



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA**



PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**INJÚRIA MIOCÁRDICA AVALIADA PELA ECOCARDIOGRAFIA DE *STRAIN* EM
PACIENTES APÓS COVID-19**

**Uberlândia
2022**

ALMIR FERNANDO LOUREIRO FONTES

**INJÚRIA MIOCÁRDICA AVALIADA PELA ECOCARDIOGRAFIA DE *STRAIN* EM
PACIENTES APÓS COVID-19**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Uberlândia

2022

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

F683
2022 Fontes, Almir Fernando Loureiro, 1965-
Injúria Miocárdica Avaliada pela Ecocardiografia de
Strain em Pacientes após COVID-19 [recurso eletrônico] /
Almir Fernando Loureiro Fontes. - 2022.

Orientador: Elmiro Santos Resende.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2022.609>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Resende, Elmiro Santos ,1953-
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-
graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

FOLHA DE APROVAÇÃO

ALMIR FERNANDO LOUREIRO FONTES

INJÚRIA MIOCÁRDICA AVALIADA PELA ECOCARDIOGRAFIA DE *STRAIN* EM PACIENTES APÓS COVID-19

Presidente da banca: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Dra. Lourdes de Fátima Gonçalves Gomes

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia/MG

Titular: Dr. Messias Antônio de Araújo

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia/MG

Titular: Dr. José Maria Peixoto

Instituição: Universidade Unifenas. Belo Horizonte/MG

Titular: Dr. Mohamed Hassan Saleh

Instituição: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo/SP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsafamed@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 012/PPCSA				
Data:	29.11.2022	Hora de início:	09:00h	Hora de encerramento:	13:00h
Matrícula do Discente:	11813CSD004				
Nome do Discente:	Almir Fernando Loureiro Fontes				
Título do Trabalho:	INJÚRIA MIOCÁRDICA AVALIADA PELA ECOCARDIGRAFIA DE STRAIN EM PACIENTES APÓS COVID-19				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS DEGENERATIVAS DO APARELHO CARDIOVASCULAR				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profs. Drs. José Maria Peixoto (UNIFENAS), Mohamed Hassan Saleh (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia), Lourdes de Fátima Gonçalves Gomes (UFU), Messias Antônio Araújo e Elmiro Santos Resende (UFU), orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa, Prof. Dr. Elmiro Santos Resende, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Elmiro Santos Resende, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/11/2022, às 11:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lourdes de Fátima Gonçalves Gomes, Professor(a) do Magistério Superior**, em 02/12/2022, às 08:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **José Maria Peixoto, Usuário Externo**, em 02/12/2022, às 13:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Messias Antônio de Araujo, Usuário Externo**, em 05/12/2022, às 10:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mohamed Hassan Saleh, Usuário Externo**, em 07/12/2022, às 09:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4100801** e o código CRC **E2AAE757**.

DEDICATÓRIA

Na vida estamos em constante aprendizado. O caminho é longo e às vezes é árduo. Nascemos a partir da união de duas células, logo nos transformamos em milhões, para nunca mais ficarmos sozinhos.

A família é de fundamental importância na formação do caráter e na sustentação do nosso viver. A felicidade só é plena, quando estamos em paz, temos uma boa família e acreditamos numa força maior:

Sou feliz e agradeço a todos que, de alguma maneira, passaram ou passarão em minha vida. Sempre aprendo com todos. Nesse momento de agradecimento, gostaria de compartilhá-lo com meus pais, minha esposa, e com meu professor do ginásio, Jonathas Soares, que me fez ver que só conseguimos mudar a realidade social quando somos capazes de mudar a nossa própria realidade.

HOMENAGEM ESPECIAL

À minha esposa, Astrídia, e aos meus filhos, Ariel e Ariadne, motivos maiores da minha felicidade e luta diária por um mundo melhor. À minha mãe, Clarinda, mulher batalhadora, que soube, apesar de todas as dificuldades, nos educar e fazer respeitar a todos, dedicando-se inteiramente, em todos os momentos pelo nosso bem-estar. Ao meu pai, Belarmino Dias Fontes, e ao irmão Paulo Sérgio Loureiro Fontes, que há muito me deixaram, mas com certeza estiveram sempre presentes em nossas vidas. Sempre comemoro minhas vitórias com eles e peço ajuda, quando preciso. Aos meus irmãos, Nelson e Reinaldo, amigos, companheiros, irmãos no sentido amplo da palavra. A batalha tornou-se mais fácil pela nossa união.

Ao meu mestre e orientador, Dr. Elmiro Santos Resende, profissional que admiro e respeito, médico no sentido amplo da palavra: humano, sensível, professor e cientista. Com ele aprendi muito e o agradeço pelo incentivo, pela confiança e pela amizade.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a **Deus** que tem me acompanhado fielmente durante cada dia de minha vida e que conhece a fundo meus pensamentos e nunca me abandona.

Pela minha saúde e pelos meus amigos e familiares. Aos professores Dr. Celso de Castro Matias Neto, Dr. Kalil Abrão , Dra. Elza Olga A. M. Berardi, Dr. Sérgio C. Pontes, Dr. Jorge Assef, Dr. Rodrigo Bello, Dr. Ibrahim Pinto, Dr. João A. C. Lima, Dr. Aginaldo Coelho da Silva, e tantos outros que, de uma forma ou de outra, ajudaram na minha formação médica e também pela amizade e apoio científico sempre presentes no curso de graduação, residência e pós-graduação.

À MEDCOR (Clínica de Cardiologia em Uberlândia-MG), na pessoa de meu amigo Roberto Wagner Tomáz Silva, pela seriedade, tecnologia de ponta e pioneirismo em determinadas áreas da Cardiologia e Ecocardiografia.

Ao acadêmico Willian Vargas Tenório, meu agradecimento especial por ter tornado possível a realização deste trabalho. Embora ainda estudante, já se tornou médico, participando das pesquisas científicas com brilhantismo e dedicação, com o mesmo carinho e humanismo que trata seus pacientes.

Ao amigo enfermeiro, Guilherme Silva de Mendonça, doutor em Ciências da Saúde, que muito me ajudou nessa caminhada e ...

Ao colega médico Dr. Marcos Sahium Júnior, pelo auxílio na avaliação dos pacientes selecionados para o estudo.

Epígrafe

“Aquele que conhece os outros é sábio. Aquele que conhece a si mesmo é iluminado. Aquele que vence o outro é forte. Aquele que vence a si mesmo é poderoso. Aquele que conhece a alegria é rico. Aquele que conserva seu caminho tem vontade. O sábio não se exhibe e por isso brilha. Ele não se faz notar e por isso é notado. Ele não se elogia e por isso tem mérito. E porque não está competindo, ninguém no mundo pode competir com ele.”.

