



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

LEANDRO SOARES DE ANDRADE BARROS

**ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS DO VENTRÍCULO DIREITO EM
PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19**

Recife
2022

LEANDRO SOARES DE ANDRADE BARROS

**ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS DO VENTRÍCULO DIREITO EM
PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina Tropical da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Medicina Tropical

Área de concentração: Medicina Tropical

Orientadora: Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Coorientador: Prof. Dr. José Maria Del Castillo

Recife

2022

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

B277a Barros, Leandro Soares de Andrade
 Alterações ecocardiográficas do ventrículo direito em pacientes
 recuperados da COVID-19/ Leandro Soares de Andrade Barros. – 2022.
 78 f.; il.

 Orientadora: Heloísa Ramos Lacerda de Melo.
 Coorientador: José Maria Del Castillo.
 Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
 Centro de Ciências Médicas. Programa de pós-graduação em Medicina
 Tropical. Recife, 2022.
 Inclui referências, apêndice e anexos.

 1. COVID-19. 2. Disfunção ventricular direita. 3. Ecocardiografia. I.
 Melo, Heloísa Ramos Lacerda de (orientadora). II. Castillo, José Maria
 del (coorientador). III. Título.

616.9792 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 92)

LEANDRO SOARES DE ANDRADE BARROS

**ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS DO VENTRÍCULO DIREITO EM
PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

Área de concentração: Medicina Tropical

Aprovado em 05/08/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Carlos Roberto Weber Sobrinho (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Recife

2022

A todos os pesquisadores brasileiros, preteridos pelo atual
Governo, por representarem o princípio do método científico;
aos pacientes, em geral, por serem eles o meio para a
pesquisa e suas finalidades.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Ozélia, pelo amor e cuidados imensuráveis.

À minha esposa Natália, pela cumplicidade e pelo companheirismo. Ao nosso filho Francisco, o maior amor das nossas vidas, que breve chegará.

À minha família, pelo suporte incondicional em todos os momentos, especialmente à minha irmã Letícia e à minha tia Patrícia.

À Mônica, sogra amiga, que tem participação indispensável na realização deste trabalho.

Aos meus amigos, pela união e pelo apoio.

A Carlos, um amigo iluminado, pelo apoio em um mergulho emocional, o que foi fundamental para a conclusão deste estudo.

A todos os meus professores, sobretudo à Professora Luciene Aguiar, por toda a sabedoria, e aos professores do programa de pós-graduação.

Aos meus orientadores, Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo e Prof. Dr. José Maria Del Castillo, pelo exemplo de dedicação à Pesquisa e ao Ensino.

A Tiago Matheus Corrêa, que esteve comigo nos momentos mais árduos da pandemia e nas adversidades deste trabalho.

À equipe do setor de Ecocardiografia do PROCAPE – Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco, especialmente aos Doutores Ana Cláudia Longo e Carlos Antônio da Mota Silveira.

À equipe do Núcleo de Cuidados Pós-Cuidados Intensivos do Hospital das Clínicas, particularmente à Dra. Renata Beltrão e a Jamaica Guimarães.

Ao Dr. Alfredo Leite e à equipe do ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

À equipe de Cardiologia do Hospital Agamenon Magalhães e às cardiologistas que me inspiram desde o início de minha formação e as quais são as minhas mentoras: Dra. Marilena Cavalcanti, Dra. Jéssica Garcia, Dra. Fátima Mesquita, Dra. Dolores Assunção e Dra. Ândrea Chaves.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste Estudo.

RESUMO

Alterações ecocardiográficas do ventrículo direito (VD), como dilatação ou disfunção sistólica, e hipertensão arterial pulmonar foram demonstradas em pacientes com COVID-19. Entretanto, a persistência desses achados a longo prazo é incerta após a recuperação dos pacientes acometidos pela infecção. O objetivo do nosso estudo foi determinar a frequência de alterações ecocardiográficas do VD em pacientes recuperados da COVID-19 e verificar a associação entre a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e os achados ecocardiográficos. Pacientes recuperados da COVID-19 sob acompanhamento ambulatorial foram submetidos a ecocardiograma transtorácico e, com base nos achados, foram divididos em dois grupos: normais e alterados. Foi verificado se existe associação entre SRAG e anormalidades ecocardiográficas do VD nos pacientes recuperados. O estudo incluiu 61 pacientes, com idade média $54,2 \pm 12,0$ anos, 57,4% apresentaram SRAG durante a fase aguda da infecção. O tempo médio entre a COVID-19 e o exame ecocardiográfico foi de $11,9 \pm 7,0$ meses. Os pacientes tinham função sistólica do ventrículo esquerdo normal. A frequência de alteração ecocardiográfica do VD em pacientes recuperados da COVID-19 foi de 44,3%. Disfunção sistólica do VD foi demonstrada em 31,1%, seguida por dilatação ventricular em 14,7% e hipertensão pulmonar em 9,8%. Evidenciamos associação entre SRAG durante a COVID-19 e alteração ecocardiográfica do VD em pacientes recuperados sob investigação ambulatorial (OR: 4,96; IC95%: 1,37 – 17,9; $p = 0,015$). Também foi demonstrada associação entre SRAG e dilatação do VD ($p = 0,007$) e entre SRAG e disfunção sistólica ($p = 0,028$). SRAG é, portanto, um fator de risco para achados ecocardiográficos anormais do VD em pacientes recuperados da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; disfunção ventricular direita; ecocardiografia.

ABSTRACT

Right ventricular (RV) echocardiographic changes such as dilation or systolic dysfunction, and pulmonary arterial hypertension were demonstrated in patients with COVID-19. However, the long-term persistence of these findings is uncertain after the recovery of patients affected by the infection. The study sought to determine the frequency of RV echocardiographic changes in patients recovered from COVID-19 and to verify the association between severe acute respiratory syndrome (SARS) and echocardiographic findings. Patients recovered from COVID-19 under outpatient follow-up underwent transthoracic echocardiography and, based on the findings, were divided into two groups: normal and abnormal. It was verified whether there is an association between SARS and RV echocardiographic abnormalities in recovered patients. The study included 61 patients, with a mean age of 54.2 ± 12.0 years, 57.4% had SARS during the acute phase of infection. The mean time between COVID-19 and the echocardiographic examination was 11.9 ± 7.0 months. Patients had normal left ventricular systolic function. The frequency of RV echocardiographic changes in patients recovered from COVID-19 was 44.3%. RV systolic dysfunction was demonstrated in 31.1%, ventricular dilatation in 14.7% and pulmonary hypertension in 9.8%. An association between SARS during COVID-19 and RV echocardiographic alteration was evidenced in patients recovered under outpatient investigation (OR: 4,96; IC95%: 1,37 – 17,9; $p = 0,015$). An association was also demonstrated between SARS and RV dilation ($p = 0.007$) and between SARS and systolic dysfunction ($p = 0.028$). SARS is a risk factor for abnormal RV echocardiographic findings in patients recovered from COVID-19.

Keywords: COVID-19; right ventricular dysfunction; echocardiography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Distribuição global de casos até julho de 2022.....	15
Figura 2 –	ECA2. A, Expressão da ECA2. B, O domínio de ligação ao receptor (RBD) do SARS-CoV-2 se liga ao PD da ECA2.....	17
Figura 3 –	Papel da ECA2 na patogênese da COVID-19 e na resposta inflamatória.....	18
Figura 4 –	Mecanismos plausíveis de desenvolvimento de disfunção ventricular direita na COVID-19.....	19
Figura 5 –	Alterações patológicas cardíacas associadas ao COVID-19.....	20
Figura 6 –	Imagens axiais de TC de tórax de um homem de 40 anos mostrando múltiplas áreas lobulares e subsegmentares de consolidação bilaterais no 15º dia após o início dos sintomas.....	21
Figura 7 –	Padrão COVID-19 e SRAG. (A) Dilatação do VD na TC. (B) Envolvimento pulmonar grave detectado por TC. (C) Dilatação do VD em ETT (visão apical 4 câmaras). (D) Strain longitudinal do VD.....	23
Figura 8 –	Seleção da amostra do estudo	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características demográficas e comorbidades dos pacientes recuperados da COVID-19	39
Tabela 2 –	Descrição da assistência recebida durante a infecção e dos parâmetros ecocardiográficos dos pacientes recuperados da COVID-19.....	41
Tabela 3 –	Frequência das alterações diagnosticadas no exame ecocardiográfico dos pacientes recuperados da COVID-19	42
Tabela 4 –	Associação dos cofatores relacionados às características biológicas e comorbidades com alteração ecocardiográfica do VD dos pacientes recuperados da COVID-19	43
Tabela 5 –	Associação da exposição a SRAG e alteração ecocardiográfica do VD dos pacientes recuperados da COVID-19	44
Tabela 6 –	Associação da exposição a SRAG e classificação dos parâmetros ecocardiográficos do VD dos pacientes recuperados da COVID-19	44
Tabela 7 –	Associação da exposição a SRAG e medidas dos parâmetros ecocardiográficos dos pacientes recuperados da COVID-19	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

COVID-19	Infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV
DAC	Doença arterial coronariana
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FAC	<i>Fractional area change</i>
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RM	Ressonância magnética
RT-PCR	<i>Reverse-transcriptase polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
TAPSE	<i>Tricuspid anular plane systolic excursion</i>
TEP	Tromboembolia pulmonar
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA COVID-19	15
2.2	SARS-CoV-2	15
2.3	IMUNOPATOGENESE DA COVID-19	16
2.4	DIAGNÓSTICO DA COVID-19 E EXAMES DE IMAGEM	20
2.5	COVID-19 E ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS ANORMAIS	21
3	JUSTIFICATIVA	24
4	PERGUNTA DA PESQUISA	25
5	OBJETIVOS	26
5.1	OBJETIVO GERAL	26
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
6	MÉTODOS	27
6.1	DESENHO DO ESTUDO	27
6.2	POPULAÇÃO ALVO E ÁREA GEOGRÁFICA DE ABRANGÊNCIA	27
6.3	AMOSTRAGEM: RECRUTAMENTO E ACOMPANHAMENTO	28
6.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	28
6.4.1	Critérios de inclusão	28
6.4.2	Critérios de exclusão	29
6.5	DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS	29
6.5.1	Categorização das variáveis	29
6.6	MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DOS DADOS	36
6.7	PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS	37
6.8	ANÁLISE DE DADOS	38
7	RESULTADOS	39
8	DISCUSSÃO	47
9	CONCLUSÃO	50

REFERÊNCIAS.....	51
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	55
ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	57
ANEXO B – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA	61

1 INTRODUÇÃO

Estudos observacionais, restritos à análise de pacientes hospitalizados na fase aguda da infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV (COVID-19), demonstraram alterações ecocardiográficas do ventrículo direito (VD), como dilatação, disfunção sistólica ou hipertensão arterial pulmonar (MAHMOUD-ELSAYED et al., 2020; SZEKELY et al., 2020). Entretanto, não houve tempo hábil, a longo prazo, para verificação da persistência desses achados, após a recuperação dos pacientes acometidos pela infecção.

Parâmetros ecocardiográficos objetivos do VD na COVID-19, como a quantificação de dimensões da câmara e da função sistólica, e a pressão sistólica da artéria pulmonar, são influenciados pela pós-carga, um marcador de gravidade da doença pulmonar na infecção (LAZZERI et al., 2021). Mahmoud-Elsayed et al. caracterizaram dados ecocardiográficos de pacientes hospitalizados e que apresentaram elevação de troponina ultrasensível durante a infecção. A pesquisa evidenciou a associação entre dilatação, disfunção sistólica do VD e estado inflamatório pró-trombótico, refletido pela elevação de D-dímero e de proteína C reativa, sem evidências significativas de dilatação ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) (MAHMOUD-ELSAYED et al., 2020). Este estudo limitou-se a avaliar pacientes com elevação de troponina e, quanto à avaliação funcional, verificou a redução da FAC, *fractional area change*. Tal pesquisa não encontrou evidência da redução de TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*, ao contrário do levantamento de Lazzeri et al.

No contexto da hospitalização, a portabilidade da ecocardiografia tem a vantagem da aquisição de imagem sem a remoção dos pacientes e sem o aumento de risco da transmissão viral, quando comparada à tomografia computadorizada (TC) e à ressonância magnética (RM), também permite a avaliação imediata direcionada do paciente crítico (ultrassonografia *point of care*) e a consequente tomada de decisão (MINARDI; MARSH; SENGUPTA, 2020). Huang et al. avaliaram o envolvimento cardíaco em pacientes recuperados da COVID-19 com sintomas cardíacos (dor / desconforto torácico ou palpitação) comparando com controles saudáveis, utilizando ressonância magnética cardíaca, e demonstraram redução de parâmetros funcionais do VD, sem diferença significativa da função do VE (HUANG et al., 2020b). A maior disponibilidade da ecocardiografia, em relação à TC e à RM, proporciona um método

útil para avaliação na fase aguda e também para o seguimento dos pacientes após a recuperação.

Em vista disso, o presente trabalho objetiva determinar a frequência de alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito, a partir de 30 dias após a fase aguda da infecção, através de ecocardiograma transtorácico, em pacientes adultos recuperados da COVID-19 e atendidos nos ambulatórios de três hospitais de referência na cidade do Recife, no Estado de Pernambuco. Além disso, objetiva investigar se existe associação entre a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e as alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA COVID-19

A Infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV, (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19), causada pelo *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020 e tornou-se um dos maiores desafios atuais de saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Os primeiros casos da COVID-19 foram reportados em dezembro de 2019 na China e, até julho de 2022, mais de 551.000.000 casos foram registrados globalmente (**Figura 1**), mais de 32.500.000 casos no Brasil e mais de 984.000 casos no Estado de Pernambuco, com uma taxa de letalidade variável, entre 0,3 e 3% (DONG; DU; GARDNER, 2020).

Figura 1 – Distribuição global de casos até julho de 2022



Fonte: DONG; DU; GARDNER, 2020.

2.2 SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um RNA vírus de fita simples, sentido positivo, pertencente ao gênero *Betacoronavirus* e semelhante às cepas de coronavírus que circulam no

Rhinolophus (morcego ferradura), com 87,9% a 98,7% de similaridade; foi introduzido de forma independente de animais para humanos e identificado inicialmente em Wuhan - China (LAI et al., 2020).

