acesso ajudará na avaliação de prognóstico e na adequação da terapêutica."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde com o título "Performance diagnóstica do strain longitudinal global do ventrículo esquerdo na avaliação da capacidade cardiorrespiratória de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária".

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

**FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB**



Continuação do Parecer: 4.989.380

Participam da pesquisa: Luciana Bartolomei Orru D Avila (pesquisadora responsável e aluna de mestrado), Alexandra Corrêa Gervazoni Balbuena de Lima, Gerson Cipriano Junior, Mauricio Milani e Juliana Goulart Prata Oliveira Milani. A instituição proponente é Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde. De acordo com a página 05 do projeto de pesquisa: "Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, transversal para modelos diagnóstico e prognóstico."

O n amostral é 24.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adequadamente apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Cabe ressaltar que compete ao pesquisador responsável: desenvolver o projeto conforme delineado; elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Deve-se levar em conta, neste momento de pandemia de COVID-19, as orientações da Instituição onde os dados serão coletados e que isto deve ser levado em consideração para reorganizar o cronograma, caso necessário. Deve-se comunicar ao CEP, por meio de relatório parcial, as dificuldades encontradas na coleta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

**FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB**



Continuação do Parecer: 4.989.380

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1602559.pdf	17/09/2021 18:07:07		Aceito
Outros	Concordanciaomafolhaderosto.pdf	17/09/2021 18:06:46	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	RespostaCEPultimaversao.pdf	17/09/2021 18:03:12	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	31/08/2021 12:28:49	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Cronograma	Cronogramadapesquisa.docx	28/08/2021 17:53:41	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEatualizado.doc	28/08/2021 17:51:17	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	RespostaaoCEP.docx	28/08/2021 17:48:27	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoatualizado.docx	28/08/2021 17:47:24	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Calculoamostral.docx	02/07/2021 14:15:44	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Orçamento	Planilhadeorcamentoatualizada.doc	02/07/2021 09:34:29	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Termoconcordanciainstitucional.doc	06/05/2021 14:56:44	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Termoconcordancialaboratoria.doc	06/05/2021 14:54:16	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Cartaencaminhprojetoacepfce.doc	06/05/2021 14:49:51	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	Termoderesponsabilidadeecompromisso.doc	06/05/2021 14:49:24	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	TermodeconcordanciaMedcor.doc	06/05/2021 14:48:59	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	TermodeconcordanciaFitcordis.doc	06/05/2021 14:47:07	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	CurriculoMauricio.pdf	01/05/2021 17:28:23	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	CurriculoJuliana.pdf	01/05/2021 17:27:56	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	CurriculoGerson.pdf	01/05/2021 17:27:25	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	CurriculoAlexandra.pdf	01/05/2021 17:24:46	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Outros	CurriculoLattesLucianaBartolomeiOrruD Avila.pdf	13/04/2021 19:55:01	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Cartadeencaminhamento.pdf	13/04/2021 19:46:27	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 4.989.380

Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermodeconcordanciaFitcordis.pdf	13/04/2021 19:45:15	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermodeconcordanciaMedcor.pdf	13/04/2021 19:44:53	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMODECONCORDANCIALABORAT ORIO.pdf	13/04/2021 19:44:22	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Declaração de concordância	TERMODECONCORDANCIADAPROP ONENTE.pdf	13/04/2021 17:36:23	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termoderesponsabilidade.pdf	13/04/2021 17:35:12	Luciana Bartolomei Orru D Avila	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 22 de Setembro de 2021

Assinado por:
Danielle Kaiser de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com