Lao Tse

“É preciso ter esperança, mas ter esperança do verbo esperar, porque tem gente que tem esperança do verbo esperar. E esperança do verbo esperar não é esperança, é espera. Esperançar é se levantar, esperançar é ir atrás, esperançar é construir, esperançar é não desistir!”. **Paulo Freire**

"Você pode ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes, mas não se esqueça de que sua vida é a maior empresa do mundo. E você pode evitar que ela vá à falência. Há muitas pessoas que precisam, admiram e torcem por você. Gostaria que você sempre se lembrasse de que ser feliz não é ter um céu sem tempestade, caminhos sem acidentes, trabalhos sem fadigas, relacionamentos sem decepções. Ser feliz é encontrar força no perdão, esperança nas batalhas, segurança no palco do medo, amor nos desencontros. Ser feliz não é apenas valorizar o sorriso, mas refletir sobre a tristeza. Não é apenas comemorar o sucesso, mas aprender lições nos fracassos. Não é apenas ter júbilo nos aplausos, mas encontrar alegria no anonimato. Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver, apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise. Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar um autor da própria história. É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar um oásis no recôndito da sua alma. Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos. É saber falar de si mesmo. É ter coragem para ouvir um “não”. É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta. Ser feliz é deixar viver a criança livre, alegre e simples, que mora dentro de cada um de nós. É ter maturidade para falar “eu errei”. É ter ousadia para dizer “me perdoe”. É ter sensibilidade para expressar “eu preciso de você”. É ter capacidade de dizer “eu te amo”. É ter humildade da receptividade.

Desejo que a vida se torne um canteiro de oportunidades para você ser feliz... E, quando você errar o caminho, recomece, pois assim você descobrirá que ser feliz não é ter uma vida perfeita, mas usar as lágrimas para irrigar a tolerância.

Usar as perdas para refinar a paciência. Usar as falhas para lapidar o prazer. Usar os obstáculos para abrir as janelas da inteligência. Jamais desista de si mesmo. Jamais desista das pessoas que você ama. Jamais desista de ser feliz, pois a vida é um espetáculo imperdível, ainda que se apresentem dezenas de fatores a demonstrarem o contrário. Pedras no caminho? Guardo todas...Um dia vou construir um castelo!"

Fernando Pessoa

RESUMO

Introdução: a pandemia de SARS-CoV-2 teve início na China no final de 2019 e em pouco tempo se tornou a principal pauta da saúde global. Muitos estudos foram desenvolvidos para que fosse possível entender a dinâmica dessa nova doença e demonstraram que a infecção por COVID-19 pode ocasionar lesões diretas e indiretas ao músculo cardíaco, tornando a investigação e esclarecimento desse tema em um item fundamental. O ecocardiograma bidimensional e de **strain** são exames úteis para análise de aspectos funcionais do miocárdio em pacientes hospitalizados por COVID-19. **Objetivo:** verificar o papel da ecocardiografia de **strain** na identificação de comprometimento do coração em casos clínicos moderados e graves de COVID-19. **Método:** A ecocardiografia bidimensional e de **strain** foi realizada 3 meses após a alta hospitalar em pacientes com diagnóstico de COVID-19 que evoluíram com formas clínicas moderada ou grave e foram tratados em um hospital público de Minas Gerais/Brasil no período de março a agosto de 2021. Foram identificados, inicialmente, 123 pacientes. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 89 pacientes. Para caracterizar melhor a evolução clínica, também identificaram-se aqueles que tinham dosado o D-dímero da fibrina na fase aguda da doença. Permaneceram na amostra 72 pacientes dos quais 36 tinham evoluído inicialmente com elevação do D-dímero. Destes, 42 compareceram para a realização do ecocardiograma transtorácico e de **strain**, sendo 23 do grupo com este biomarcador elevado. Também foram analisados os dados epidemiológicos e clínicos. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de 38,9 anos, com predomínio do sexo masculino. A ecocardiografia bidimensional mostrou funções sistólica e diastólica dos ventrículos esquerdo e direito normais. O **strain** 4C estava alterado em 17 pacientes (40,4%), o 2C em 16 (24,7%) e o 3C em 15 (35,7%). O **strain** global estava alterado em 20 (47,6%) pacientes. As variáveis peso, sexo e presença de comorbidades apresentaram relação significativa com as alterações identificadas no **strain**. **Conclusão:** A ecocardiografia de **strain** é útil na avaliação cardiológica aos três meses após a alta hospitalar por COVID-19, pois permite identificar comprometimento do miocárdio que não é identificado na ecocardiografia convencional.

Palavras-chave: COVID-19, Ecocardiografia, **strain**.

ABSTRACT

Introduction: The SARS-COV-2 pandemic started in China at the end of 2019 and in a short time it became the main agenda of global health. Many studies have been developed to make it possible to understand the dynamics of this new disease and have shown that COVID-19 infection can cause direct and indirect damage to the heart muscle, making the investigation and clarification of this topic a fundamental item. Two-dimensional and **strain** echocardiography are useful tests for analyzing functional aspects of the myocardium in patients hospitalized for COVID-19. **Objective:** to verify the role of **strain** echocardiography in the identification of heart involvement in moderate and severe clinical cases of COVID-19. **Method:** Two-dimensional and **strain** echocardiography was performed 3 months after hospital discharge in patients diagnosed with COVID-19 who evolved with moderate or severe clinical forms and were treated in a public hospital in Minas Gerais/Brazil from March to August 2021. Initially, 123 patients were identified. After applying the inclusion and exclusion criteria, 89 patients were selected. To better characterize the clinical course, we also identified those who had measured fibrin D-dimer in the acute phase of the disease. A total of 72 patients remained in the sample, of which 36 had initially evolved with D-dimer elevation. Of these, 42 attended for the transthoracic and **strain** echocardiogram, being 23 from the group with this elevated biomarker. Epidemiological and clinical data were also analyzed. **Results:** The mean age of the patients was 38.9 years, with a predominance of males. Two-dimensional echocardiography showed normal left and right ventricular systolic and diastolic functions. The 4C **strain** was altered in 17 patients (40%), the 2C in 16 (24.7%) and the 3C in 15 (35.7%). The global **strain** was altered in 20 (47.6%) patients. The variables weight, sex and presence of comorbidities showed a significant relationship with the changes identified in the **strain**. **Conclusion:** **Strain** echocardiography is useful in the cardiological evaluation at three months after hospital discharge due to COVID-19 as it allows the identification of myocardial impairment that is not identified on conventional echocardiography.

Keywords: COVID-19, Echocardiography, **strain**.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo 1: Use of strain echocardiography in the identification of heart involvement in moderate and severe clinical cases of COVID-19

Image 1: Flowchart of patient selection and data collection

LISTA DE TABELAS

Artigo 1: Use of strain echocardiography in the identification of heart involvement in moderate and severe clinical cases of COVID-19

Table 1: Description of the study data

Table 2: Description of the study data

Table 3: Results of the comparative analysis of variables

Artigo 2: Análise comparativa por ecocardiografia de strain de lesão miocárdica em quadros leves, moderados e graves de COVID-19

Tabela 1: Comparação de variáveis clínicas e epidemiológicas dos grupos de Uberlândia e Recife analisados no estudo

Tabela 2: Análise da ecocardiografia de strain, de acordo com valores encontrados por grupo

Tabela 3: Comparação de variáveis da ecocardiografia de strain dos casos leves e moderados a grave

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2 – Angiotensina 2
AD – Átrio direito
AE – Átrio esquerdo
CD3+ – Cluster de diferenciação 3
CD4+ – Cluster de diferenciação 4
CD45RO+ – Linfócitos T de memória, subconjunto de linfócitos B, monócitos e macrófagos
COVID-19 – Coronavirus Disease 2019
ECG – Eletrocardiograma
EP – Embolia pulmonar
ETT – Ecocardiograma transtorácico
ETT – Ecocardiograma Transtorácico
FAC – Variação fracional de área do ventrículo direito
FE do VE (Teicholz) – fração de ejeção do ventrículo esquerdo
G-CSF - Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos
GM-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos de Granulócitos
HC-UFU – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
IL-10 – Interleucina 10
IL-1 β – Interleucina 1 Beta
IL-2 – Interleucina 2
IL-6 – Interleucina 6
IL-7 – Interleucina 7
IL-8 – Interleucina 8
IP10 – Proteína Induzível por Interferon-10
MCP1 – Proteína Quimiotática de Monócitos 1
MERS-CoV – Síndrome Respiratória do Oriente Médio-Coronavírus
OMS – Organização Mundial de Saúde
RMC – Ressonância Magnética Cardiovascular
RT-PCR – Reação da Transcriptase Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase
SARA – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