2.3 IMUNOPATOGENESE DA COVID-19

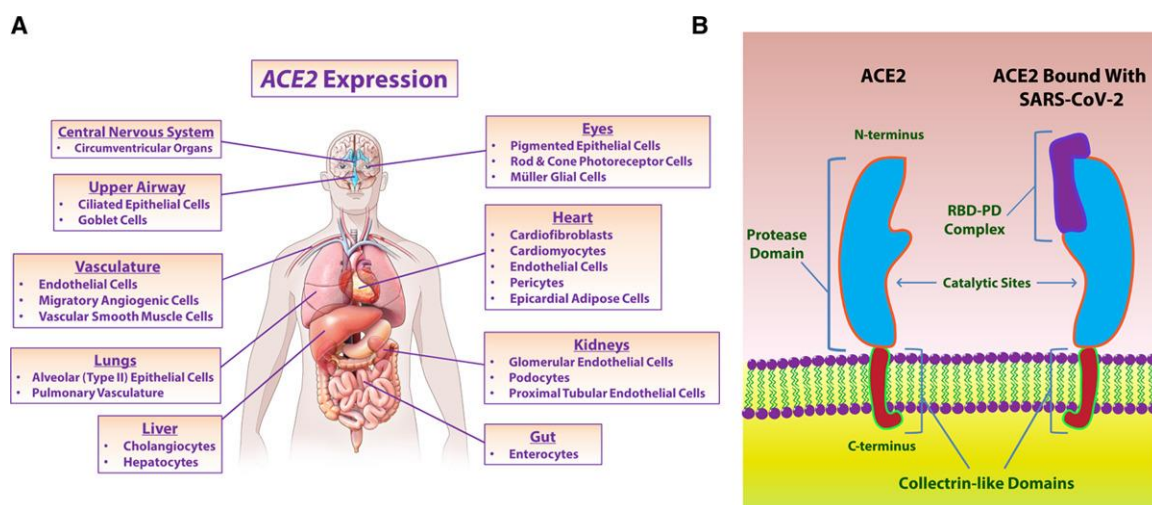
A transmissão viral ocorre principalmente de pessoa para pessoa, através de contato direto ou de gotículas e aerossóis dispersos por um indivíduo infectado, tem período médio de incubação de 5,2 dias e o período entre o início dos sintomas e o caso de óbito com mediana de 14 dias, mais curto em idosos (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020; WANG et al., 2020).

Os sintomas mais comuns no início da doença são febre, tosse com ou sem expectoração, astenia, dispneia, cefaleia e sintomas gastrointestinais (HUANG et al., 2020a). A principal patogênese da COVID-19 está relacionada ao tropismo do vírus pelo sistema respiratório, porém, trata-se de uma infecção multissistêmica, caracterizada por intensa cascata inflamatória, com relatos de leucocitose, linfopenia e elevação de níveis sanguíneos de proteína C reativa, além de citocinas e quimiocinas, que incluem interleucinas – IL1- β , IL1 RA, IL2, IL7, IL8, IL9, IL10, interferon gama – IFN γ e fator de necrose tumoral alfa – TNF α (HUANG et al., 2020a).

A principal evolução de gravidade da doença é a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Inicialmente, a SRAG emergiu em 2002 na província chinesa Cantão, causada pelo *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) e rapidamente disseminada. É composta por dispneia ou desconforto respiratório, insuficiência respiratória, hipoxemia e exacerbação de doença preexistente, além de estar associada à proliferação de células epiteliais e ao aumento de macrófagos nos pulmões, secundários a uma cascata inflamatória mediada por citocinas (NICHOLLS et al., 2003; PEIRIS; GUAN; YUEN, 2004).

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que é amplamente expressa em várias células dos vasos, coração, pulmões, rins, intestino e sistema nervoso central, teve seu papel nas doenças cardiovasculares elucidado nas duas últimas décadas e, recentemente, foi identificada como receptor do SARS-CoV2, de forte afinidade e regulação negativa, o que pode ser responsável pela maior patogenicidade viral (**Figura 2 e Figura 3**) (GHEBLAWI et al., 2020).

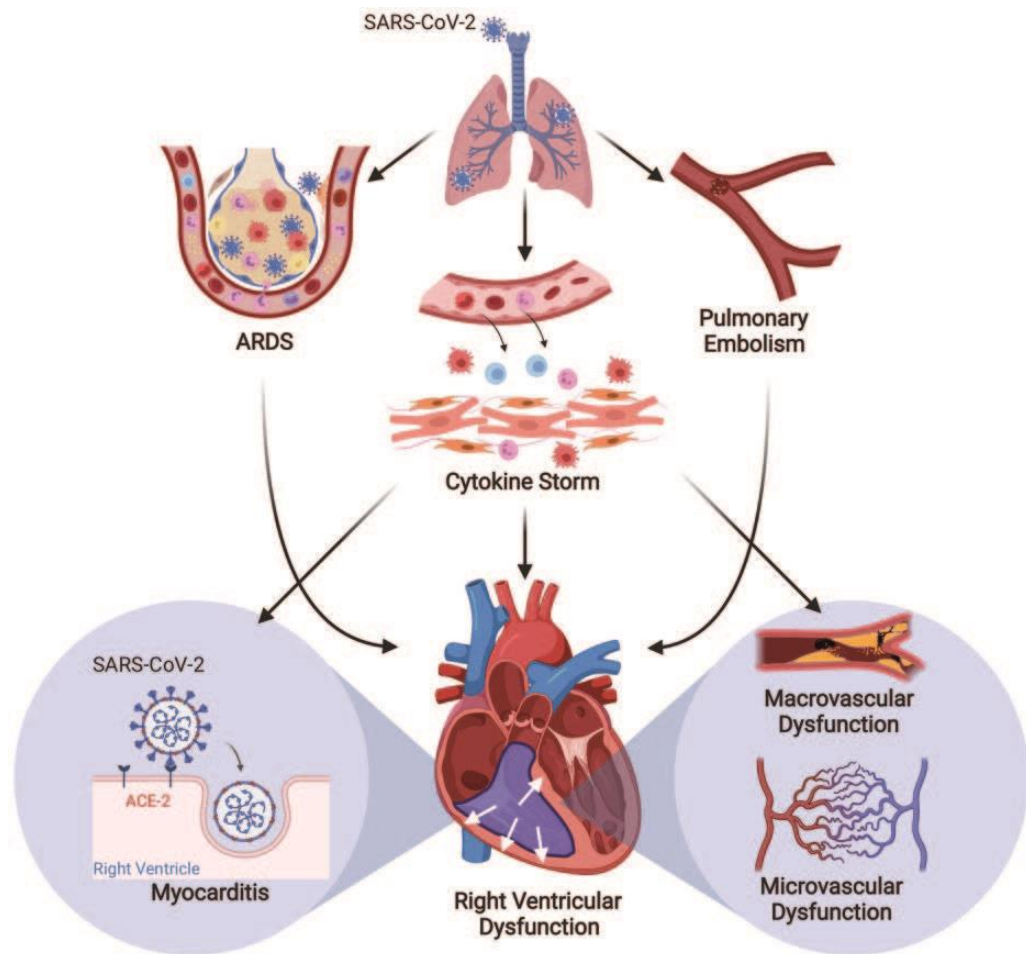
Figura 2 – ECA2. A, Expressão da ECA2. B, O domínio de ligação ao receptor (RBD) do SARS-CoV-2 se liga ao PD da ECA2



Fonte: Adaptado de GHEBLAWI et al., 2020

A repercussão da COVID-19 no sistema cardiovascular é denotada pela incidência de injúria miocárdica aguda, que se manifesta através de sintomas cardiovasculares, arritmias, níveis elevados de troponina ultrasensível, alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas, gravidade e mortalidade (INCIARDI et al., 2020; SHI et al., 2020). Atrelado à lesão cardíaca direta, o risco aumentado de fenômenos trombóticos, evidenciado pela elevação dos níveis dos produtos de degradação da fibrina (D-Dímero) em pacientes acometidos pela COVID-19, pode levar à síndrome coronariana aguda e à tromboembolia pulmonar (TEP), sendo ambas complicações atuantes na função cardíaca biventricular e, assim, na evolução da COVID-19 (BIKDELI et al., 2020)

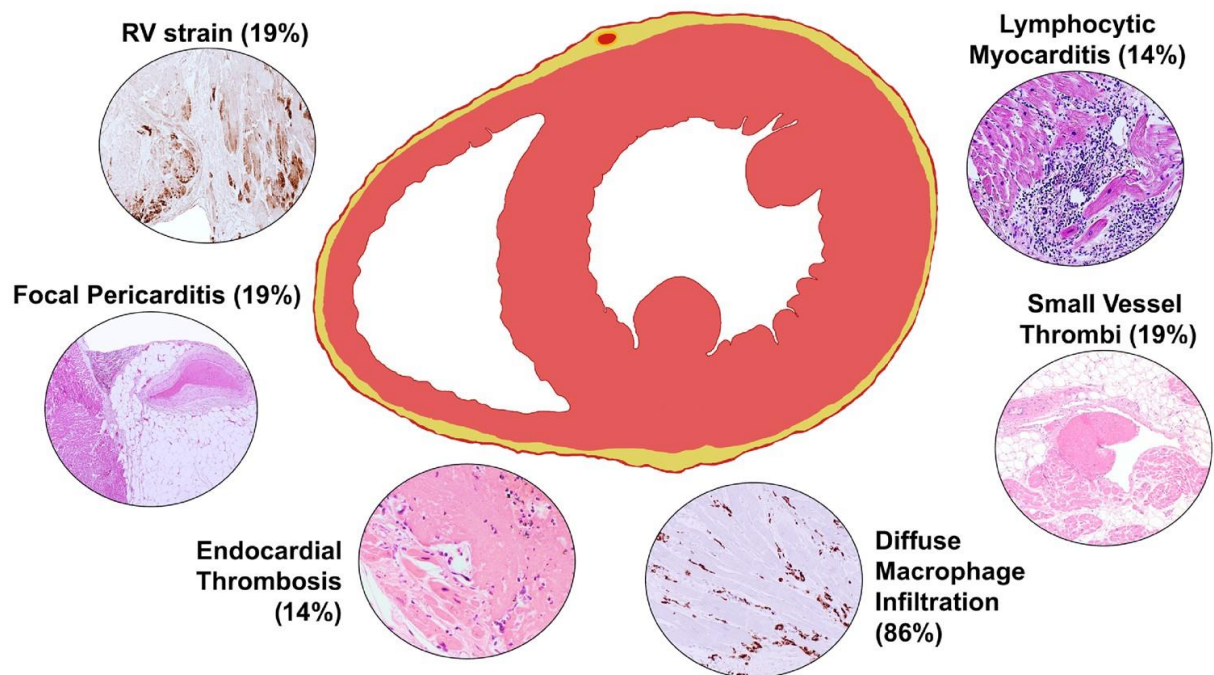
Figura 4 – Mecanismos plausíveis de desenvolvimento de disfunção ventricular direita na COVID-19
 ARDS: Acute respiratory distress syndrome



Fonte: PARK; BANERJEE; UMAR, 2020

Análises patológicas de autópsias de pacientes que morreram devido à COVID-19 evidenciaram lesão miocárdica aguda do VD em 19% dos casos, caracterizada por necrose coagulativa, principalmente na região subendocárdica, com coloração para o complemento C4d, provavelmente secundária à distensão das fibras por sobrecarga, sem presença de tromboembolismo pulmonar macrovascular ou associação com miocardite (BASSO et al., 2020). Esses dados sugerem a importância do impacto da pós-carga como fator para injúria miocárdica do VD (**Figura 5**).

Figura 5 – Alterações patológicas cardíacas associadas à COVID-19



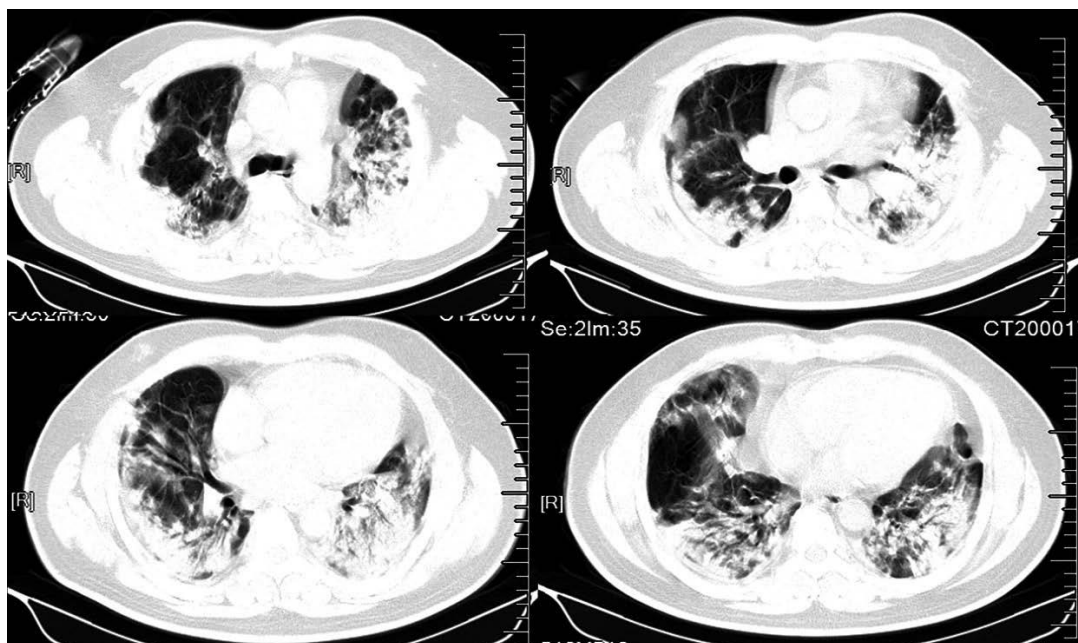
Fonte: Adaptado de BASSO et al. 2020

2.4 DIAGNÓSTICO DA COVID-19 E EXAMES DE IMAGEM

Quanto aos achados típicos de exames de imagem, foram descritas múltiplas opacidades em “vidro fosco” periféricas observadas em regiões subpleurais de ambos os pulmões através de TC (**Figura 6**) (LEI et al., 2020). Porém, o diagnóstico definitivo da infecção aguda é realizado através de biologia molecular, com a detecção de genoma do SARS-CoV2 em amostras respiratórias ou sanguíneas, principalmente através da reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) (JIN et al., 2020).

Estudos evidenciam que a detecção precoce da disfunção do VD, através de ecocardiografia, auxilia na estratégia terapêutica imediata e os marcadores alterados são preditores de curso clínico e mortalidade (MINARDI; MARSH; SENGUPTA, 2020; MOODY et al., 2021; SZEKELY et al., 2020).

Figura 6 – Imagens axiais de TC de tórax de um homem de 40 anos mostrando múltiplas áreas lobulares e subsegmentares de consolidação bilaterais no 15º dia após o início dos sintomas



Fonte: Adaptado de HUANG, C. et al, 2020

2.5 COVID-19 E ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS ANORMAIS

Anormalidades do VD encontradas através de ecocardiografia bidimensional, mediante parâmetros convencionais, foram evidenciadas em pacientes hospitalizados devido à pneumonia da COVID-19, e as principais alterações descritas foram: dilatação, disfunção sistólica e hipertensão arterial pulmonar (FAYSSOIL; MUSTAFIC; MANSENCAL, 2020; LAZZERI et al., 2021). Tais dados corroboram a importância da realização de ecocardiograma na admissão e repetição do exame periodicamente de acordo com a evolução clínica, especialmente nos casos de doença moderada ou grave (**Figura 7**).