SARS-COV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

T CD8 – Linfócitos T Citolíticas

TAPSE – excursão sistólica do plano do anel tricúspide

TVP – Trombose venosa profunda

UTI – Unidades de Terapia Intensiva

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 COVID-19	18
2.1.1. Epidemiologia e Fisiopatologia	20
2.2. Fisiopatologia da Lesão Miocárdica	21
2.3. Exames utilizados na Análise da Injúria Miocárdica	23
2.4. Ecocardiografia de strain	24
3. OBJETIVOS	25
3.1. Objetivo Geral	25
3.2. Objetivo Específico	25
4. RESULTADOS	26
Artigo 1	27
Artigo 2	58
IMPORTÂNCIA E LIMITAÇÕES DO ESTUDO	71
CONCLUSÕES	72
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICES	
APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	
APÊNDICE B - Instrumento de coleta de dados	
ANEXOS	
ANEXO A - Comprovante de aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	

1. INTRODUÇÃO

A pandemia de SARS-CoV-2 teve início na China no final de 2019. Os primeiros relatos da infecção são da província de Hubei. Rapidamente, essa nova modalidade viral da família Coronavírus se espalhou por várias regiões do mundo (VELEVAN; MEYER, 2020). O aumento na disseminação gerou uma série de replicações do vírus, que causaram inúmeras mutações no material genético viral. Dessa forma, proporcionou-se o surgimento de muitas variantes, algumas delas inofensivas, porém outras com grande potencial patogênico (FREITAS; GIOVANETTI; ALCANTARA, 2021).

O vírus chegou ao Brasil e na América Latina, oficialmente, em 25 de fevereiro de 2020, quando um homem de 61 anos residente na cidade de São Paulo, que viajou para a Lombardia, Itália, local que apresentava um número significativo de casos naquele período, teve a confirmação diagnóstica pela técnica de RT-PCR. (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020). Dados recentes indicam que o Brasil apresentava em 16 de junho de 2021 cerca de 17.533.221 casos notificados e 490.696 óbitos confirmados (JOHNS HOPKINS, 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus de envelope que brota do retículo endoplasmático das células eucarióticas. O envelope viral é revestido por proteínas de pico (S), de envelope (E) e de membrana (M). A proteína S é muito importante, pois além de dar o aspecto em forma de coroa que nomeia o vírus, também é responsável pela ligação ao receptor da célula alvo e consequente entrada viral na célula do hospedeiro. Ademais, a proteína S apresenta um grande potencial de virulência, já que seu domínio S1 é responsável por se ligar ao domínio peptidase da enzima conversora de angiotensina, portanto, forma-se uma predição da infecção viral por células epiteliais das vias aéreas e endoteliais vasculares. A proteína S possui um domínio S2 que é considerado um possível alvo de terapias antivirais (CEVIK, 2020).

Muitos dos indivíduos que são infectados pelo SARS-CoV-2 apresentam quadros assintomáticos ou oligossintomáticos. Dos pacientes infectados que foram clinicamente confirmados, cerca de 15 % evoluirão com necessidade de internação e aproximadamente 6 % evoluirão para o óbito. Apesar desses números parecerem um retrato da realidade eles podem se modificar bastante, quando analisamos

populações de localidades distintas, sexo, diferentes faixas etárias distintas e portadores de morbidades (POLETTI et al., 2020; NAKAMICHI et al., 2021).

Na infecção sintomática o quadro pode variar entre as formas leve, moderada e grave da doença. Na doença leve incluem-se pacientes com infecção viral do trato respiratório superior e que normalmente não apresentam complicações, a apresentação inclui sintomas inespecíficos, como febre, tosse, dor de garganta, congestão nasal, mal-estar, cefaleia, mialgias ou mal-estar. Na doença moderada, incluem-se pacientes com pneumonia, porém sem sinais de pneumonia grave. Na doença grave pode ocorrer pneumonia grave e síndrome da angústia respiratória (VELASCO, 2019).

A taxa de letalidade pela infecção chega a ter uma diferença de 4,6 % quando analisamos populações de diferentes locais dos Estados Unidos. Pacientes com idade menor que 70 anos tendem a apresentar uma taxa de internação e letalidade menor da doença, quando comparados com pacientes com idade acima. Outra diferença está no sexo do paciente, homens apresentam uma letalidade 1,8 vezes maior quando comparados com mulheres. Portadores de comorbidades cardiovasculares apresentam risco 5,6 por cento maior de letalidade quando comparados com indivíduos saudáveis, porém essa informação foi apontada com controversa no estudo. Por fim, constatou-se que o risco de mortalidade durante a segunda fase da pandemia de SARS-CoV-2 foi cerca de 62 por cento menor quando comparada a primeira fase (POLETTI et al., 2020; NAKAMICHI et al., 2021).

Ademais, com cerca de 36 meses de evolução da pandemia muitos estudos surgiram elencando possíveis consequências da infecção por SARS-CoV-2, entre elas alguns estudos destacam as apresentações cardiovasculares e respiratórias nos pacientes que necessitam de hospitalização. As possíveis causas de dano ao miocárdio em pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2 incluem: miocardite por ação viral, hipoxemia, cardiomiopatia por estresse, *cor pulmonale*, isquemia por disfunção da microcirculação, doença arterial coronariana epicárdica e estado hiperinflamatório (NASCIMENTO et al., 2021; CROFT et al., 2021).

Uma maneira de perceber a injúria miocárdica dos pacientes hospitalizados com COVID-19 é por meio do uso da troponina T ultrasensível, já que seu uso em situações de IAM (infarto agudo no miocárdio) é muito difundido na prática médica. A troponina consiste em um complexo proteico responsável pela contração das fibras

do músculo estriado esquelético e do miocárdio. É composta três unidades: troponina C, troponina T e troponina I. Apesar de as troponinas C, T e I serem codificadas pelo músculo esquelético e miocárdico, é possível distinguir imunologicamente a origem exata das troponinas T e I. A maior parte da troponina T cardíaca está nos miofilamentos e cerca de 10 % encontra-se livre no citoplasma e com o estresse celular miocárdico e consequente rotura dos miócitos os valores no sangue periférico dessa variável tendem a aumentar em até 4 horas e permanecerem em algum nível de elevação por até 14 dias. Testes com capacidade alta de detecção da troponina T foram desenvolvidos e isso possibilitou uma análise muito sensível de processos que causam injúria ao miocárdio (XU et al., 2013; NASCIMENTO et al., 2021).

Os níveis de D-dímeros são elevados no plasma na presença de trombose aguda devido a ativação simultânea da coagulação e da fibrinólise. O valor preditivo negativo dos testes de D-dímeros é elevado e o nível normal de D-dímeros torna improvável a embolia pulmonar (EP) aguda ou a trombose venosa profunda (TVP). Por outro lado, o valor preditivo positivo dos níveis elevados de D-dímeros é baixo e os testes de D-dímeros não são úteis para a confirmação de EP. A especificidade dos D-dímeros na suspeita de EP diminui progressivamente com a idade para quase 10% nos doentes > 80 anos de idade. Esse marcador, pode ser utilizado nas suspeitas de EP, que podem estar presentes nos casos de Covid-19 (KONSTANTINIDES et al., 2020).

Outra modalidade de análise do miocárdio com grande potencial na qualificação funcional do miocárdio de pacientes que foram hospitalizados e tiveram diagnóstico de COVID-19 é o Ecocardiograma. Consiste em um exame, não invasivo e que pode ser realizado a beira leito, que utiliza ondas de ultrassom geradas por um transdutor que contém um cristal piezoelétrico. Por meio da velocidade das ondas nos diferentes tecidos e, também, pelo processamento realizado por um equipamento se geram imagens capazes de demonstrar anatomicamente o coração, válvulas cardíacas, grandes vasos e estruturas anômalas dessa região. Esse exame pode analisar morfologia, funcionalidade e o fluxo sanguíneo no coração por meio da função Doppler (MATHIAS Jr, 2009). Dentro desse contexto, há estudos que apontam uma significância na realização desse exame em pacientes que estão internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (LONCARIC et al., 2021).

Uma modalidade aprimorada desse exame é a ecocardiografia de **strain**, que pode ter um valor maior na análise das injúrias do miocárdio em pacientes com COVID-19. Essa técnica envolve a análise do miocárdio na ecocardiografia por segmentos e com medição da deformidade miocárdica, ou seja, sua tensão. Em determinadas doenças e acometimentos do miocárdio essa deformação tende a se modificar. A análise pela de técnica de **strain** já é muito útil na cardiotoxicidade induzida por quimioterapia (HORTEGAL; ABENSUR, 2017). Com mais estudos pode ter grande potencial na injúria miocárdica induzida pela infecção por SARS-CoV-2. Outro exame de imagem colocado como ferramenta útil na análise de pacientes com comprometimento do miocárdio, advindo da COVID-19, é a ressonância magnética (COELHO-FILHO; PINTO; VIEIRA, 2020). Um estudo realizado utilizando esse método de imagem com 100 pacientes demonstrou que após a infecção sintomática por COVID-19: 78% dos pacientes apresentava padrões de imagem compatíveis com envolvimento miocárdico decorrente da infecção e 60% apresentavam inflamação do miocárdio ainda em curso que era independente das condições prévias (PUNTMANN, 2020).

A biópsia miocárdica também foi elencada na literatura como uma forma de analisar a lesão do miócito por ação direta do vírus. A análise de biópsias de 104 pacientes com suspeita de miocardite e insuficiência cardíaca que não puderam ser explicadas, em um Hospital de Berlim, conclui-se que os genomas do SARS-CoV-2 foram detectados por técnica de reação em cadeia da polimerase em 5 pacientes. Além disso, percebeu-se na análise histopatológica a presença de processo inflamatório, gerando pequena obliteração e dano arterial (ESCHER et al., 2020).

Em suma, a análise de parâmetros objetivos que indiquem lesão miocárdica em pacientes infectados por SARS-CoV-2 e que necessitaram de hospitalização é fundamental para definir se há uma sequela evidente após a alta médica desses pacientes. A análise de troponina T ultrasensível e a eliminação de fatores de confusão dessa análise é essencial para definir quais pacientes apresentaram lesão miocárdica decorrente da internação e complicações ocasionadas pela doença. Ademais, como forma de rastreio, a análise aprofundada pela técnica de Ecocardiografia de **strain** torna-se importante, posto que se os achados de disfunção segmentar do miocárdio forem relevantes, esse exame deverá se tornar um método auxiliar na avaliação daqueles pacientes em que foi elaborada a suspeita clínica de

injúria miocárdica durante a internação. Com isso, pretende-se fazer um rastreio preventivo, para alterar um possível desfecho danoso no futuro.

Este estudo tem como hipótese que pacientes com acometimento moderado a grave da infecção por SARS-CoV-2 podem apresentar dano segmentar do miocárdio, após três meses da COVID-19, na análise por ecocardiografia de *strain*.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. COVID-19

O surto de COVID-19, iniciado no final de 2019 na China, configurou uma emergência a nível mundial, uma vez que sua rápida propagação, mutações e virulência causaram mortalidade e graves interrupções na vida de grande parte da população mundial. A doença ficou conhecida no começo de 2020, quando houve divulgação em massa de um novo vírus causando a síndrome da angústia respiratória e (SARA) e pneumonia, em especial, nas populações mais idosas e portadoras de comorbidades prévias (HUANG et al., 2020). As falências no sistema de saúde de alguns países, como o da Itália, na Europa, preocuparam as autoridades em saúde por todo o mundo (CORRÊA FILHO; SEGALL-CORRÊA, 2020)

O SARS-CoV-2, o vírus causador da COVID-19, é um beta-coronavírus de RNA de fita simples e envelopado (ZHOU et al., 2020). A investigação do genoma do vírus provou que ele tem 96,2% de compatibilidade a outro CoV RaTG13 de morcego (ZHOU et al., 2020). No entanto, investigações posteriores sugeriram que, um animal asiático denominado pangolim, foi contrabandeado em grande escala da Malásia para a China, juntamente com outros possíveis hospedeiros intermediários, como tartarugas ou cobras, que poderiam ser a origem direta do vírus em vez de um morcego (LAN et al., 2020).

Além disso, os genes codificadores de proteínas do SARS-CoV-2 foram considerados semelhantes aos dos codificadores SARS-CoV e MERS-CoV. O vírus SARS-CoV-2 emprega o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para entrada celular, semelhante ao mecanismo encontrado no SARS-CoV (GUO et al., 2020).

A preocupação inicial foi potencializada devido ao desconhecimento por parte das autoridades de saúde sobre o mecanismo de transmissão da doença e os mecanismos envolvidos em sua patogênese. Estudos divulgados durante o ano de 2020 demonstraram que o mecanismo de transmissão do vírus se dava principalmente por poder se espalhar tanto por meios diretos, como gotículas e transmissão entre pessoas, quanto por contato indireto, como objetos contaminados e contágio aéreo (LIU et al., 2020).

Evidenciou-se, também, que o vírus promovia uma mudança no padrão de resposta imune do hospedeiro, causando linfopenia em especial nos pacientes com as formas mais graves da doença, ou seja, os que apresentavam pneumonia grave ou SARA. Dessa forma, a diminuição do número de linfócitos foi associada a pior desfecho da doença. Estudos posteriores confirmaram essa teoria e demonstraram uma diminuição significativa na contagem de células T, especialmente células T CD8⁺ em casos graves em comparação com casos leves. Relataram que a porcentagem de células T auxiliares de memória (CD3⁺; CD4⁺; CD45RO⁺) também está diminuída em casos graves em comparação com casos não graves (YANG et al., 2020).

O aumento na produção de citocinas foi outra característica marcante evidenciada ao longo da disseminação da doença. Os casos de COVID-19, em especial os mais graves exibiram um padrão de resposta com um intenso aumento no número de citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos (GM-CSF), proteína induzível por interferon-10 (IP10), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP1), proteína de inflamação de macrófagos-1 α , IFN- γ e TNF- α , 2, 3, 12, 15 representando uma “tempestade de citocinas”. Em particular, IL-1 β , IL-6 e IL-10 são as três citocinas mais elevadas em casos graves (YANG et al., 2020).