Mahmoud-Elsayed *et al.* evidenciaram a associação entre dilatação, disfunção sistólica do VD e estado inflamatório pró-trombótico, em pacientes hospitalizados, devido à COVID-19 e com elevação de troponina ultrasensível. Apesar de não demonstrarem correlação entre uso de vasopressores ou ventilação mecânica e dilatação ou disfunção do VD, verificaram a presença de TEP em 20% dos pacientes com insuficiência ventricular direita (MAHMOUD-ELSAYED et al., 2020). Já uma série de casos de pacientes, sem cardiopatia prévia, internados em unidade de terapia

intensiva, com SRAG secundária à COVID-19 e instabilidade hemodinâmica aguda grave, relatou achados ecocardiográficos de dilatação e disfunção sistólica do VD com posterior diagnóstico de TEP, por meio de tomografia computadorizada, em todos os casos (CREEL-BULOS et al., 2020). Entretanto, nesta série, os autores questionaram se o TEP foi definitivamente a causa mais provável do *Cor Pulmonale* em todos os pacientes.

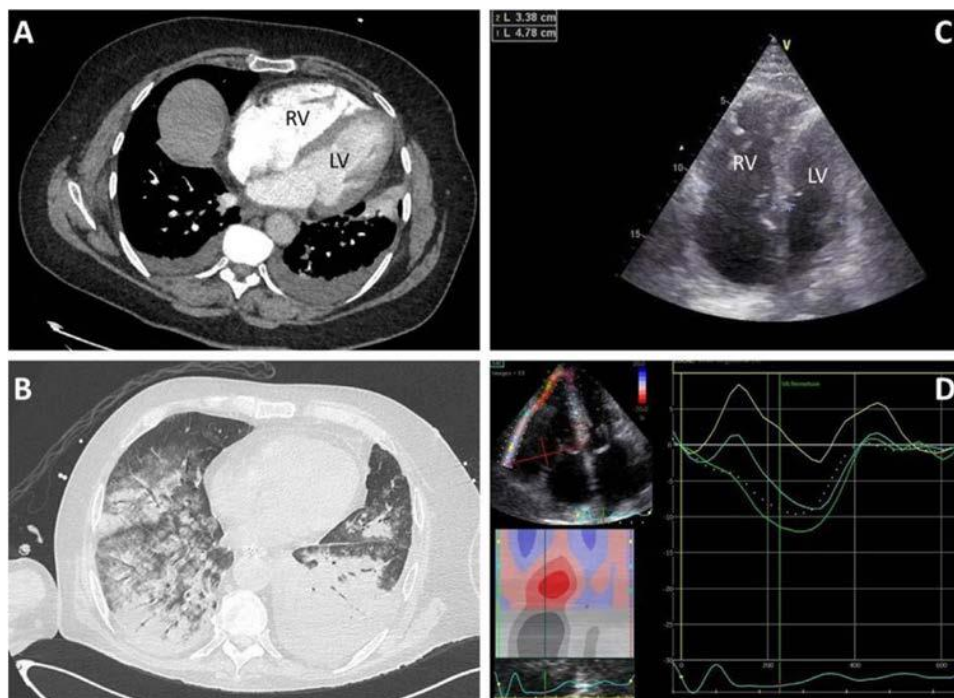
Um estudo verificou que não há variação racial nos achados ecocardiográficos do VD, em pacientes hospitalizados com pneumonia da COVID-19, considerando brancos, negros, asiáticos e minorias étnicas (MOODY et al., 2021). O estudo também evidenciou aumento da prevalência de dilatação e disfunção sistólica do VD, além de insuficiência ventricular direita como preditor de mortalidade, sem achados de alterações significativas da função do VE.

Li et al. avaliaram a função sistólica do VD usando *strain* miocárdico longitudinal da parede livre, mensurado através de ecocardiografia bidimensional com *speckle-tracking*, e demonstraram que sua redução associada a marcadores inflamatórios e pró-trombóticos (proteína C reativa e D-dímero) era fator preditivo de maior mortalidade, maior incidência de lesão cardíaca e SRAG em pacientes com COVID-19 (LI et al., 2020). Este estudo também demonstrou alterações de parâmetros funcionais convencionais do VD, incluindo dilatação, disfunção sistólica (avaliada através de TAPSE e FAC) e também o aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Entretanto, Cartas ao Editor criticaram o estudo de Li et al. e questionaram possíveis vieses. Houve variabilidade do tempo entre a admissão e a realização do ecocardiograma; foram adquiridas imagens em pacientes em uso ou não de ventilação mecânica (o que pode afetar os parâmetros analisados); a verificação da pós-carga do VD não foi valorizada e 16% dos pacientes foram excluídos devido à qualidade subótima das imagens para análise do *strain*, desconsiderando os parâmetros funcionais convencionais nestes pacientes (FUKUI; CAVALCANTE, 2020; SCHIAVON; CASAZZA; COGLIATI, 2020).

Huang et al. avaliaram o envolvimento cardíaco, pela utilização de ressonância magnética cardíaca, em pacientes recuperados da COVID-19 com sintomas cardíacos após alta hospitalar (dor ou desconforto torácico ou palpitação) e demonstraram achados anormais em 58% dos pacientes: edema e/ou realce tardio. Comparando o grupo com achados alterados e controles saudáveis, foi evidenciada redução de parâmetros funcionais do VD nos pacientes recuperados (fração de ejeção, volume

sistólico, débito cardíaco, índice de volume sistólico e índice cardíaco). Porém, não houve diferença significativa entre pacientes sem achados anormais e controles saudáveis. Não houve diferença significativa da função do VE entre controles e pacientes com ou sem resultados alterados (HUANG et al., 2020b). Esses resultados sugerem que pode haver alteração cardíaca residual em pacientes recuperados da COVID-19 no espectro de pacientes contemplados no estudo.

Figura 7 – Padrão COVID-19 e SRAG. (A) Dilatação do VD na TC. (B) Envolvimento pulmonar grave detectado por TC. (C) Dilatação do VD em ETT (visão apical 4 câmaras). (D) Strain longitudinal do VD



Fonte: Adaptado de FAYSSOIL; MUSTAFIC; MANSENCAL, 2020

3 JUSTIFICATIVA

A COVID-19 atingiu a magnitude de pandemia e se tornou um dos maiores desafios atuais de saúde pública. Apesar do avanço da vacinação e do suporte terapêutico, a incidência da doença flutua persistentemente alta.

Trata-se de uma infecção multissistêmica, porém, a importância da COVID-19 no sistema cardiovascular é evidenciada tanto pela lesão cardíaca direta, quanto pelo risco aumentado de fenômenos trombóticos e a consequente disfunção cardíaca biventricular. Investigações acerca das manifestações clínicas e ecocardiográficas residuais nos recuperados da doença estão em curso e a verificação da persistência desses achados, a longo prazo, é incerta.

Diante da importância global da doença e do impacto sanitário e socioeconômico dela decorrentes, a identificação de sequelas em pacientes recuperados pode contribuir para o manejo da reabilitação, sobretudo o aprimoramento do tratamento das manifestações cardiovasculares.

4 PERGUNTA DA PESQUISA

Qual a frequência de alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito em pacientes adultos recuperados da COVID-19 atendidos nos ambulatórios de três hospitais de referência na cidade do Recife, no Estado de Pernambuco, e a associação delas com gravidade na fase aguda da infecção?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência de alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito (dilatação e disfunção) em pacientes adultos recuperados da COVID-19 atendidos nos ambulatórios de três hospitais de referência na cidade do Recife, no Estado de Pernambuco, e verificar se existe a associação delas com gravidade na fase aguda da infecção.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a frequência de alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito (dilatação e disfunção distólica), a partir de 30 dias após a fase aguda da infecção, investigada através de ecocardiograma transtorácico sistemático, em pacientes adultos recuperados da COVID-19 e atendidos nos ambulatórios de três hospitais de referência na cidade do Recife, no Estado de Pernambuco.
- Classificar a gravidade da doença, em sua fase aguda, em grave e não grave.
- Verificar se existe associação entre a presença ou não de gravidade na fase aguda da infecção e as alterações residuais do VD em pacientes recuperados.

6 MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, descritivo com componente analítico, que se subdivide em duas partes.

Na primeira parte, foi desenvolvido um estudo de prevalência, através do qual foi determinada a frequência de alterações de parâmetros ecocardiográficos do ventrículo direito dos pacientes recuperados da COVID-19 e atendidos nos ambulatórios dos hospitais participantes. Os parâmetros observados foram dimensão, função sistólica do ventrículo direito e pressão sistólica da artéria pulmonar. O desfecho é composto, considerando um ou mais dos seguintes achados: "dilatação do ventrículo direito", "função sistólica do ventrículo direito reduzida" e "hipertensão arterial pulmonar"

Na segunda parte, foi realizado um estudo observacional e analítico, tipo caso-controle, no qual os pacientes recuperados da COVID-19 foram classificados, de acordo com a presença de alterações ecocardiográficas do VD e de acordo com a gravidade da infecção.

Os casos foram aqueles indivíduos que apresentaram alterações ecocardiográficas do VD, e os controles, os pacientes recuperados da infecção e que não apresentaram alterações. Foram considerados indivíduos expostos, ao suposto fator de risco, aqueles que tiveram critério de gravidade (presença de síndrome respiratória aguda grave).

Após a classificação, foi verificado se existe associação entre a presença ou não de gravidade, na fase aguda, e as alterações residuais do VD.

6.2 POPULAÇÃO ALVO E ÁREA GEOGRÁFICA DE ABRANGÊNCIA

Pacientes adultos recuperados da COVID-19 atendidos nos ambulatórios dos hospitais participantes no período da pesquisa.

O estudo foi realizado em três hospitais públicos universitários de Recife-PE:

- Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) – unidade hospitalar terciária que dispõe de 418 leitos, ambulatórios especializados e serviço de ecocardiografia.
- Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (HUOC-UPE) – unidade hospitalar terciária que dispõe de mais de 400 leitos e ambulatórios especializados.
- Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), vinculado à Universidade de Pernambuco – unidade hospitalar terciária especializado em doenças cardiovasculares, que dispõe de 256 leitos e serviço de ecocardiografia.

6.3 AMOSTRAGEM: RECRUTAMENTO E ACOMPANHAMENTO

Foram recrutados pacientes adultos recuperados da COVID-19 atendidos nos ambulatórios dos hospitais participantes entre maio de 2021 e junho de 2022, a partir de 30 dias após a data do *swab* nasal (fase aguda da infecção), totalizando quatorze meses de coleta de dados. A data da coleta da amostra para pesquisa biológica viral (RT-PCR ou antígeno viral) foi considerada como marco da fase aguda da infecção. Os participantes foram encaminhados para o ecocardiograma a critério do clínico responsável pelo cuidado do paciente.

O Hospital Universitário Oswaldo Cruz dispunha de ambulatório para seguimento de recuperados da COVID-19, independentemente de hospitalização. O Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco foi o centro da realização de todos os ETT, e recebeu também demanda espontânea de voluntários para a participação nesta pesquisa. Os participantes foram encaminhados para ETT a critério do clínico responsável pelo cuidado do paciente.

6.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

6.4.1 Critérios de inclusão

- Idade maior que 18 anos de ambos os sexos;

- Pacientes recuperados da COVID-19, a partir de 30 dias após a fase aguda da infecção, com diagnóstico prévio realizado através de biologia molecular (RT-PCR) ou antígeno viral;
- Pacientes que aceitaram participar da pesquisa, após assinatura de “Termo de consentimento livre e esclarecido” (**APÊNDICE A**).

6.4.2 Critérios de exclusão

- Pacientes portadores de doenças pulmonares crônicas e com hipertensão arterial pulmonar prévia à COVID-19;
- Pacientes com janelas acústicas insatisfatórias para avaliação dos parâmetros ecocardiográficos;
- Pacientes que desistirem de participar da pesquisa após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

6.5 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS

As variáveis foram definidas com base nas informações epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas. A definição das variáveis está contida no item “6.5.1 Categorização das variáveis”.

6.5.1 Categorização das variáveis

A variável dependente é “Alteração ecocardiográfica do ventrículo direito”. As demais variáveis são independentes.

Dados de inclusão

- A. Nome completo. Variável qualitativa.
- B. Endereço completo atual. Variável qualitativa.
- C. Telefone para contato. Variável qualitativa.
- D. Assinatura do “Termo de consentimento livre e esclarecido”. Variável dicotômica, categorizada em:

- (01) Sim
- (02) Não

Dados de identificação

1. Número de identificação do voluntário. Variável quantitativa contínua.
2. Hospital de assistência ao paciente. Variável qualitativa categorizada em:
 - (01) Hospital Universitário Oswaldo Cruz
 - (02) Hospital das Clínicas
 - (03) PROCAPE
3. Idade – idade em anos completos no momento do ecocardiograma e inclusão na pesquisa. Variável quantitativa contínua.
4. Gênero – gênero apresentado pelo paciente. Variável dicotômica categorizada em:
 - (01) Masculino
 - (02) Feminino
5. Peso – peso em quilogramas no momento da realização do ecocardiograma. Variável quantitativa contínua.
6. Altura – estatura em metros no momento da realização do ecocardiograma. Variável quantitativa contínua.
7. Raça – consideradas em cinco categorias: branca, preta, parda (compreendendo mulato, caboclo, cafuzo), indígena (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e amarela (compreendendo os descendentes de japonês, chinês ou coreano). Variável qualitativa categorizada em:
 - (01) Branca
 - (02) Preta
 - (03) Parda
 - (04) Indígena
 - (05) Amarela
 - (09) Indeterminada

Comorbidades

Para as variáveis 8 a 16, aceitamos as informações registradas em prontuário pelo médico / equipe assistente, e o paciente ou seu responsável foi questionado se algum profissional médico já havia informado que o paciente era portador de determinada doença. Sempre que possível, entretanto, a informação foi confirmada através das seguintes definições:

8. Hipertensão arterial sistêmica – definida como elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg (BARROSO et al., 2021). Também consideramos hipertensos aqueles que tinham pressão arterial controlada através do uso de medicamentos anti-hipertensivos. Variável qualitativa categorizada em:
 - (01) Sim
 - (02) Não
 - (03) ND – Informação não disponível para coleta
9. Diabetes mellitus – pacientes que preenchem os critérios definidos e revisados pela *American Diabetes Association*: glicemia de jejum ($> 8h$) ≥ 126 mg/dL ou glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose > 200 mg/dL ou hemoglobina glicosilada $> 6,5\%$ ou glicemia ao acaso > 200 mg/dL em paciente com sintomas inequívocos de hiperglicemia; ou dois dos critérios; ou um dos critérios em duas avaliações (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019). Também consideramos diabéticos aqueles que não se enquadraram nos critérios acima, mas que faziam uso de hipoglicemiante oral ou insulina. Variável qualitativa categorizada em:
 - (01) Sim
 - (02) Não
 - (03) ND – Informação não disponível para coleta
10. Obesidade – definida como índice de massa corpórea ≥ 30 kg/m² (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). Variável qualitativa categorizada em:
 - (01) Sim
 - (02) Não
11. Tabagismo – Inalação da fumaça do tabaco na forma de cigarros, charutos ou cachimbo, no momento atual ou no passado. No caso do consumo de cigarros industrializados a intensidade da exposição é calculada em anos-maço (número de cigarros consumidos por dia dividido por 20 e em seguida

multiplicado pelo número de anos de consumo). Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Sim – atual
- (02) Sim – passado
- (03) Não
- (04) ND – Informação não disponível para coleta

12. Doença arterial coronariana (DAC) – definida como obstrução total ou parcial de alguma artéria coronariana ou seus ramos principais. Consideramos como portador de DAC os casos em que estiver registrado em prontuário ou houver menção do paciente ou de seus familiares a passado de angina do peito, infarto do miocárdio, angioplastia coronariana, cirurgia de revascularização miocárdica ou a alterações em exames como cineangiocoronariografia, angiotomografia, ressonância magnética, ecocardiograma sob estresse, teste ergométrico ou cintilografia de perfusão miocárdica (CESAR et al., 2014). Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Sim
- (02) Não
- (03) ND – Informação não disponível para coleta

13. Insuficiência cardíaca – definida como síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018). Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Sim
- (02) Não
- (03) ND – Informação não disponível para coleta

14. Doença renal crônica – paciente com lesão renal presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda dos exames de imagem; TFG <60 mL/min/1,73 m² por um período igual ou

superior a três meses, com ou sem lesão renal (LEVEY et al., 2002).
Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Sim
- (02) Não
- (03) ND – Informação não disponível para coleta

15. Doença pulmonar obstrutiva crônica – condição comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a alterações nas vias aéreas e/ou alveolares, com dispneia, tosse crônica ou expectoração e/ou histórico de exposição a fatores de risco para a doença. A espirometria é necessária para fazer o diagnóstico neste contexto clínico (VEF1/CVF pós-broncodilatador menor que 0,70) (VOGELMEIER et al., 2017). Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Sim
- (02) Não
- (03) ND – Informação não disponível para coleta

16. História de malignidade – paciente com antecedente de processo neoplásico ativo confirmado por exame histopatológico. Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Sim
- (02) Não
- (03) ND – Informação não disponível para coleta

Dados da fase aguda da infecção

17. Data da coleta da RT-PCR ou antígeno viral. Variável contínua. Será considerada como marco temporal da fase aguda da infecção.

18. Tempo em dias entre a fase aguda da infecção e a realização do ecocardiograma. Variável quantitativa contínua.

19. Síndrome respiratória aguda grave – definida como necessidade de ventilação mecânica ou necessidade de oxigênio suplementar. Variável dicotômica categorizada em:

- (01) Sim
- (02) Não

20. Necessidade de internamento hospitalar. Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Sim, apenas em enfermaria
- (02) Sim, com necessidade de unidade de terapia intensiva
- (03) Não

21. Assistência ventilatória mecânica invasiva – definida pelo uso de ventilador mecânico através de via aérea definitiva (sonda endotraqueal com balonete insuflado, conectada a um sistema de ventilação assistida, com mistura enriquecida de oxigênio, e mantida em posição por meio de fixação). Variável dicotômica categorizada em:

- (01) Sim
- (02) Não

Dados ecocardiográficos

Os dados ecocardiográficos foram avaliados de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* e da *European Association of Cardiovascular Imaging* (LANG et al., 2015; MITCHELL et al., 2019; NAGUEH et al., 2016).

22. Dimensão do ventrículo esquerdo (mm/m²) – diâmetro diastólico final indexado pela superfície corpórea. Variável quantitativa.

23. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%). Variável quantitativa.

24. Função sistólica do ventrículo esquerdo. Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Hiperdinâmica
- (02) Normal
- (03) Redução discreta
- (04) Redução moderada
- (05) Redução importante

25. Função diastólica do ventrículo esquerdo. Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Normal
- (02) Disfunção grau I

- (03) Disfunção grau II
 - (04) Disfunção grau III
 - (05) Indeterminada
26. Dimensão do ventrículo direito (mm) – diâmetro linear basal. Variável quantitativa.
27. Dilatação do ventrículo direito. Variável qualitativa dicotômica categorizada em:
- (01) Sim
 - (02) Não
28. TAPSE (mm) – *tricuspid anular plane systolic excursion*. Variável quantitativa.
29. FAC (%) – *fractional area change*. Variável quantitativa.
30. Strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito (-%). Variável quantitativa.
31. Função sistólica do ventrículo direito – definida através das variáveis TAPSE, FAC e strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito. Será considerada função sistólica reduzida o valor abaixo do normal de uma ou mais das variáveis consideradas. Variável qualitativa dicotômica categorizada em:
- (01) Normal
 - (02) Reduzida
32. Volume do átrio direito indexado pela superfície corpórea (ml/m²). Variável quantitativa.
33. Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg). Variável quantitativa.
34. Hipertensão arterial pulmonar. Variável qualitativa categorizada em:
- (01) Discreta
 - (02) Moderada
 - (03) Importante
 - (04) Valor normal da PSAP
 - (05) ND – Informação não disponível para coleta
35. Alteração ecocardiográfica do ventrículo direito. Variável dependente, qualitativa dicotômica, categorizada em:
- (01) Sim
 - (02) Não

Dados clínicos

36. Sintomas durante a avaliação ecocardiográfica. Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Dispneia (cansaço)
- (02) Fadiga
- (03) Dispneia (cansaço) e fadiga
- (04) Ausência de sintomas

37. Sinais durante a avaliação ecocardiográfica: edema periférico, turgência jugular, hepatomegalia, refluxo hepatojugular. Variável qualitativa categorizada em:

- (01) Um sinal
- (02) Dois sinais
- (03) Três sinais
- (04) Quatro sinais
- (05) Ausência de sinais

38. Número de infecções pelo SARS-CoV2, testadas através de RT-PCR ou antígeno viral, com intervalo de mais de 30 dias entre os testes:

- (01) Uma
- (02) Duas
- (03) Três ou mais

6.6 MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DOS DADOS

- **Instrumento de coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada mediante preenchimento de um questionário padronizado com informações clínico-epidemiológicas, laboratoriais e ecocardiográficas denominado “FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS”, que consta de 38 campos.

- **Processamento de dados**

A coleta de dados foi executada após o paciente ou seu responsável legal ter sido esclarecido dos objetivos da pesquisa e ter assinado o “Termo de consentimento livre e esclarecido” (APÊNDICE A).

Os dados foram coletados pelo autor do projeto mediante consulta ao prontuário médico e entrevista com o paciente e/ou seus responsáveis durante consulta ambulatorial. As informações colhidas foram registradas no instrumento de coleta de dados. Após a coleta dos dados clínicos e epidemiológicos, os pacientes foram encaminhados ao laboratório de ecocardiografia para a realização do exame.

Todos os formulários foram revisados pelo pesquisador. Nos casos em que forem identificadas incongruências ou informações incompletas, os prontuários ou o banco de imagens foram revisados. Os casos em que o problema não pôde ser sanado foram excluídos da análise estatística.

Os formulários, após serem revisados, foram digitalizados no formato *Portable Document Format* (PDF) para arquivamento e terão seus dados inseridos em banco de dados específico construído com o programa Excel®.

6.7 PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS

Os pacientes incluídos nesta pesquisa foram conduzidos clinicamente pelas equipes dos respectivos ambulatórios onde foram atendidos. Nenhuma das pessoas envolvidas no projeto solicitou ou coletou exames adicionais ou de rotina de qualquer paciente incluído na pesquisa.

Os hospitais participantes da pesquisa possuem ambulatórios em atendimento assistencial para pacientes recuperados da COVID-19 independentemente de vinculação acadêmica ou científica. Incluímos na pesquisa os pacientes que foram diagnosticados previamente através da detecção de material genético do SARS-CoV2 pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) ou através da detecção de antígeno viral, testados por laboratórios de referência para as técnicas.

Os exames ecocardiográficos foram realizados por único examinador habilitado para área de atuação em ecocardiografia, com respectivo registro de qualificação de especialista. As imagens dos exames estão armazenadas em *Hard Disk* (HD) para possíveis revisões. Foi utilizado aparelho ultrassonográfico modelo CX 50 (Philips Medical Systems, Bothell, WA). Para análise do *strain* miocárdico, utilizamos o 2D AutoStrain software (Qlab13, Philips Healthcare, Andover, Massachusetts) em janela

apical de 4 câmaras e *frame rate* entre 50 e 70 frames/s. Calculamos o *strain* da parede livre do VD através da média aritmética do *strain* segmentar dos segmentos basal, médio e apical.

Os dados ecocardiográficos foram avaliados e classificados de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* e da *European Association of Cardiovascular Imaging* (LANG et al., 2015; MITCHELL et al., 2019; NAGUEH et al., 2016). Dilatação do VD foi definida se o diâmetro linear basal > 41 mm, e disfunção sistólica foi definida como FAC < 35% ou TAPSE < 17 mm ou *strain* da parede livre > -20%. A PSAP foi calculada somando-se o gradiente de pressão sistólico do refluxo tricúspide à pressão do AD estimada, de acordo com diâmetro e colapso respiratório da veia cava inferior. HAP foi definida como PSAP > 34 mmHg.

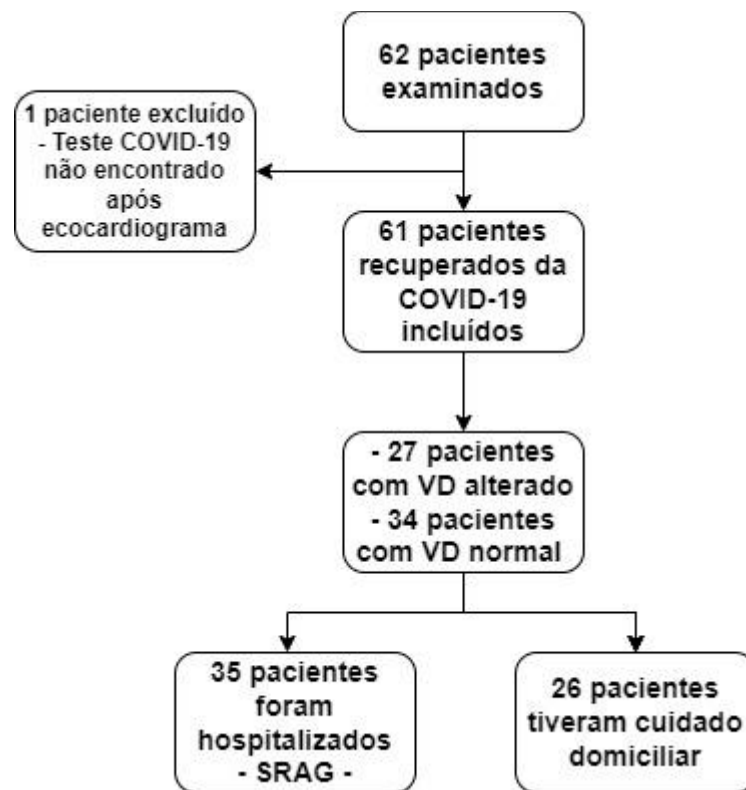
6.8 ANÁLISE DE DADOS

Para a caracterização dos pacientes, a distribuição de frequência foi apresentada nas variáveis categóricas. Para as variáveis quantitativas, foi aplicado inicialmente o teste de Shapiro-Wilk para verificação se tinham distribuição normal, sendo apresentados como medidas descritivas a média e o desvio padrão para as variáveis com normalidade comprovada; para as variáveis não normais, a descrição foi pela apresentação da mediana e intervalo interquartil. Foram estimadas as prevalências dos desfechos estudados com intervalo de confiança ao nível de 95%. Na comparação das covariadas com a alteração ecocardiográfica, foram aplicados o teste Qui-Quadrado de Pearson na comparação das variáveis do tipo categóricas, e os testes T de Student para as variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal e foram comparadas às médias, e aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação das medianas. As covariadas que tiveram uma significância abaixo de 10% na associação com alterações ecocardiográficas foram elegíveis para o ajuste multivariado da associação com a exposição principal, SRAG, da estimativa de risco de alteração ecocardiográfica, assim como para os outros eventos estudados (dilatação do ventrículo direito, função diastólica do ventrículo direito e hipertensão arterial pulmonar). O modelo de regressão logística foi utilizado para estimar o Risco Relativo ajustado pelas covariadas. A significância adotada para a análise foi de 5% ($p < 0,05$) e o software utilizado foi o Stata versão 14.

7 RESULTADOS

Participaram do estudo 61 pacientes atendidos nos ambulatórios do Hospital Universitário Osvaldo Cruz (11 pacientes), do Hospital das Clínicas (23 pacientes) e do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (27 pacientes), com média de idade de 54,2 anos, idade mínima de 23 e máxima de 78 anos. A **Figura 8** expressa a seleção da amostra do estudo. A **Tabela 1** expressa as características demográficas e comorbidades da amostra.

Figura 8 – Seleção da amostra do estudo



Fonte: O Autor

Tabela 1 – Características demográficas e comorbidades dos pacientes dos pacientes recuperados da COVID-19

Características	Número (%)
Número de pesquisados	61 pacientes (100%)
Idade (anos): média ± dp	54,2 ± 12,0
Sexo	
Feminino	33 (54,1%)

Masculino	28 (45,9%)
Raça	
Branca	18 (29,5%)
Preta	8 (13,1%)
Parda	35 (57,4%)
IMC (kg/m²): média ± dp	31,6 ± 8,9
Classificação do IMC	
Eutrófico	10 (16,4%)
Sobrepeso	19 (31,1%)
Obeso	32 (52,5%)
Tabagismo	
Não fuma	47 (77,0%)
Fumou no passado	14 (23,0%)
Comorbidades	
Hipertensão Arterial Sistêmica	38 (62,3%)
Diabetes	12 (19,7%)
Doença arterial coronariana	1 (1,6%)
Doença renal crônica	2 (3,3%)
História de malignidade	5 (8,2%)

O tempo médio entre o diagnóstico da infecção e a realização do ecocardiograma foi de 11,9 meses, com tempo mínimo de 1,2 meses e máximo de 26,4 meses.

Cinco pacientes da amostra (8,2%) tiveram diagnóstico de COVID-19 duas vezes, com intervalo maior que 30 dias entre eles, todos eles sem evoluir com SRAG em nenhum dos episódios de COVID-19. Consideramos o diagnóstico da última infecção para observar o tempo entre a infecção e o ecocardiograma. A descrição da assistência recebida durante a infecção e dos parâmetros ecocardiográficos é apresentada na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Descrição da assistência recebida durante a infecção e dos parâmetros ecocardiográficos dos pacientes recuperados da COVID-19

Características	Número (%)
SRAG	35 (57,4%)
Local do cuidado	
SRAG com internamento em enfermaria	9 (14,8%)
SRAG com necessidade de UTI	26 (42,6%)
Cuidado domiciliar (sem SRAG)	26 (42,6%)
Assistência ventilatória mecânica invasiva	17 (27,9%)
Número de infecções pelo SARS-COV2	
Uma	56 (91,8%)
Duas	5 (8,2%)
Tempo entre a COVID-19 e o exame ecocardiográfico (meses)	
Média ± dp	11,9 ± 7,0
Parâmetros ecocardiográficos	
Dimensão do VE (mm/m ²) - Média ± dp	24,6 ± 2,5
Fração de ejeção do VE (%) - Média ± dp	65,7 ± 5,2
Função sistólica normal do VE	61 (100%)
Função diastólica do VE	
Normal	50 (82,0%)
Disfunção grau I	8 (13,1%)
Disfunção grau II	3 (4,9%)
Dimensão do VD (mm) - Média ± dp	36,4 ± 4,9
Dilatação do VD	9 (14,7%)
TAPSE (mm) - Média ± dp	22,8 ± 3,3
FAC (%) - Média ± dp	52,5 ± 8,4
Strain longitudinal da parede livre do VD (-%) - Média ± dp	21,6 ± 5,6

Disfunção sistólica do VD	19 (31,1%)
Volume do átrio direito (ml/m ²) - Média ± dp	20,6 ± 5,7
PSAP (mmHg) – Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	26 (23 – 29)
Hipertensão arterial pulmonar	
PSAP Normal	55 (90,2%)
HAP discreta	6 (9,8%)

A prevalência de alteração ecocardiográfica entre os pacientes estudados foi de 44,3% (IC 95%: 32,1 a 57,2). No momento da realização do ETT, verificamos se os pacientes apresentavam sinais ou sintomas; um paciente apresentou edema e dispneia; outro apresentou dispneia; os demais (96,7%) não apresentaram sinais nem sintomas. A **Tabela 3** contém a frequência das alterações diagnosticadas durante o exame ecocardiográfico.