Em pacientes acometimento leve da doença, os níveis de citocinas, incluindo IL-1 β , IL-1RA, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IFN- γ , TNF- α , G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP, também, estavam aumentados no sangue 2, 12, 22, porém em níveis significativamente menores do que em pacientes com quadros graves da doença (HUANG et al., 2020)

Outro aspecto imunológico importante no mecanismo de patogênese da doença é o aumento exponencial dos níveis de imunoglobulinas, que foram apontadas

como biomarcadores de relevância para o diagnóstico e marcadores de progressão da doença. A detecção de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 (IgM e IgG) combinados com ensaios de replicação de ácidos nucleicos pela técnica de qPCR forneceram a base do diagnóstico de COVID-19 (YANG et al., 2020).

Encontrou-se, também, que uma resposta de IgG aumentada está intimamente associada à gravidade da doença, indicando um marcador complementar de uso fácil para discriminar os casos com potencial de gravidade (ZHANG et al., 2020). Ademias, cerca de 40 % dos pacientes têm a presença de anticorpos nos primeiros 7 dias da doença e, após 15 dias do início da doença a presença de anticorpos nos infectados aumenta para 100%. Um título mais alto de anticorpos totais foi associado independentemente a um pior resultado clínico de pacientes com COVID-19 (DIAO et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

2.1.1. Epidemiologia e Fisiopatologia

Globalmente, até maio de 2022 havia mais de 500 milhões de casos confirmados de COVID-19 incluindo mais de 6 milhões de mortes segundo dados da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2021), sendo a Europa, seguida pelas Américas as regiões com maiores notificações desde o início da pandemia. O Brasil é o terceiro país do mundo com mais casos confirmados, com cerca de 30,5 milhões de notificações, sendo o segundo país nas Américas com maior número de notificações semanais com mais de 90 mil novos casos, atrás apenas dos Estados Unidos da América (WHO, 2021). Assim, nota-se que o número de pessoas infectadas com COVID-19 no Brasil e no mundo segue crescendo apesar de mais de 85% da população estar completamente vacinada (BRASIL, 2021). Isso se deve ao alto nível de contágio do vírus e à sua elevada taxa de mutação, o que contribui para a reinfeção ainda que as vacinas protejam contra diversas variantes do vírus (JIA; GONG, 2021).

Tal fato é preocupante quando se leva em conta os mecanismos fisiopatológicos da doença a qual compromete diversos órgãos e sistemas, em especial o sistema respiratório uma vez que estudos sugerem que o pulmão é o órgão de tropismo primário do SARS-CoV-2, podendo provocar pneumonia grave ou obstruções (HARRISON et al., 2020). Isso se deve à capacidade do SARS-CoV-2 de infectar o trato respiratório superior como a nasofaringe e orofaringe devido à sua

afinidade pelos receptores de entrada presentes no tecido epitelial desses órgãos (HARRISON et al., 2020).

O acometimento cardíaco de pacientes em estado crítico por COVID-19 não é incomum e abrange uma grande variedade de apresentações como arritmias, cardiomiopatias e injúria miocárdica. A incidência de injúria miocárdica em pacientes hospitalizados varia entre 7% e 28% e algumas fontes sugerem correlação com piores desfechos clínicos (NASCIMENTO et al., 2021).

Após ser inalado, o vírus atravessa as vias aéreas inferiores onde infecta células epiteliais das vias aéreas alveolares e células endoteliais vasculares, sendo então detectado pelo sistema imunológico inato e receptores semelhantes a Toll que sinalizam a produção de interferons e mediadores pró-inflamatórios que ampliam o dano tecidual e promovem vasodilatação, permitindo o recrutamento de macrófagos e neutrófilos (CHEN et al., 2021; HARRISON et al., 2020; LIAO et al., 2020). Dessa forma, a função de barreira fica comprometida e há vazamento vascular, o que promove a endotelite e o edema pulmonar, desfavorecendo as trocas gasosas, o que torna o ambiente hipóxico, levando à insuficiência respiratória (CHEN et al., 2021; HARRISON et al., 2020; LIAO et al., 2020).

Além disso, esse estado de hiperinflamação do pulmão induz a transcrição de mais macrófagos e neutrófilos, fato este que perpetua o dano tecidual levando a dano pulmonar irreversível. Ademais, esses mediadores pró-inflamatórios podem elevar a proteína C reativa, contribuindo para a lesão aos pulmões ao induzir a elevação de interleucina-6, citocina pró-inflamatória (HARRISON et al., 2020).

Entre a variedade de doenças infecciosas que podem causar miocardite, as infecções virais são as mais comuns. Os vírus cardiotróficos mais prevalentes são adenovírus, enterovirus, parvovirus-B19, herpes simples, vírus da hepatite C (HCV), Citomegalovírus (CMV), e Epstein-Barr (EBV) e mais recentemente o SARS-CoV-2. A miocardite viral pode ser dividida em fase aguda, subaguda e crônica. A fase aguda caracteriza-se pela presença de viremia. Ocorre perda de miócitos por necrose graças a ação direta do vírus, efeitos citotóxicos de mediadores inflamatórios e produtos do estresse oxidativo associado a disfunção endotelial e isquemia. A fase subaguda inicia-se, em geral, a partir do quarto dia da inoculação e estende-se até o 14º dia. A terceira fase inicia-se no 15º dia e segue até o 90º dia após a inoculação viral, e caracteriza-se pela deposição intensa de colágeno no interstício miocárdico com

fibrose miocárdica evoluindo para dilatação, disfunção e insuficiência cardíaca. O diagnóstico da miocardite se faz inicialmente através da suspeita clínica, juntamente com métodos diagnósticos não invasivos como ECG, ecocardiograma bidimensional e de **strain**, cintilografia com 67-Gálio ou ressonância magnética do coração, porém a confirmação diagnóstica só é possível através da análise histológica obtida pela biópsia endomiocárdica do ventrículo direito. São descritos casos de miocardite relacionada à Covid-19, inclusive a forma de miocardite fulminante, de rápida evolução e disfunção ventricular importante. Alterações eletrocardiográficas e elevação de troponina estavam presentes nesses pacientes (HUANG, C. et al., 2020)

2.2. Fisiopatologia da Lesão Miocárdica

As infecções pelo SARS-CoV2 podem evoluir desde uma forma assintomática até quadro clínicos com envolvimento não só do trato respiratório, mas também do sistema cardiovascular (BANSAL, 2020). No entanto, os relatos de acometimento cardiovascular não estão restritos a essa pandemia de coronavírus, já em 2009, Oudit et al. (2009) sugeriram a correlação entre dano ao miocárdio e uma subfamília de SARS-CoV.

Nesses relatos anteriores de infecções por SARS-CoV, os pacientes desenvolveram principalmente disfunção sistólica e diastólica, insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita relacionadas à lesão miocárdica. Estudos referentes ao SARS-CoV-2 evidenciaram algumas das principais manifestações das lesões no miocárdio após a infecção pelo vírus como: lesão cardíaca aguda, evento coronário agudo, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca e arritmias (BABAPOOR-FARROKHRAN et al., 2020; BANSAL, 2020).

Estudo realizado com pacientes portadores de COVID-19 internados em hospitais do Sistema de Saúde Mount Sinai na cidade de Nova York, no ano de 2020, demonstraram que aproximadamente 20-30% dos pacientes hospitalizados tiveram evidências de lesão cardíaca, detectados pelos níveis elevados de troponinas de alta sensibilidade (LALA et al., 2020).

O desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio pelo miocárdio que é acarretado pela COVID-19, podem provocar infarto do miocárdio, bem como, isquemia decorrente de trombos microvasculares e níveis tóxicos de citocinas (MOSCAVITCH; VIEIRA; LIBBY, 2021), e observa-se também que arritmias e insuficiência cardíaca

aguda, são complicações cardíacas comuns entre pacientes hospitalizados com COVID-19 (HARTMANN et al., 2021).

Autópsias realizadas em tecido miocárdico pós-morte, de pacientes que morreram de COVID-19, apresentaram edema intersticial miocárdico, acúmulo de mastócitos e aumento dos indicadores de inflamação, apoptose e fibrose e durante o período de internação na Unidade de Terapia Intensiva, a avaliação laboratorial mostrou altos níveis de D-dímero e troponina em todos os pacientes com COVID-19 (HARTMANN et al., 2021).

De acordo com Basu-Ray e colaboradores (2022) a interação do SARS-CoV-2 com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), ocasionando a lesão aguda do coração e células endoteliais, e na maioria dos casos, o dano miocárdico parece ser causado pelo aumento da demanda cardiometabólica associada à infecção sistêmica e à hipóxia contínua causada por pneumonia grave ou síndrome do desconforto respiratório agudo.

Compreende-se que a lesão miocárdica, definida como um nível elevado de troponina, é evidente em pacientes hospitalizados com COVID-19, e inclui também a cardiomiopatia de estresse, lesão hipóxica, lesão isquêmica, doença sistêmica e síndrome da resposta inflamatória, todavia, apesar de ser uma minoria de casos, têm-se pacientes com níveis elevados de troponina que apresentam sintomas e sinais sugestivos de síndrome coronariana aguda.

2.3. Exames Utilizados na Análise da Injúria Miocárdica

Conforme consenso da European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) e World Health Federation Expert (WHFE), existem várias maneiras para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, que pode ser por meio de biomarcadores cardíacos, de preferência troponina cardíaca, exames de imagem por meio do eletrocardiograma (ECG), Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC), ecocardiografia transtorácica (ETT) e também a angiografia coronária (ATC) (STOGIANNOS et al., 2020; HAN et al., 2020; GARG et al., 2021; BASIT; HUECKER, 2022).

O eletrocardiograma (ECG), é uma ferramenta não invasiva, considerado um exame diagnóstico simples, que pode ser realizado à beira do leito e que possui alto valor prognóstico, sendo empregado para avaliar o envolvimento cardiovascular inicial

em pacientes portadores de COVID-19, bem como, auxilia no diagnóstico precoce e no gerenciamento de lesões cardíacas (KALIYAPERUMAL et al., 2022).

O American College of Cardiology, a European Society of Cardiology e a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance têm consenso em definir que a RMC se trata de uma ferramenta de diagnóstico potencialmente valiosa a ser realizado em pacientes com COVID-19 que apresentam lesão miocárdica e evidência de disfunção cardíaca (ESC, 2022; SRMC, 2022).

A RMC é o padrão de referência para a avaliação da estrutura e função do miocárdio e é um exame que tem a capacidade de sondar a composição do tecido miocárdico (RUDSKI et al., 2020). Além da utilização da técnica do realce tardio para avaliação da fibrose de substituição, a RMC permite a investigação do edema miocárdico através das técnicas de imagem ponderadas. O grande valor da RMC, na avaliação de pacientes com suspeita de miocardite, como pode ocorrer nos pacientes infectados por Covid-19, consiste em sua capacidade de proporcionar adequada caracterização tecidual, identificando tanto a lesão inflamatória nas fases aguda e subaguda, quanto as lesões cicatriciais da fase crônica (SARA L, Szarf G et al., 2014).

Estudo realizado com pacientes em recuperação da COVID-19 utilizou a RMC avançada para a constatação da prevalência de evidências de edema miocárdico e fibrose nestes pacientes (PUNTMANN et al., 2020), e também um estudo multicêntrico utilizou a RMC para acompanhar as lesões miocárdicas dos pacientes durante a recuperação após COVID-19 e demonstrou anormalidades na RMC de 50% dos pacientes avaliados. (KOTECHA et al., 2021).

O exame de ecocardiograma transtorácico (ETT) tem sido amplamente utilizado em pacientes hospitalizados com COVID-19 para elucidar a etiologia do dano miocárdico e tem como principais características uma ampla disponibilidade, custo-benefício e abordagem não invasiva, sendo considerado como exame de imagem de primeira linha para avaliar a estrutura e a função do coração (HARKNESS et al., 2020).

No entanto, havendo inexistência de doença coronária epicárdica obstrutiva, porém com sinais de lesão miocárdica, detectada por meio da troponina positiva, as equipes médicas têm utilizado dados obtidos de marcadores clínicos e exames de imagem de lesão miocárdica para o diagnóstico de miocardite como causa subjacente (MOSCAVITCH; VIEIRA; LIBBY, 2021).

2.4. Ecocardiografia de Strain

A base da ecocardiografia de diagnóstico por imagem cardíaca, continua sendo a ecocardiografia transtorácica (ETT), uma modalidade de imagem útil que é recomendada para pacientes com COVID-19. Tanto a função sistólica ventricular direita (VD) como a função sistólica ventricular esquerda (VE) e a função diastólica podem ser avaliadas. Alguns trabalhos referem que a disfunção do VD é mais comum em doentes com deterioração clínica (Li Y et al., 2020 e Argulian E et al., 2020).

A ecocardiografia de **strain**, que se baseia na medição da tensão miocárdica, pode avaliar alterações insipientes no ventrículo esquerdo (VE) e ventrículo direito (VD). Desempenha assim, uma modalidade ecocardiográfica capaz de determinar possíveis alterações miocárdicas, que contribuirão para o diagnóstico e prognóstico em várias doenças cardíacas e fornece uma quantificação objetiva da deformação miocárdica biventricular. Essas alterações encontradas, podem ser importantes preditores de mortalidade (KRISHNAMOORTHY et al., 2021).

A tensão miocárdica avaliada por ecocardiografia de **strain** é um marcador sensível de disfunção cardíaca, com valor prognóstico de longo prazo em muitas condições cardíacas, especialmente em doenças arteriais coronárias ateroscleróticas. Estudos anteriores demonstraram uma redução da tensão longitudinal global do ventrículo esquerdo, em pacientes com miocardite viral comprovada por RNM e FE do VE normal. A COVID-19 pode alterar tanto o **strain** longitudinal do VE e VD (ELISA GHERBESI, et al., 2022).

Em trabalho científico do Hospital Israelita Albert Einstein, estudou-se com ecocardiografia completa 154 pacientes com Covid-19 internados. A intenção da investigação foi analisar a correlação entre os achados ecocardiográficos, biomarcadores, eventos intra-hospitalares (mortalidade, infarto do miocárdio, eventos tromboembólicos, insuficiência respiratória, a necessidade de intubação e de ventilação mecânica e insuficiência renal). Observou-se ecocardiograma normal em 54% dos casos, decréscimo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 16% dos casos, anormalidades na deformação ventricular (**strain** longitudinal global bidimensional) em 18% dos casos, dilatação ou disfunção sistólica do ventrículo direito em 16% (COELHO-FILHO et al., 2020).

Um estudo forneceu provas de elevada prevalência de disfunção miocárdica, numa grande população de doentes com COVID-19. A análise da deformação

miocárdica pelo **strain** longitudinal detectou uma ampla gama de anomalias cardíacas em doentes com COVID-19. Pode-se inferir, que tais alterações miocárdicas podem ter ocorrido por miocardites, tempestades inflamatórias e hipoxemia em doentes com COVID-19 (LI et al., 2021).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Verificar qual é o papel da ecocardiografia de **strain** na identificação de comprometimento do coração em formas clínicas moderadas e graves de COVID-19, após três meses da alta hospitalar.

Comparar as diferentes formas clínicas da COVID-19, como forma de embasar o rastreio preventivo, através da ecocardiografia bidimensional transtorácica e com **strain**, para identificação precoce de possíveis disfunções miocárdicas, após alta hospitalar.

3.2. Objetivo secundário

- Realizar pesquisa bibliográfica referente ao acometimento miocárdico decorrente da COVID-19.

- Descrever os achados da ecocardiografia de **strain** realizada após alta hospitalar em pacientes com quadro leve, moderado ou grave de COVID-19.

- Comparação entre dados epidemiológicos, clínicos e marcador dímero D, de pacientes internados com quadro moderado ou grave de COVID-19, em hospital de nível terciário, com achados de ecocardiografia transtorácica bidimensional e de **strain**, após alta hospitalar.

- Propor a ecocardiografia com **strain**, como aliada na avaliação de lesão miocárdica precoce, decorrentes da COVID-19, sobretudo nos casos graves ou moderados.

- Dessa forma, foram feitos dois artigos científicos (anexos), a partir dessa tese de doutorado, para alcançar os objetivos propostos no presente estudo.

4. RESULTADOS

ARTIGO 1

Artigo intitulado: “USE OF STRAIN ECHOCARDIOGRAPHY IN THE IDENTIFICATION OF HEART INVOLVEMENT IN MODERATE AND SEVERE CLINICAL CASES OF COVID-19”

Submetido na Revista Portuguesa de Cardiologia

Data: 21/01/2023

ARTIGO 2

Artigo intitulado: “STRAIN ECHOCARDIOGRAPHY AFTER COVID-19: COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL FORMS”

Submetido na Revista da Associação Médica Brasileira

Data: 23/01/2023

Revista Portuguesa de Cardiologia

USE OF STRAIN ECHOCARDIOGRAPHY IN THE IDENTIFICATION OF HEART INVOLVEMENT IN MODERATE AND SEVERE CLINICAL CASES OF COVID-19.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original article
Keywords:	COVID-19; Echocardiography; Strain
Corresponding Author:	Almir Fernando Loureiro BRAZIL
First Author:	Almir Fernando Loureiro
Order of Authors:	Almir Fernando Loureiro Willian Vargas Tenório da Costa Guilherme Silva de Mendonça Fabiane Mian de Souza Rogério de Melo Costa Pinto Jose Maria Del Castillo Elmiro Santos Resende
Abstract:	<p>Introduction</p> <p>the SARS-COV-2 pandemic started in China in late 2019 and in a short time has become a major global health agenda. Many studies have been developed in order to understand the dynamics of this new disease and have shown that COVID-19 infection can cause direct and indirect injuries to the heart muscle, making the investigation and clarification of this issue a key item. Two-dimensional and Strain echocardiography are useful exams for analyzing functional aspects of the myocardium in patients hospitalized for COVID-19.</p> <p>Objective</p> <p>to verify the role of strain echocardiography in identifying heart involvement in moderate and severe clinical cases of COVID-19.</p> <p>Method</p> <p>two-dimensional and strain echocardiography was performed 3 months after hospital discharge in patients diagnosed with COVID-19 who evolved with moderate or severe clinical forms and were treated in a public hospital in Minas Gerais/Brazil in the period from March to August 2021. Initially, 123 patients were identified. After applying the inclusion and exclusion criteria, 89 patients were selected. To better characterize the clinical evolution, we also identified those who had dosed the fibrin D-dimer in the acute phase of the disease. The sample included 72 patients, of whom 36 had initially evolved with elevated D-dimer. Of these, 42 showed up for strain echocardiography, 23 of them from the group with elevated D-dimer. Epidemiological and clinical data were also analyzed.</p> <p>Results</p> <p>The mean age of the patients was 38.9 years, with a predominance of males. Two-dimensional echocardiography showed normal left and right ventricular systolic and diastolic functions. The 4C strain was altered in 17 patients (40.4%), the 2C strain in 16 (24.7%), and the 3C strain in 15 (35.7%). The global strain was altered in 20 (47.6%) patients. The variables weight, sex and presence of comorbidities were significantly related to the changes identified in the strain.</p>

Conclusion

Strain echocardiography is useful in the cardiologic evaluation at three months after hospital discharge for COVID-19 because it allows identification of myocardial involvement that is not identified on conventional echocardiography.

COVER LETTER AND ESSENTIAL TITLE PAGE INFORMATION

Dear Editor

We present to you our article, entitled "USE OF STRAIN ECHOCARDIOGRAPHY IN THE IDENTIFICATION OF HEART INVOLVEMENT IN MODERATE AND SEVERE CLINICAL CASES OF COVID-19", which is being submitted to this prestigious journal, Revista Portuguesa de Cardiologia.

We would like to inform you that this article is the result of a doctoral research carried out in a clinic hospital of a federal public university in Brazil.

We reiterate that we chose to submit this article to the International Journal of Cardiology because we recognize the relevance of this journal in the academic context and for its reach to the world scientific community.

We emphasize that this article presents results and information that will significantly contribute to researchers and other readers of the Revista Portuguesa de Cardiologia, interested in COVID-19, Eco Strains and cardiac sequelae.

We declare that this article is original and that none of the content of this article has been published or is being considered elsewhere.

We declare this manuscript has been read and approved by all authors. The authors have no conflicts of interest to declare.

This manuscript is being submitted for publication as an Original Article.

• **Title.** Use of Strain Echocardiography in the Identification of Heart Involvement in Moderate and Severe Clinical Cases Of COVID-19.

• **Author names and affiliations.**

Almir Fernando Loureiro Fontes^a, Willian Vargas Tenório da Costa^b, Guilherme Silva de Mendonça^c, Fabiane Mian de Souza^d, Rogério de Melo Costa Pinto^e, Jose Maria Del Castillo^f, Elmiro Santos Resende^g.

^aPhysician. Cardiologist. Master's degree in Health Sciences. PhD student in the Graduate Program in Health Sciences. Medical School. Federal University of Uberlândia. Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. E-mail: alffontes@cardiol.br. ORCID: 0000-0001-6601-1253

^bGraduate student of Medicine. Medical School. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. E-mail: willian19vvc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2404-9883

^cNurse. PhD in Health Sciences. Graduate Program in Health Sciences. School of Medicine. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

^dGraduate student of Medicine. Federal University of Uberlândia. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. E-mail: fabimian03@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4479-213X.

^ePh.D. in Genetics and Plant Breeding. Professor of the Graduate Program in Health Sciences, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. E-mail: rmcpinto@ufu.br. ORCID: 0000-0002-3397-5803.

^fDoctorate in Medicine. School of Echography of Pernambuco. Catholic University of Pernambuco. Recife, Pernambuco, Brazil.

E-mail: ORCID: 0000-0002-6788-7748

^gMD. PhD in Medicine (Cardiology). Professor of the Graduate Program in Health Sciences, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. E-mail: esr_udi@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-6704-4505.