Tabela 3 – Frequência das alterações diagnosticadas no exame ecocardiográfico dos pacientes recuperados da COVID-19

Alterações	Número (%)
Alteração ecocardiográfica do ventrículo direito	
Sim	27 (44,3%)
Não	34 (56,7%)
Sintomas residuais de insuficiência ventricular direita	
Dispneia	2 (3,3%)
Ausência de sintomas	59 (96,7%)
Sinais residuais de IVD	
Edema	1 (1,6%)
Ausência de sinais	60 (98,4%)

Associação do passado de SRAG e alteração ecocardiográfica do VD

Para o estudo da associação entre passado de SRAG e alteração ecocardiográfica do VD, foi desenhado um estudo de caso controle a partir do estudo transversal que estimou a prevalência da alteração.

A **Tabela 4** apresenta a associação de cofatores (possíveis fatores de confusão na associação de alterações no exame ecocardiográfico e SRAG), onde apenas a frequência de obesidade se mostrou diferente significativamente ($p = 0,002$), no qual 77,8% dos pacientes com alteração ecocardiográfica eram obesos, enquanto entre os pacientes sem alteração, a frequência de obesos foi de 32,4%.

Tabela 4 – Associação dos cofatores relacionados às características biológicas e comorbidades com alteração ecocardiográfica do VD dos pacientes recuperados da COVID-19

Características	Com alteração ecocardiográfica (n = 27)	Sem alteração ecocardiográfica (n = 34)	p- valor
Idade (anos): média $\pm$ dp	52,7 $\pm$ 14,7	55,4 $\pm$ 9,4	0,395
Sexo			
Feminino	12 (44,4%)	21 (38,2%)	0,178
Masculino	15 (55,6%)	13 (61,8%)	
Raça			
Branca	10 (37,0%)	8 (23,5%)	0,513
Preta	3 (11,1%)	5 (14,7%)	
Parda	14 (51,9%)	21 (61,8%)	
Classificação do IMC			
Eutrófico	2 (7,4%)	8 (23,5%)	0,002
Sobrepeso	4 (14,8%)	15 (44,1%)	
Obeso	18 (77,8%)	11 (32,4%)	
Tabagismo			
Não fuma	22 (81,5%)	25 (73,5%)	0,463
Fumou no passado	5 (18,5%)	9 (26,5%)	
Comorbidades			

Hipertensão Arterial Sistêmica	17 (63,0%)	21 (61,8%)	0,924
Diabetes	6 (22,2%)	6 (17,6%)	0,655
História de malignidade	2 (7,4%)	3 (8,8%)	0,841
Tempo entre a COVID-19 e o exame ecocardiográfico (em meses)	12,7 ± 7,6	11,3 ± 6,6	0,440

Ajustada pela idade e a condição de obesidade, a exposição a SRAG aumentou de forma significativa ($p = 0,015$), aproximadamente, cinco vezes o risco de alteração ecocardiográfica do ventrículo direito (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Associação da exposição a SRAG e alteração ecocardiográfica do VD dos pacientes recuperados da COVID-19

Parâmetros ecocardiográficos	Com alteração ecocardiográfica (n = 27)	Sem alteração ecocardiográfica (n = 34)	OR (IC 95%) ^c	p-valor
SRAG				
Não	5 (18,6%)	21 (61,8%)	Referência	-
Sim	22 (81,4%)	13 (38,2%)	4,96 (1,37 – 17,9)	0,015

^c OR ajustada pela idade e condição de obesidade

Analisando a associação da classificação de cada parâmetro que indica a alteração ecocardiográfica, dilatação ($p = 0,007$) e disfunção sistólica do VD ($p = 0,028$) foram associados à SRAG. Todos os pacientes com dilatação tiveram SRAG e a disfunção sistólica do VD foi cinco vezes mais provável em pacientes que desenvolveram SRAG. Não houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,422$) da exposição por SRAG e o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Associação da exposição a SRAG e classificação dos parâmetros ecocardiográficos do VD dos pacientes recuperados da COVID-19

Parâmetros ecocardiográficos	Alteração ecocardiográfica		OR (IC 95%)^c	p-valor
Dilatação	Sim (n = 9)	Não (n = 52)		
SRAG				
Não	0 (0%)	26 (50,0%)	Referência	-
Sim	9 (100%)	26 (50,0%)	Não estimado	0,007
Função sistólica	Reduzida (n = 19)	Normal (n = 42)		
SRAG				
Não	3 (15,8%)	23 (54,8%)	Referência	-
Sim	16 (84,2%)	19 (45,2%)	5,02 (1,19 – 21,1)	0,028
Hipertensão arterial pulmonar	Discreta (n = 6)	Normal (n = 55)		
SRAG				
Não	1 (16,7%)	25 (45,5%)	Referência	-
Sim	5 (83,3%)	30 (54,5%)	2,65 (0,24 – 28,6)	0,422

^c OR ajustada pela idade e condição de obesidade

Analizando a associação das medidas dos parâmetros ecocardiográficos entre os pacientes com e sem SRAG, observou-se que apenas o strain longitudinal da parede livre do VD teve uma tendência à associação ($p = 0,074$), com uma menor média entre os pacientes que tiveram SRAG.

Tabela 7 – Associação da exposição a SRAG e medidas dos parâmetros ecocardiográficos dos pacientes recuperados da COVID-19

Parâmetros ecocardiográficos	Com SRAG (n = 35)	Sem SRAG (n = 26)	p-valor^c
-------------------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------------------

Dimensão do VE (mm/m ²) ^a	24,6 ± 2,9	24,7 ± 1,8	0,496
Fração de ejeção do VE (%) ^a	64,8 ± 5,3	66,9 ± 4,8	0,179
Dimensão do VD (mm) ^a	37,1 ± 5,5	35,3 ± 3,7	0,466
TAPSE (mm) ^a	22,4 ± 3,9	23,3 ± 2,3	0,193
FAC (%) ^a	51,0 ± 8,9	54,5 ± 7,3	0,219
Strain longitudinal da parede livre do VD (-%) ^a	19,9 ± 5,7	23,9 ± 4,6	0,074
Volume do átrio direito (ml/m ²) ^a	20,3 ± 5,3	20,9 ± 6,3	0,931

^c Associação ajustada por regressão linear pela idade e condição de obesidade

8 DISCUSSÃO

Este estudo descreveu a frequência de alterações ecocardiográficas do VD em pacientes recuperados da COVID-19 sob exame ambulatorial e a associação entre os achados anormais e o antecedente de SRAG. Demonstramos que os recuperados da COVID-19 apresentaram função sistólica do VE preservada e, frequentemente, apresentaram disfunção sistólica do VD, com ou sem dilatação da câmara. Os achados foram observados em um tempo médio de 11,9 meses após a infecção. Houve associação entre gravidade da infecção e o comprometimento ecocardiográfico do VD. Neste estudo, as características dos pacientes foram comparáveis a coortes de pacientes recuperados da COVID-19.(OZER et al., 2021; TRYFOU et al., 2022; TUDORAN et al., 2021)

A prevalência de alterações ecocardiográficas entre os pacientes estudados foi de 44,3%, sendo a disfunção sistólica do VD a principal entre elas. Tal resultado é muito similar ao descrito por Nuzzi *et al.* em uma série italiana de 53 pacientes recuperados da COVID-19, que evidenciou disfunção sistólica subclínica do VD em 42% de sua amostra composta de pacientes assintomáticos, com função sistólica do VE preservada e sem hipertensão pulmonar.(NUZZI et al., 2021) Nosso estudo demonstrou associação entre SRAG e o desfecho composto, alteração ecocardiográfica do VD nos pacientes recuperados (OR: 4,96; IC95%: 1,37 – 17,9; $p = 0,015$). Na avaliação qualitativa dos achados, houve associação de SRAG com dilatação ventricular ($p = 0,007$) e com disfunção ventricular ($p = 0,028$). Entretanto, não se observou associação entre SRAG e HAP. Tais achados corroboram os resultados de Ozer *et al.*, que examinou 79 pacientes na Turquia e demonstrou associação entre hospitalização devido a SRAG e disfunção sistólica subclínica do VD avaliada através de strain da parede livre em pacientes recuperados, com média de 4,4 meses pós COVID-19 ($p = 0,022$). (OZER et al., 2021) Do mesmo modo, Tryfou *et al.* avaliou, na Grécia, 100 pacientes com função sistólica do VE preservada e comparou pacientes recuperados que haviam recebido tratamento hospitalar ou domiciliar durante a infecção e evidenciou disfunção sistólica do VD, através da redução do strain da parede livre, nos pacientes que haviam sido hospitalizados em estado grave.(TRYFOU et al., 2022)

Dilatação do VD foi reportada como o achado mais comum (39%) em um estudo ecocardiográfico sistemático em pacientes hospitalizados na fase aguda da COVID-

19 em Israel.(SZEKELY et al., 2020). Entretanto, até o momento, não há estudos que evidenciam a persistência da dilatação do VD a longo prazo. Nosso estudo demonstrou a prevalência de dilatação em 14,7% da amostra avaliada em um período médio de 11,9 meses após a doença, além da associação entre SRAG e dilatação do VD pós COVID-19.

Neste estudo, observou-se a frequência de HAP em 9,8% dos pacientes recuperados, com PSAP inferior a 50 mmHg, sem associação deste achado com SRAG na fase aguda da doença. Tudoran *et al.* realizaram o seguimento de 116 pacientes com PSAP elevada durante a fase aguda da COVID-19, nas três primeiras ondas da pandemia na Romênia, e reavaliaram a PSAP em 3 e 6 meses após COVID-19.(TUDORAN et al., 2021) Documentaram uma redução gradual e estatisticamente significativa nos valores de PSAP e de parâmetros de disfunção ventricular direita. Essa evolução foi diferente entre os indivíduos infectados por diferentes cepas virais e foi relacionada à gravidade inicial da injúria pulmonar e à HAP. A prevalência de HAP em nosso estudo pode ter sido afetada tanto pelo maior tempo médio entre a infecção e a avaliação ecocardiográfica, como também pela provável redução gradual da PSAP ao longo do tempo.

Nosso estudo mostra que os pacientes com alterações ecocardiográficas do VD tinham maior frequência de obesidade em comparação a pacientes sem alterações ($p = 0,002$). A obesidade como possível fator de confusão na associação entre SRAG e alterações ecocardiográficas pode ser justificada pelo fato de obesidade ser fator de risco para gravidade na COVID-19.(SAEED et al., 2021) A obesidade também está relacionada com sintomas persistentes em recuperados e com a Síndrome de COVID Longa.(DESGRANGES et al., 2022; LOOSEN et al., 2022; NAKAYAMA et al., 2022) Para avaliar se a obesidade seria fator de confusão, realizamos a análise com o ajuste para idade e obesidade e, mesmo assim, alteração ecocardiográfica do VD mostrou-se cinco vezes mais frequente naqueles portadores de SRAG, tornando clara essa associação.

Nosso estudo não demonstrou associação entre SRAG e as mensurações ecocardiográficas quantitativas. Porém, verificou-se uma tendência à associação na quantificação do strain da parede livre do VD ($p = 0,074$), com menor média entre os pacientes que tiveram SRAG. É possível que a associação seja demonstrada em caso de aumento amostral. Estudos demonstraram associação entre a redução do strain da parede livre do VD e gravidade da COVID-19.(NUZZI et al., 2021; OZER et al.,

2021) Ainda é incerta a persistência do padrão de deformação miocárdica do VD a longo prazo. Um estudo israelense prospectivo com 80 pacientes não evidenciou diferença do strain da parede livre, três meses após a infecção, apesar da melhora de outros parâmetros ecocardiográficos como FAC e strain global do VD, que considera também a deformidade septal.(BARUCH et al., 2021) Bieber *et al.* examinaram 32 pacientes na Alemanha, reportaram redução do strain da parede livre do VD em pacientes que tiveram evidência laboratorial de injúria miocárdica na fase aguda e também apontaram melhora parcial após 52 dias de seguimento.(BIEBER et al., 2021) Malagoli *et al.* acompanharam, durante 6 meses, 45 pacientes na Itália que tiveram COVID-19 e observaram associação entre a redução persistente do strain da parede livre do VD e a coagulação intravascular disseminada na fase aguda, sem modulação pelo índice de oxigenação nas diferentes categorias da SRAG.(MALAGOLI et al., 2022) Em contrapartida, dois estudos longitudinais não observaram modificação significativa do padrão de strain da parede livre do VD ao longo do tempo, um deles avaliou 123 indivíduos em uma média de 85 dias na Itália e o outro, 259 nos Estados Unidos da América, durante uma média de 55 dias.(ITALIA et al., 2021; YOUNG et al., 2022)

Algumas limitações afetaram a interpretação do significado dos resultados deste estudo. Houve variabilidade do tempo entre a COVID-19 e a realização do ecocardiograma, assim como limitação metodológica relacionada ao próprio desenho do estudo. Por se tratar de um estudo observacional, podemos apenas ter conclusões sobre a possibilidade de SRAG como fator de risco para achados ecocardiográficos anormais do VD em pacientes recuperados da COVID-19.

Este trabalho vislumbra contribuições da ecocardiografia para a avaliação de pacientes recuperados da COVID-19. Todavia, fazem-se necessários mais estudos longitudinais com observações ecocardiográficas desde a fase aguda da infecção.

9 CONCLUSÃO

A frequência de alteração ecocardiográfica do VD em pacientes recuperados da COVID-19 sob acompanhamento ambulatorial foi de 44,3%. Disfunção sistólica foi demonstrada em 31,1% da amostra, dilatação ventricular em 14,7% e hipertensão pulmonar em 9,8%.

Evidenciamos associação entre SRAG e alteração ecocardiográfica do VD em pacientes recuperados sob acompanhamento ambulatorial. Também foi demonstrada associação de SRAG com dilatação e com disfunção sistólica do VD. SRAG é, portanto, um fator de risco para achados ecocardiográficos anormais do VD em pacientes recuperados da COVID-19.

REFERÊNCIAS

- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516–658, 2021.
- BARUCH, G. et al. Evolution of right and left ventricle routine and speckle-tracking echocardiography in patients recovering from coronavirus disease 2019: a longitudinal study. **European Heart Journal - Cardiovascular Imaging**, 20 set. 2021.
- BASSO, C. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: A multicentre cardiovascular pathology study. **European Heart Journal**, v. 41, n. 39, p. 3827–3835, 14 out. 2020.
- BIEBER, S. et al. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury. **Infection**, v. 49, n. 3, p. 491–500, 1 jun. 2021.
- BIKDELI, B. et al. **COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review**. **Journal of the American College of Cardiology** Elsevier USA, , 16 jun. 2020.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. 1, p. S13–S28, 2019.
- CESAR, L. A. et al. Diretriz de doença coronária estável. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 103, p. 1–59, 2014.
- CREEL-BULOS, C. et al. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, p. e70, 21 maio 2020.
- COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n. 3, p. 436–539, 2018.
- DESGRANGES, F. et al. Post-COVID-19 Syndrome in Outpatients: a Cohort Study. **Journal of General Internal Medicine**, v. 37, n. 8, p. 1943–1952, 2022.
- DONG, E.; DU, H.; GARDNER, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. **The Lancet infectious diseases**, v. 20, n. 5, p. 533–534, 2020.
- FAYSSOIL, A.; MUSTAFIC, H.; MANSENCAL, N. The right ventricle in COVID-19 patients. **The American Journal of Cardiology**, v. 130, p. 166–167, 2020.
- FUKUI, M.; CAVALCANTE, J. L. **Relation Among Right Ventricular Dysfunction, Lung Damage, and Mortality in Patients With COVID-19**. **JACC: Cardiovascular Imaging** Elsevier Inc., , 1 ago. 2020.

GHEBLAWI, M. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. **Circulation research**, v. 126, n. 10, p. 1456–1474, 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020a.

HUANG, L. et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 13, n. 11, p. 2330–2339, 1 nov. 2020b.

INCIARDI, R. M. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 819–824, 2020.

ITALIA, L. et al. Subclinical myocardial dysfunction in patients recovered from COVID-19. **Echocardiography**, v. 38, n. 10, p. 1778–1786, 1 out. 2021.

JIN, Y.-H. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1–23, 2020.

LAI, C. C. et al. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges.** **International Journal of Antimicrobial Agents** Elsevier B.V., , 1 mar. 2020.

LANG, R. M. 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. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 3, p. 233–271, 2015.

LAZZERI, C. et al. Echocardiographic assessment of the right ventricle in COVID - related acute respiratory syndrome. **Internal and Emergency Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1–5, 1 jan. 2021.

LEI, J. et al. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. **Radiology**, v. 295, n. 1, p. 18, 2020.

LEVEY, A. S. et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 2 SUPPL. 1, p. i-ii+, 2002.

LI, Y. et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 13, n. 11, p. 2287–2299, 1 nov. 2020.

LOOSEN, S. H. et al. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. **Infection**, v. 1, p. 1–6, 2022.

MAHMOUD-ELSAIED, H. M. et al. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 36, n. 8, p. 1203–1207, 1 ago. 2020.

MALAGOLI, A. et al. Sustained right ventricular dysfunction in severe COVID-19: The role of disseminated intravascular coagulation. **Echocardiography**, v. 39, n. 4, p. 584–591, 1 abr. 2022.

MINARDI, J.; MARSH, C.; SENGUPTA, P. **Risk-Stratifying COVID-19 Patients the Right Way. JACC: Cardiovascular Imaging** Elsevier Inc., , 1 nov. 2020.

MITCHELL, C. et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 32, n. 1, p. 1–64, 2019.

MOODY, W. E. et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19, According to Race. **CJC Open**, v. 3, n. 1, p. 91–100, 1 jan. 2021.

NAGUEH, S. F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Journal of Echocardiography**, v. 17, n. 12, p. 1321–1360, 2016.

NAKAYAMA, L. F. et al. Post-discharge follow-up of patients with COVID-19: A Brazilian experience. **SAGE Open Medicine**, v. 10, p. 205031212210966, jan. 2022.

NICHOLLS, J. M. et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. **The Lancet**, v. 361, n. 9371, p. 1773–1778, 2003.

NUZZI, V. et al. **Impaired Right Ventricular Longitudinal Strain without Pulmonary Hypertension in Patients Who Have Recovered from COVID-19. Circulation: Cardiovascular Imaging** Lippincott Williams and Wilkins, , 2021.

OZER, P. K. et al. Impairment of right ventricular longitudinal strain associated with severity of pneumonia in patients recovered from COVID-19. **International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 37, n. 8, p. 2387–2397, 1 ago. 2021.

PARK, J. F.; BANERJEE, S.; UMAR, S. **In the eye of the storm: the right ventricle in COVID-19. Pulmonary Circulation** SAGE Publications Ltd, , 1 jul. 2020.

PEIRIS, J. S. M.; GUAN, Y.; YUEN, K. Severe acute respiratory syndrome. **Nature medicine**, v. 10, n. 12, p. S88–S97, 2004.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. **The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of Autoimmunity** Academic Press, , 1 maio 2020.

SAEED, S. et al. **Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. Journal of hypertension**NLM (Medline), , 1 jul. 2021.

SCHIAVON, R.; CASAZZA, G.; COGLIATI, C. **Right Ventricular Longitudinal Strain: A New Prognostic Tool for COVID-19? JACC: Cardiovascular Imaging**Elsevier Inc., , 1 ago. 2020.

SHI, S. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 802–810, 2020.

SZEKELY, Y. et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. **Circulation**, v. 142, n. 4, p. 342–353, 28 jul. 2020.

TRYFOU, E. S. et al. Biventricular myocardial function in Covid-19 recovered patients assessed by speckle tracking echocardiography: a prospective cohort echocardiography study. **International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 38, n. 5, p. 995–1003, 1 maio 2022.

TUDORAN, C. et al. Factors influencing the evolution of pulmonary hypertension in previously healthy subjects recovering from a sars-cov-2 infection. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 22, 1 nov. 2021.

VOGELMEIER, C. F. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 195, n. 5, p. 557–582, 2017.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 17 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020.**

YOUNG, K. A. et al. Serial Left and Right Ventricular Strain Analysis in Patients Recovered from COVID-19. **Journal of the American Society of Echocardiography**, jun. 2022.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Elaborado de acordo com a Resolução 466/2012-CNS/MS) PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS DO VENTRÍCULO DIREITO EM PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19**, que está sob a responsabilidade do pesquisador principal Leandro Soares de Andrade Barros e dos membros da equipe: Prof.^a Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo e Prof. Dr. José Maria Del Castillo.

Informações sobre a pesquisa:

- Descrição da pesquisa: esta pesquisa propõe um estudo que objetiva determinar a frequência de alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito, a partir de 30 dias após a fase aguda da infecção, através de ecocardiograma transtorácico, em pacientes adultos recuperados da COVID-19 e atendidos nos ambulatórios de três hospitais de referência na cidade do Recife, no Estado de Pernambuco. Além disso, investigar-se-á se existe associação entre a gravidade da doença, em sua fase aguda, e as alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito. A pesquisa se dará entre maio de 2021 e junho de 2022. A realização do exame ecocardiográfico não interferirá no seguimento ambulatorial em curso. Os dados necessários serão coletados a partir de entrevista, dados de prontuário e do ecocardiograma. O participante não será acompanhado pelos pesquisadores.
- O voluntário terá a participação em dois momentos. Inicialmente na entrevista realizada durante a consulta no ambulatório e posteriormente na realização do ecocardiograma. O ecocardiograma é um exame ultrassonográfico não invasivo realizado por um médico especialista no método.
- **Riscos:** O presente estudo não acarretará ao paciente estudado a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase da pesquisa e dela decorrente. A pesquisa também não gerará nenhum agravo imediato ou tardio, ao indivíduo ou à coletividade, com nexos causal comprovado, direto ou imediato. Não haverá nenhuma distinção assistencial entre pacientes utilizados ou não na amostra do estudo. Os pacientes receberão cópia dos exames realizados e caso seja identificada situação de risco para o paciente estudado, será comunicada imediatamente ao médico assistente.
- **Benefícios:** O paciente estudado terá disponível a realização e o respectivo resultado de um exame de imagem agregador à avaliação assistencial. Os resultados obtidos com a pesquisa terão fins acadêmicos e científicos. O paciente estudado poderá ter o benefício posterior e indireto da melhoria da assistência diante da avaliação do padrão da doença e de complicações dela resultantes.
- Os voluntários permanecerão recebendo a assistência prestada pelo atual acompanhamento ambulatorial, sem interferência da equipe de pesquisa. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo

sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas, dados de prontuários, exames de imagem etc), ficarão armazenados digitalizados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade do pesquisador principal, pelo período de no mínimo 5 anos.

- Nada lhe será pago ou cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária. Fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas, você pode procurar o pesquisador responsável por esta pesquisa, por meio dos seguintes contatos: telefone (81) 3127-2786 e e-mail leandro_sabarro@hotmail.com.

- Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique e assine as páginas ao final deste documento que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador. Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade. Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade de Pernambuco, Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro, Recife/PE (1º andar do Pavilhão Ovídio Montenegro – POM do HUOC); Fone: (81) 3184.1271; e-mail: cep_huoc.procape@upe.br.

Assinatura do pesquisador

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIA

Eu, _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o pesquisador, concordo em participar do estudo título completo da pesquisa, como voluntário(a) bem como, autorizo o acesso a (meu prontuários, exames de imagem, o que for ser utilizado na pesquisa), a divulgação e a publicação de toda informação por mim transmitida, exceto dados pessoais, em publicações e eventos de caráter científico. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Desta forma, assino este termo, juntamente com o pesquisador, em duas vias de igual teor, ficando uma via sob meu poder e outra em poder do(s) pesquisador(es).

Recife, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante

Impressão
digital (opcional)

ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS DO VENTRÍCULO DIREITO EM PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19

Pesquisador: Leandro Soares de Andrade Barros

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40581720.5.3003.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.637.027

Apresentação do Projeto:

Projeto de dissertação de mestrado do candidato Leandro Soares de Andrade Barros sob orientação da Profa. Dra. Heloisa Ramos de Lacerda, visando estabelecer a prevalência de alterações do Ventrículo Direito detectadas através da Ecocardiografia em pacientes recuperados de infecção por COVID 19 numa primeira fase e, posteriormente, verificar associação das ditas alterações com os casos graves evidenciados por Síndrome Respiratória Aguda Grave e/ou Choque, tendo como controles, os pacientes sem alterações ecocardiográficas. Será um estudo retrospectivo, longitudinal, descritivo, com caráter analítico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Determinar a frequência de alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito, entre 1 e 12 meses após a fase aguda da infecção, investigada através de ecocardiograma transtorácico sistemático, em pacientes adultos recuperados da COVID-19 e atendidos nos ambulatorios de dois hospitais de referência na cidade do Recife, no Estado de Pernambuco. Além disso, investigar-se-á se existe associação entre a gravidade da doença, em sua fase aguda, e as alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito. Os controles serão pacientes recuperados da COVID-19 que não apresentarem alterações ecocardiográficas do ventrículo direito e a pesquisa se dará entre janeiro e junho de 2021.

Objetivos Específicos:

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.870-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2128-3743

E-mail: cephufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.837.027

-Determinar a frequência de alterações ecocardiográficas residuais do ventrículo direito, entre 1 e 12 meses após a fase aguda da infecção, investigada através de ecocardiograma transtorácico sistemático, em pacientes adultos recuperados da COVID-19 e atendidos nos ambulatórios de dois hospitais de referência na cidade do Recife.

-Classificar a gravidade da doença, em sua fase aguda, em grave e não grave. Será considerado caso grave se houve síndrome respiratória aguda grave e/ou choque.

-1.5.3 Verificar se existe associação entre a presença ou não de gravidade na fase aguda da infecção e as alterações residuais do VD. Os controles serão pacientes recuperados da COVID-19 que não apresentarem alterações ecocardiográficas do ventrículo direito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o autor, o presente estudo tem a possibilidade de acarretar, ao paciente estudado, danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase da pesquisa e dela decorrente. A equipe de pesquisa está comprometida a esforçar-se para minimizar os impactos e possíveis danos, assim como quaisquer riscos de iatrogenia. Serão seguidas todas as recomendações das autoridades sanitárias para a pandemia. Quanto aos benefícios, O paciente estudado terá disponível a realização e o respectivo resultado de um exame de imagem agregador à avaliação assistencial. Além do mais pode haver o benefício posterior e indireto da melhoria da assistência diante da avaliação do padrão da doença e de complicações dela resultantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse científico e assistencial visando conhecer através da ecodopplercardiografia alterações do ventrículo direito decorrentes da infecção por Covid 19 em nível local. Os resultados desta pesquisa ajudará a conhecer melhor aspectos fisiopatológicos da doença e que, certamente, traduzirá um manejo mais adequado desses pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos reapresentados, bem como os faltantes na avaliação passada, estão de acordo com as normas deste comitê.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou favorável à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cepcufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.637.027

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1695096.pdf	11/02/2021 12:36:42		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	folha_de_rosto_assinada_NAP.pdf	11/02/2021 12:36:24	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Outros	SEGUNDA_CARTA_RESPOSTA.pdf	07/01/2021 12:02:32	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_PROCAPE_Leandro_Barros.pdf	07/01/2021 12:00:33	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_HC_UFPE_Leandro_Barros.pdf	07/01/2021 12:00:16	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_HUOC_Leandro_Barros.PDF	07/01/2021 11:57:07	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Outros	Termos_dos_setores_HUOC_HC_PROCAPE_Leandro_Barros.pdf	07/01/2021 11:56:24	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_Leandro_Barros.docx	21/12/2020 10:45:30	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Castillo.pdf	25/11/2020 01:23:12	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Heloisa_Ramos.pdf	25/11/2020 01:22:43	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Leandro.pdf	25/11/2020 01:22:19	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.docx	25/11/2020 01:12:59	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito
Outros	Instrumento_de_pesquisa.docx	25/11/2020 01:07:41	Leandro Soares de Andrade Barros	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.870-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.837.027

RECIFE, 08 de Abril de 2021

Assinado por:
Givaneide Oliveira de Andrade Luz
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.870-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

ANEXO B – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA

Achados ecocardiográficos anormais do ventrículo direito associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave na COVID-19, em pacientes recuperados

RESUMO

Fundamentos: Alterações ecocardiográficas do ventrículo direito (VD), como dilatação ou disfunção sistólica, e hipertensão arterial pulmonar foram demonstradas em pacientes com COVID-19. O objetivo do nosso estudo foi determinar a frequência de alterações ecocardiográficas do VD em pacientes recuperados da COVID-19 e verificar a associação entre a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e os achados ecocardiográficos.

Métodos: Pacientes recuperados da COVID-19 sob acompanhamento ambulatorial foram submetidos a ecocardiograma transtorácico e, com base nos achados, foram divididos em dois grupos: normais e alterados. Foi verificado se existe associação entre SRAG e anormalidades ecocardiográficas do VD nos pacientes recuperados.

Resultados: O estudo incluiu 61 pacientes, com idade média $54,2 \pm 12,0$ anos, 57,4% apresentaram SRAG. O tempo médio entre a COVID-19 e o exame ecocardiográfico foi de $11,9 \pm 7,0$ meses. Os pacientes tinham função sistólica do ventrículo esquerdo normal. A frequência de alteração ecocardiográfica do VD em pacientes recuperados da COVID-19 foi de 44,3%. Disfunção sistólica do VD foi demonstrada em 31,1%, seguida por dilatação ventricular em 14,7% e hipertensão pulmonar em 9,8%. Evidenciamos associação entre SRAG e alteração ecocardiográfica do VD em pacientes recuperados sob investigação ambulatorial (OR: 4,96; IC95%: 1,37 – 17,9; $p = 0,015$). Também foi demonstrada associação entre SRAG e dilatação do VD ($p = 0,007$) e entre SRAG e disfunção sistólica ($p = 0,028$).

Conclusão: SRAG é um fator de risco para achados ecocardiográficos anormais do VD em pacientes recuperados da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19. Disfunção Ventricular Direita. Ecocardiografia. Strain.

INTRODUÇÃO

Estudos observacionais demonstraram alterações ecocardiográficas do ventrículo direito (VD), em pacientes com COVID-19, como dilatação, disfunção sistólica ou hipertensão arterial pulmonar (HAP).^(1,2) Entretanto, análises de pacientes hospitalizados, na fase aguda da doença, certificam a falta de tempo hábil, a longo prazo, para verificação da persistência desses achados, após a recuperação dos acometidos pela doença.

Parâmetros ecocardiográficos objetivos do VD na COVID-19, como a quantificação de dimensões da câmara e da função sistólica, e a pressão sistólica da artéria pulmonar, são influenciados pela pós-carga, um marcador de gravidade da doença pulmonar na infecção.⁽³⁾ Uma descrição dos achados ecocardiográficos nos pacientes recuperados e sua relação com a gravidade da infecção é, portanto, justificada.

A redução de parâmetros funcionais do VD foi demonstrada, através de ressonância magnética cardíaca, em pacientes com sintomas cardíacos e recuperados da COVID-19, sem evidência significativa de disfunção do ventrículo esquerdo (VE).⁽⁴⁾ A disponibilidade da ecocardiografia, em relação a outros métodos de imagem, proporciona um método útil para avaliação na fase aguda e para o seguimento dos pacientes após a recuperação.

Em vista disso, este estudo objetivou determinar a frequência de alterações ecocardiográficas residuais do VD em pacientes recuperados da COVID-19 e verificar se existe associação entre a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e os achados ecocardiográficos.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Este estudo observacional retrospectivo incluiu adultos com 18 anos de idade ou mais, submetidos a ecocardiograma transtorácico (ETT), entre maio de 2021 e junho de 2022, recuperados da COVID-19, a partir de 30 dias após a fase aguda da infecção, com diagnóstico prévio realizado através de *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) ou antígeno viral em swabs nasofaríngeos.

Critérios de definição de fatores de risco

Os atributos gerais foram idade, gênero, peso, altura e raça. As comorbidades foram definidas, de acordo com diretrizes vigentes, em hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e história de malignidade.^(5–10) Os dados clínicos foram sinais e sintomas atuais e número de diagnósticos de COVID-19 com intervalo maior que 30 dias entre eles. Os sinais pesquisados foram edema, turgência jugular, hepatomegalia, refluxo hepatojugular, enquanto os sintomas foram dispneia e fadiga.

Os dados da fase aguda da infecção foram SRAG, tempo entre o teste de COVID-19 e o ETT, necessidade de hospitalização e necessidade de assistência ventilatória mecânica invasiva. SRAG foi definida como necessidade de ventilação mecânica ou necessidade de oxigênio suplementar.

Os dados ecocardiográficos foram avaliados e classificados de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* e da *European Association of Cardiovascular Imaging*.^(11–13) Quanto ao VE, os dados mensurados foram dimensão, fração de ejeção, funções sistólica e diastólica. Com relação às câmaras direitas, consideramos dimensão do VD, dilatação do VD, *tricuspid anular plane systolic excursion* (TAPSE), *fractional area change* (FAC), *strain* longitudinal da parede livre do VD, função sistólica do VD, volume do átrio direito, e o desfecho composto alteração ecocardiográfica do VD. Também foi estimada a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e a existência de HAP. As imagens dos exames estão armazenadas em *Hard Disk* para possíveis revisões.

Seleção de pacientes

Os voluntários foram recrutados em três hospitais universitários terciários na cidade do Recife-PE. O Hospital das Clínicas dispunha de um ambulatório para seguimento após hospitalização em UTI. O Hospital Universitário Oswaldo Cruz dispunha de ambulatório para seguimento de recuperados da COVID-19, independentemente de hospitalização. O Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco foi o centro da realização de todos os ETT, e recebeu também demanda espontânea de voluntários para a participação nesta pesquisa. Os participantes foram

encaminhados para ETT a critério do clínico responsável pelo cuidado do paciente. Pacientes portadores de doenças pulmonares crônicas e com HAP prévia à COVID-19 ou com alterações ecocardiográficas do VD previamente conhecidas foram excluídos da análise, com o objetivo de isolar, tanto quanto possível, anormalidades devido à COVID-19.

Os voluntários assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e este estudo foi revisado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco e da Universidade de Pernambuco.

Medidas de resultado

Os ETT foram realizados por único examinador habilitado para área de atuação em Ecocardiografia, com respectivo registro de qualificação de especialista. Utilizamos aparelho ultrassonográfico modelo CX 50 (Philips Medical Systems, Bothell, WA), transdutor setorial cardíaco S5-1, com protocolo para avaliação de dimensões e função das câmaras, morfologia e função das valvas cardíacas e estimativa da PSAP.

Quanto à avaliação do VD, utilizamos janela apical com foco apropriado. Dilatação do VD foi definida se o diâmetro linear basal > 41 mm, e disfunção sistólica foi definida como FAC $< 35\%$ ou TAPSE < 17 mm ou strain da parede livre $> -20\%$. A PSAP foi calculada somando-se o gradiente de pressão sistólico do refluxo tricúspide à pressão do AD estimada, de acordo com diâmetro e colapso respiratório da veia cava inferior. HAP foi definida como PSAP > 34 mmHg.

Para análise do *strain*, utilizamos o 2D AutoStrain software (Qlab13, Philips Healthcare, Andover, Massachusetts) em janela apical de 4 câmaras e frame rate entre 50 e 70 frames/s. Calculamos o strain da parede livre do VD através da média aritmética dos segmentos basal, médio e apical.

Análise estatística

Os dados foram extraídos manualmente dos prontuários. O desfecho é composto, considerando um ou mais dos seguintes achados: dilatação do VD, disfunção sistólica do VD ou HAP.

Realizamos uma análise, tipo caso-controle, na qual, os pacientes foram classificados de acordo com alterações ecocardiográficas e antecedente de SRAG durante a doença.

Os casos foram aqueles indivíduos que apresentaram alterações ecocardiográficas do VD e os controles, os pacientes recuperados que não as apresentaram. Foram considerados indivíduos expostos ao suposto fator de risco aqueles que tiveram SRAG. Após a classificação, foi verificado se existe associação entre SRAG e as alterações residuais do VD.

Para a caracterização dos pacientes, a distribuição de frequência foi apresentada nas variáveis categóricas. Para as variáveis quantitativas, foi aplicado inicialmente o teste de Shapiro-Wilk para verificação se tinham distribuição normal, sendo apresentados como medidas descritivas a média e o desvio padrão para as variáveis com normalidade comprovada; para as variáveis não normais, a descrição foi pela apresentação da mediana e intervalo interquartilico. Foram estimadas as prevalências dos desfechos estudados com intervalo de confiança ao nível de 95%. Na comparação das covariadas com a alteração ecocardiográfica, foram aplicados o teste Qui-Quadrado de Pearson na comparação das variáveis do tipo categóricas, e os testes T de Student para as variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal e foram comparadas às médias, e aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação das medianas. As covariadas que tiveram uma significância abaixo de 10% na associação com alterações ecocardiográficas foram elegíveis para o ajuste multivariado da associação com a exposição principal, SRAG, da estimativa de risco de alteração ecocardiográfica, assim como para os outros eventos estudados (dilatação do ventrículo direito, função diastólica do ventrículo direito e hipertensão arterial pulmonar). O modelo de regressão logística foi utilizado para estimar o Risco Relativo ajustado pelas covariadas. A significância adotada para a análise foi de 5% ($p < 0,05$) e o software utilizado foi o Stata versão 14.

RESULTADOS

Participaram do estudo 61 pacientes atendidos nos ambulatórios do Hospital Universitário Osvaldo Cruz (11 pacientes), do Hospital das Clínicas (23 pacientes) e do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (27 pacientes), com média de idade de 54,2 anos, idade mínima de 23 e máxima de 78 anos. A **Figura 1** expressa a

seleção da amostra do estudo. A **Tabela 1** expressa as características demográficas e comorbidades da amostra.

Figura 1 – Seleção da amostra

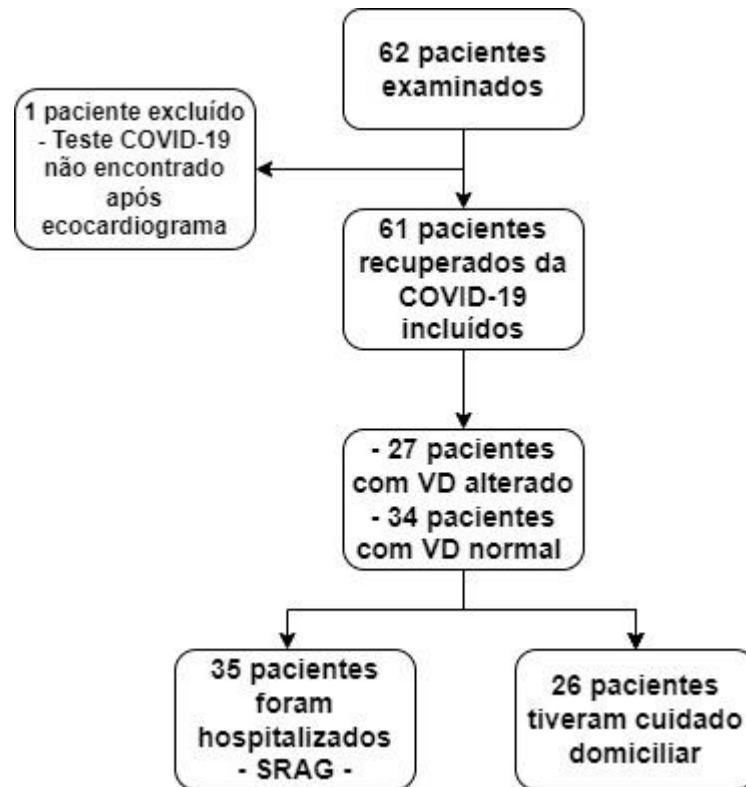


Tabela 1 – Características demográficas, comorbidades, descrição da assistência recebida durante a infecção e dos parâmetros diagnosticados no exame ecocardiográfico

Características	Número (%)
Número de pesquisados	61 pacientes (100%)
Idade (anos): média $\pm$ dp	54,2 $\pm$ 12,0
Sexo	
Feminino	33 (54,1%)
Masculino	28 (45,9%)
Raça	
Branca	18 (29,5%)
Preta	8 (13,1%)

Parda	35 (57,4%)
IMC (kg/m²): média ± dp	31,6 ± 8,9
Classificação do IMC	
Eutrófico	10 (16,4%)
Sobrepeso	19 (31,1%)
Obeso	32 (52,5%)
Tabagismo	
Não fuma	47 (77,0%)
Fumou no passado	14 (23,0%)
Comorbidades	
Hipertensão Arterial Sistêmica	38 (62,3%)
Diabetes	12 (19,7%)
Doença arterial coronariana	1 (1,6%)
Doença renal crônica	2 (3,3%)
História de malignidade	5 (8,2%)
SRAG na fase aguda da COVID-19	35 (57,4%)
Local do cuidado	
SRAG com internamento em enfermaria	9 (14,8%)
SRAG com necessidade de UTI	26 (42,6%)
Cuidado domiciliar (sem SRAG)	26 (42,6%)
Assistência ventilatória mecânica invasiva	17 (27,9%)
Tempo entre a COVID-19 e o exame ecocardiográfico (meses)	
Média ± dp	11,9 ± 7,0
Parâmetros ecocardiográficos	
Dimensão do VE (mm/m ²) - Média ± dp	24,6 ± 2,5
Fração de ejeção do VE (%) - Média ± dp	65,7 ± 5,2
Função sistólica normal do VE	61 (100%)

Função diastólica do VE	
Normal	50 (82,0%)
Disfunção grau I	8 (13,1%)
Disfunção grau II	3 (4,9%)
Dimensão do VD (mm) - Média ± dp	36,4 ± 4,9
Dilatação do VD	9 (14,7%)
TAPSE (mm) - Média ± dp	22,8 ± 3,3
FAC (%) - Média ± dp	52,5 ± 8,4
Strain longitudinal da parede livre do VD (-%) - Média ± dp	21,6 ± 5,6
Disfunção sistólica do VD	19 (31,1%)
Volume do átrio direito (ml/m ²) - Média ± dp	20,6 ± 5,7
PSAP (mmHg) – Mediana (P₂₅ – P₇₅)	26 (23 – 29)
Hipertensão arterial pulmonar	
PSAP Normal	55 (90,2%)
HAP discreta	6 (9,8%)
Alteração ecocardiográfica do ventrículo direito	
Sim	27 (44,3%)
Não	34 (56,7%)

O tempo médio entre o diagnóstico da infecção e a realização do ecocardiograma foi de 11,9 meses, com tempo mínimo de 1,2 meses e máximo de 26,4 meses.

Cinco pacientes da amostra (8,2%) tiveram diagnóstico de COVID-19 duas vezes, com intervalo maior que 30 dias entre eles, todos sem evoluir com SRAG em nenhum dos episódios de COVID-19. Consideramos o diagnóstico da última infecção para observar o tempo entre a infecção e o ecocardiograma.

A prevalência de alteração ecocardiográfica entre os pacientes estudados foi de 44,3% (IC 95%: 32,1 a 57,2). No momento da realização do ETT, verificamos se os pacientes apresentavam sinais ou sintomas; um paciente apresentou edema e

dispneia; outro paciente apresentou dispneia; os demais (96,7%) não apresentaram sinais nem sintomas. A **Tabela 1** contém a frequência das alterações diagnosticadas durante o exame ecocardiográfico.

Associação do passado de SRAG e alteração ecocardiográfica do VD

Para o estudo da associação entre passado de SRAG e alteração ecocardiográfica do VD, foi desenhado um estudo de caso controle a partir do estudo transversal que estimou a prevalência da alteração.

A **Tabela 2** apresenta a associação de cofatores (possíveis fatores de confusão na associação de alterações no exame ecocardiográfico e SRAG), onde apenas a frequência de obesidade se mostrou diferente significativamente ($p = 0,002$), no qual 77,8% dos pacientes com alteração ecocardiográfica eram obesos, enquanto entre os pacientes sem alteração, a frequência de obesos foi de 32,4%.

Tabela 2 – Associação dos cofatores relacionados às características biológicas e comorbidades com alteração ecocardiográfica do VD

Características	Com alteração ecocardiográfica (n = 27)	Sem alteração ecocardiográfica (n = 34)	p- valor
Idade (anos): média $\pm$ dp	52,7 $\pm$ 14,7	55,4 $\pm$ 9,4	0,395
Sexo			
Feminino	12 (44,4%)	21 (38,2%)	0,178
Masculino	15 (55,6%)	13 (61,8%)	
Raça			
Branca	10 (37,0%)	8 (23,5%)	0,513
Preta	3 (11,1%)	5 (14,7%)	
Parda	14 (51,9%)	21 (61,8%)	
Classificação do IMC			
Eutrófico	2 (7,4%)	8 (23,5%)	0,002
Sobrepeso	4 (14,8%)	15 (44,1%)	

Obeso	18 (77,8%)	11 (32,4%)	
Tabagismo			
Não fuma	22 (81,5%)	25 (73,5%)	0,463
Fumou no passado	5 (18,5%)	9 (26,5%)	
Comorbidades			
Hipertensão Arterial Sistêmica	17 (63,0%)	21 (61,8%)	0,924
Diabetes	6 (22,2%)	6 (17,6%)	0,655
História de malignidade	2 (7,4%)	3 (8,8%)	0,841
Tempo entre a COVID-19 e o exame ecocardiográfico (em meses)	12,7 ± 7,6	11,3 ± 6,6	0,440

Ajustada pela idade e a condição de obesidade, a exposição a SRAG aumentou de forma significativa ($p = 0,015$), aproximadamente, cinco vezes o risco de alteração ecocardiográfica do ventrículo direito (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Associação da exposição a SRAG e alteração ecocardiográfica do VD

Parâmetros ecocardiográficos	Com alteração ecocardiográfica (n = 27)	Sem alteração ecocardiográfica (n = 34)	OR (IC 95%) ^c	p-valor
SRAG				
Não	5 (18,6%)	21 (61,8%)	Referência	-
Sim	22 (81,4%)	13 (38,2%)	4,96 (1,37 – 17,9)	0,015

^c OR ajustada pela idade e condição de obesidade

Analisando a associação da classificação de cada parâmetro que indica a alteração ecocardiográfica, dilatação ($p = 0,007$) e disfunção sistólica do VD ($p = 0,028$) foram associados à SRAG. Todos os pacientes com dilatação tiveram SRAG e a disfunção sistólica do VD foi cinco vezes mais provável em pacientes que

desenvolveram SRAG. Não houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,422$) da exposição por SRAG e o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar (Tabela 4).

Tabela 4 – Associação da exposição a SRAG e classificação dos parâmetros ecocardiográficos do VD

Parâmetros ecocardiográficos	Alteração ecocardiográfica		OR (IC 95%) ^c	p-valor
Dilatação	Sim (n = 9)	Não (n = 52)		
SRAG				
Não	0 (0%)	26 (50,0%)	Referência	-
Sim	9 (100%)	26 (50,0%)	Não estimado	0,007
Função sistólica	Reduzida (n = 19)	Normal (n = 42)		
SRAG				
Não	3 (15,8%)	23 (54,8%)	Referência	-
Sim	16 (84,2%)	19 (45,2%)	5,02 (1,19 – 21,1)	0,028
Hipertensão arterial pulmonar	Discreta (n = 6)	Normal (n = 55)		
SRAG				
Não	1 (16,7%)	25 (45,5%)	Referência	-
Sim	5 (83,3%)	30 (54,5%)	2,65 (0,24 – 28,6)	0,422

^c OR ajustada pela idade e condição de obesidade

Analisando a associação das medidas dos parâmetros ecocardiográficos entre os pacientes com e sem SRAG, observou-se que apenas o strain longitudinal da parede livre do VD teve uma tendência à associação ($p = 0,074$), com uma menor média entre os pacientes que tiveram SRAG (Tabela 5).

Tabela 5 – Associação da exposição a SRAG e medidas dos parâmetros ecocardiográficos

Parâmetros ecocardiográficos	Com SRAG (n = 35)	Sem SRAG (n = 26)	p-valor ^c
Dimensão do VE (mm/m ²)	24,6 ± 2,9	24,7 ± 1,8	0,496
Fração de ejeção do VE (%)	64,8 ± 5,3	66,9 ± 4,8	0,179
Dimensão do VD (mm)	37,1 ± 5,5	35,3 ± 3,7	0,466
TAPSE (mm)	22,4 ± 3,9	23,3 ± 2,3	0,193
FAC (%)	51,0 ± 8,9	54,5 ± 7,3	0,219
Strain longitudinal da parede livre do VD (-%)	19,9 ± 5,7	23,9 ± 4,6	0,074
Volume do átrio direito (ml/m ²)	20,3 ± 5,3	20,9 ± 6,3	0,931

^c Associação ajustada por regressão linear pela idade e condição de obesidade

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que os recuperados da COVID-19 apresentaram função sistólica do VE preservada e, frequentemente, apresentaram disfunção sistólica do VD, com ou sem dilatação da câmara. Os achados foram observados em um tempo médio de 11,9 meses após a infecção. Houve associação entre gravidade da infecção e o comprometimento ecocardiográfico do VD. Neste estudo, as características dos pacientes foram comparáveis a coortes de pacientes recuperados da COVID-19.^(14–16)

A prevalência de alterações ecocardiográficas entre os pacientes estudados foi de 44,3%, sendo a disfunção sistólica do VD a principal entre elas. Tal resultado é muito similar ao descrito por Nuzzi et al. em uma série italiana de 53 pacientes recuperados da COVID-19, que evidenciou disfunção sistólica subclínica do VD em 42% de sua amostra composta de pacientes assintomáticos, com função sistólica do VE preservada e sem hipertensão pulmonar.⁽¹⁷⁾ Nosso estudo demonstrou associação entre SRAG e o desfecho composto, alteração ecocardiográfica do VD nos pacientes recuperados (OR: 4,96; IC95%: 1,37 – 17,9; p = 0,015). Na avaliação qualitativa dos

achados, houve associação de SRAG com dilatação ventricular ($p = 0,007$) e com disfunção ventricular ($p = 0,028$). Entretanto, não se observou associação entre SRAG e HAP. Tais achados corroboram os resultados de Ozer et al., que examinou 79 pacientes na Turquia e demonstrou associação entre hospitalização devido a SRAG e disfunção sistólica subclínica do VD avaliada através de strain da parede livre em pacientes recuperados, com média de 4,4 meses pós COVID-19 ($p = 0,022$).⁽¹⁶⁾ Do mesmo modo, Tryfou et al. avaliou, na Grécia, 100 pacientes com função sistólica do VE preservada e comparou pacientes recuperados que haviam recebido tratamento hospitalar ou domiciliar durante a infecção e evidenciou disfunção sistólica do VD, através da redução do strain da parede livre, nos pacientes que haviam sido hospitalizados em estado grave.⁽¹⁴⁾

Dilatação do VD foi reportada como o achado mais comum (39%) em um estudo ecocardiográfico sistemático em pacientes hospitalizados na fase aguda da COVID-19 em Israel.⁽¹⁸⁾ Entretanto, até o momento, não há estudos que evidenciam a persistência da dilatação do VD a longo prazo. Nosso estudo demonstrou a prevalência de dilatação em 14,7% da amostra avaliada em um período médio de 11,9 meses após a doença, além da associação entre SRAG e dilatação do VD pós COVID-19.

Neste estudo, observou-se a frequência de HAP em 9,8% dos pacientes recuperados, com PSAP inferior a 50 mmHg, sem associação deste achado com SRAG na fase aguda da doença. Tudoran et al. realizaram o seguimento de 116 pacientes com PSAP elevada durante a fase aguda da COVID-19, nas três primeiras ondas da pandemia na Romênia, e reavaliaram a PSAP em 3 e 6 meses após COVID-19.⁽¹⁵⁾ Documentaram uma redução gradual e estatisticamente significativa nos valores de PSAP e de parâmetros de disfunção ventricular direita. Essa evolução foi diferente entre os indivíduos infectados por diferentes cepas virais e foi relacionada à gravidade inicial da injúria pulmonar e à HAP. A prevalência de HAP em nosso estudo pode ter sido afetada tanto pelo maior tempo médio entre a infecção e a avaliação ecocardiográfica, como também pela provável redução gradual da PSAP ao longo do tempo.

Nosso estudo mostra que os pacientes com alterações ecocardiográficas do VD tinham maior frequência de obesidade em comparação a pacientes sem alterações ($p = 0,002$). A obesidade como possível fator de confusão na associação entre SRAG e alterações ecocardiográficas pode ser justificada pelo fato de obesidade

ser fator de risco para gravidade na COVID-19.⁽¹⁹⁾ A obesidade também está relacionada com sintomas persistentes em recuperados e com a Síndrome de COVID Longa.^(20–22) Para avaliar se a obesidade seria fator de confusão, realizamos a análise com o ajuste para idade e obesidade e, mesmo assim, alteração ecocardiográfica do VD mostrou-se cinco vezes mais frequente naqueles portadores de SRAG, tornando clara essa associação.

Nosso estudo não demonstrou associação entre SRAG e as mensurações ecocardiográficas quantitativas. Porém, verificou-se uma tendência à associação na quantificação do strain da parede livre do VD ($p = 0,074$), com menor média entre os pacientes que tiveram SRAG. É possível que a associação seja demonstrada em caso de aumento amostral. Estudos demonstraram associação entre a redução do strain da parede livre do VD e gravidade da COVID-19.^(16,17) Ainda é incerta a persistência do padrão de deformação miocárdica do VD a longo prazo. Um estudo israelense prospectivo com 80 pacientes não evidenciou diferença do strain da parede livre, três meses após a infecção, apesar da melhora de outros parâmetros ecocardiográficos como FAC e strain global do VD, que considera também a deformidade septal.⁽²³⁾ Bieber et al. examinaram 32 pacientes na Alemanha, reportaram redução do strain da parede livre do VD em pacientes que tiveram evidência laboratorial de injúria miocárdica na fase aguda e também apontaram melhora parcial após 52 dias de seguimento.⁽²⁴⁾ Malagoli et al. acompanharam, durante 6 meses, 45 pacientes na Itália que tiveram COVID-19 e observaram associação entre a redução persistente do strain da parede livre do VD e a coagulação intravascular disseminada na fase aguda, sem modulação pelo índice de oxigenação nas diferentes categorias da SRAG.⁽²⁵⁾ Em contrapartida, dois estudos longitudinais não observaram modificação significativa do padrão de strain da parede livre do VD ao longo do tempo, um deles avaliou 123 indivíduos em uma média de 85 dias na Itália e o outro, 259 nos Estados Unidos da América, durante uma média de 55 dias.^(26,27)

Algumas limitações afetaram a interpretação do significado dos resultados deste estudo. Houve variabilidade do tempo entre a COVID-19 e a realização do ecocardiograma, assim como limitação metodológica relacionada ao próprio desenho do estudo. Por se tratar de um estudo observacional, podemos apenas ter conclusões sobre a possibilidade de SRAG como fator de risco para achados ecocardiográficos anormais do VD em pacientes recuperados da COVID-19.

Este trabalho vislumbra contribuições da ecocardiografia para a avaliação de pacientes recuperados da COVID-19. Todavia, fazem-se necessários mais estudos longitudinais com observações ecocardiográficas desde a fase aguda da infecção.

CONCLUSÃO

Alteração ecocardiográfica do VD pode ser um achado frequente em pacientes recuperados da COVID-19. Disfunção sistólica e dilatação ventricular foram as principais anormalidades encontradas. Observamos associação entre SRAG durante a fase aguda da COVID-19 e alteração ecocardiográfica do VD em pacientes recuperados sob acompanhamento ambulatorial. A fisiopatologia peculiar da COVID-19 e a evolução para insuficiência ventricular direita ainda não são bem compreendidas. Pacientes recuperados devem ser monitorados por um longo tempo. Potencialmente, esse processo levará à detecção precoce de disfunção ventricular direita e à implementação de estratégias de tratamento cardioprotetor.

REFERÊNCIAS

1. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, Khan-Kheil AM, Senior J, Hudsmith LE, et al. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020 Aug 1;36(8):1203–7.
2. Szekeley Y, Lichter Y, Sadon S, Lupu L, Taieb P, Banai A, et al. Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2021 Dec 1;34(12):1273-1284.e9.
3. Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Peris A. Echocardiographic assessment of the right ventricle in COVID -related acute respiratory syndrome. *Internal and Emergency Medicine*. 2021 Jan 1;16(1):1–5.
4. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020 Nov 1;13(11):2330–9.
5. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;116:516–658.

6. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):S13–28.
7. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000;
8. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:1–59.
9. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436–539.
10. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+.
11. 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. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71.
12. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1–64.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1321–60.
14. 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. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022 May 1;38(5):995–1003.
15. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, Marinescu AR, Cut TG, Oancea C, et al. Factors influencing the evolution of pulmonary hypertension in previously healthy

subjects recovering from a sars-cov-2 infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Nov 1;10(22).

16. 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. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021 Aug 1;37(8):2387–97.
17. Nuzzi V, Castrichini M, Collini V, Roman-Pognuz E, di Bella S, Luzzati R, et al. Impaired Right Ventricular Longitudinal Strain without Pulmonary Hypertension in Patients Who Have Recovered from COVID-19. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 349–51.
18. 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 Jul 28;142(4):342–53.
19. Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancia G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. Vol. 39, *Journal of hypertension*. NLM (Medline); 2021. p. 1282–92.
20. Desgranges F, Tadini E, Munting A, Regina J, Filippidis P, Viala B, et al. Post-COVID-19 Syndrome in Outpatients: a Cohort Study. *Journal of General Internal Medicine*. 2022;37(8):1943–52.
21. Nakayama LF, Urias MG, Gonçalves AS, Ribeiro RA, Macruz T de A, Pardo RB. Post-discharge follow-up of patients with COVID-19: A Brazilian experience. *SAGE Open Medicine*. 2022 Jan;10:205031212210966.
22. Loosen SH, Björn-Erik ·, Jensen O, Tanislav C, Luedde · Tom, Roderburg C, et al. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection [Internet]*. 2022;1:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01784-0>
23. 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. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021 Sep 20;
24. Bieber S, Kraechan A, Hellmuth JC, Muenchhoff M, Scherer C, Schroeder I, et al. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury. *Infection*. 2021 Jun 1;49(3):491–500.

25. Malagoli A, Rossi L, Zanni A, Muto F, Tosetti A, Tondi S. Sustained right ventricular dysfunction in severe COVID-19: The role of disseminated intravascular coagulation. *Echocardiography*. 2022 Apr 1;39(4):584–91.
26. Italia L, Ingallina G, Napolano A, Boccellino A, Belli M, Cannata F, et al. Subclinical myocardial dysfunction in patients recovered from COVID-19. *Echocardiography*. 2021 Oct 1;38(10):1778–86.
27. Young KA, Krishna H, Jain V, Hamza I, Scott CG, Pellikka PA, et al. Serial Left and Right Ventricular Strain Analysis in Patients Recovered from COVID-19. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022 Jun;