• **Corresponding author.**

Almir Fernando Loureiro Fontes

Physician. Doctoral student in Health Sciences

Graduate Program in Health Sciences

School of Medicine

Federal University of Uberlândia

Av. Pará, 1720 – Campus Umuarama

Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

Telefone: (34) 99976-1774

E-mail: alffontes@cardiol.br

• **Word count. 3.827 words**

Att

Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 21/01/2023

Authors:

Almir Fernando Loureiro Fontes; Willian Vargas Tenório da Costa; Guilherme Silva de Mendonça; Fabiane Mian de Souza; Rogério de Melo Costa Pinto; Jose Maria Del Castillo; Elmiro Santos Resende

USE OF STRAIN ECHOCARDIOGRAPHY IN THE IDENTIFICATION OF HEART INVOLVEMENT IN MODERATE AND SEVERE CLINICAL CASES OF COVID-19.

ABSTRACT:

Introduction: the SARS-COV-2 pandemic started in China in late 2019 and in a short time has become a major global health agenda. Many studies have been developed in order to understand the dynamics of this new disease and have shown that COVID-19 infection can cause direct and indirect injuries to the heart muscle, making the investigation and clarification of this issue a key item. Two-dimensional and Strain echocardiography are useful exams for analyzing functional aspects of the myocardium in patients hospitalized for COVID-19.

Objective: to verify the role of strain echocardiography in identifying heart involvement in moderate and severe clinical cases of COVID-19. **Method:** two-dimensional and strain echocardiography was performed 3 months after hospital discharge in patients diagnosed with COVID-19 who evolved with moderate or severe clinical forms and were treated in a public hospital in Minas Gerais/Brazil in the period from March to August 2021. Initially, 123 patients were identified. After applying the inclusion and exclusion criteria, 89 patients were selected. To better characterize the clinical evolution, we also identified those who had dosed the fibrin D-dimer in the acute phase of the disease. The sample included 72 patients, of whom 36 had initially evolved with elevated D-dimer. Of these, 42 showed up for strain echocardiography, 23 of them from the group with elevated D-dimer. Epidemiological and clinical data were also analyzed. **Results:** The mean age of the patients was 38.9 years, with a predominance of males. Two-dimensional echocardiography showed normal left and right ventricular systolic and diastolic functions. The 4C strain was altered in 17 patients (40.4%), the 2C strain in 16 (24.7%), and the 3C strain in 15 (35.7%). The global strain was altered in 20 (47.6%) patients. The variables weight, sex and presence of comorbidities were significantly related to the changes identified in the strain. **Conclusion:** Strain echocardiography is useful in the cardiologic evaluation at three months after hospital discharge for COVID-19 because it allows identification of myocardial involvement that is not identified on conventional echocardiography.

Keywords: COVID-19, Echocardiography, Strain.

Introduction

The SARS-COV-2 pandemic started in China in late 2019, and during more than two years of pandemic evolution, many clinical studies have emerged listing possible consequences of the disease, among them cardiovascular manifestations arising from myocardial injury, such as myocarditis and hyperinflammatory state with hypoxemia, hypercoagulability, stress cardiomyopathy, cor pulmonale, ischemia due to microcirculation dysfunction, and epicardial coronary artery disease¹⁻³.

The two-dimensional echocardiography and longitudinal strain has shown to be a test with good sensitivity to analyze myocardial function, particularly in Intensive Care Unit (ICU)^{4,5}, by allowing the identification of objective parameters that can be compared sequentially, indicating diagnostic and evolutionary aspects of patients.

The use of the strain echocardiography technique is recent, based on the principle of deformation of subendocardial longitudinal muscle fibers⁶. It allows to identify segmental myocardial dysfunction, initial in those patients with clinical suspicion of myocardial injury, and can confirm the presence of cardiac involvement and which patients should deserve special follow-up after treatment initiation.

2- Objective

The aim of the present study was to verify what is the role of strain echocardiography in identifying heart involvement in moderate and severe clinical cases of COVID - 19, about three months after hospital discharge.

Method

Study design and participants

Two-dimensional and strain echocardiography was performed 3 months after hospital discharge in patients diagnosed with COVID-19 in the age range of 18 to 50 years, who evolved with moderate (stage 2, pulmonary stage) or severe (stage 3, advanced) clinical forms [35] and were treated in a public hospital in Minas Gerais/Brazil in the period from March to August 2021. Initially, 123

1 patients were identified. After applying the inclusion criteria: age range less than
2 50 years, with absence of previous heart disease, such as coronary heart
3 disease, myocardiopathy, and valve disease) and exclusion: presence of heart
4 disease, 89 patients were selected. To better characterize the clinical evolution,
5 we also identified those who had dosed the fibrin D-dimer in the acute phase of
6 the disease. The sample included 72 patients, of whom 36 had initially evolved
7 with elevated D-dimer. Of these, 42 showed up for strain echocardiography, 23
8 of them from the group with elevated D-dimer. Epidemiological and clinical data
9 were also analyzed, including possible comorbidities: hypertension, diabetes,
10 and overweight³.

11
12
13
14
15
16
17
18 The research was approved by the Ethics and Research Committee of the
19 Federal University of Uberlândia under CAAE number 57561722.0.0000.5152
20 and opinion number 5.449.382.
21
22
23
24

25 **Diagnostic criteria and disease severity classification**

26
27 The patients included in the study were diagnosed and classified
28 according to the guidelines of national and international institutions^{7,8}.

29
30 The diagnosis of COVID-19 was confirmed as a positive result for nasal
31 swab with high-throughput sequencing or real-time reverse transcriptase
32 polymerase chain reaction (RT-PCR)⁹.

33
34
35
36 The data used for the severity classification were defined according to the
37 signs and symptoms described in the Emergency Medicine Book of the Hospital
38 das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹⁰. Thus,
39 patients with signs of pneumonia but who remained stable were selected as
40 moderate, and patients with signs of pneumonia but who developed acute
41 respiratory distress syndrome (ARDS) were selected as severe¹⁰.
42
43
44
45
46
47
48

49 **Description of data collection and variables**

50
51 The clinical and laboratory data of the study came from physical and
52 electronic medical records. The variables collected were: age, gender, weight,
53 height, BMI (Body Mass Index), presence of comorbidities, length of stay, need
54 for supplemental oxygen, need for orotracheal intubation, bacterial infection
55 during hospitalization and fibrin D-dimer dosage. The demographic data used
56 were age and gender.
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 Patients were invited for conventional two-dimensional echocardiography
2 performed according to the recommendations of the Brazilian Guidelines¹¹ and
3 American Guidelines of Echocardiography¹², in which the dimensions of the left
4 ventricle (LV), left atrium (LA), aorta (Ao) and LV ejection fraction by the Teicholz
5 method were determined. The examination was complemented with the
6 performance of the strain mode⁶, being analyzed the overall longitudinal, four,
7 three and two chambers (18 segments).
8
9

10
11
12 The equipment used was the Philips Afinit 70 Ultrasound System, version
13 7.0.5, with AutoStrain LV software.
14
15

16 A single echographer duly certified by the Department of Cardiovascular
17 Imaging (DIC) of the Brazilian Society of Cardiology (SBC) was responsible for
18 analyzing the examinations.
19
20
21
22

23 **Statistical analysis**

24
25 Descriptive statistics were used to characterize the sample. The mean and
26 standard deviation were used for quantitative variables with normal distribution
27 and percentages for qualitative variables. For the comparison between groups,
28 Student's t-test was used for quantitative variables and the chi-square test was
29 used for qualitative variables. The significance level used was 5%. Jamovi
30 software, version 1.6 was used for the analyses.
31
32
33
34
35
36
37

38 **Results**

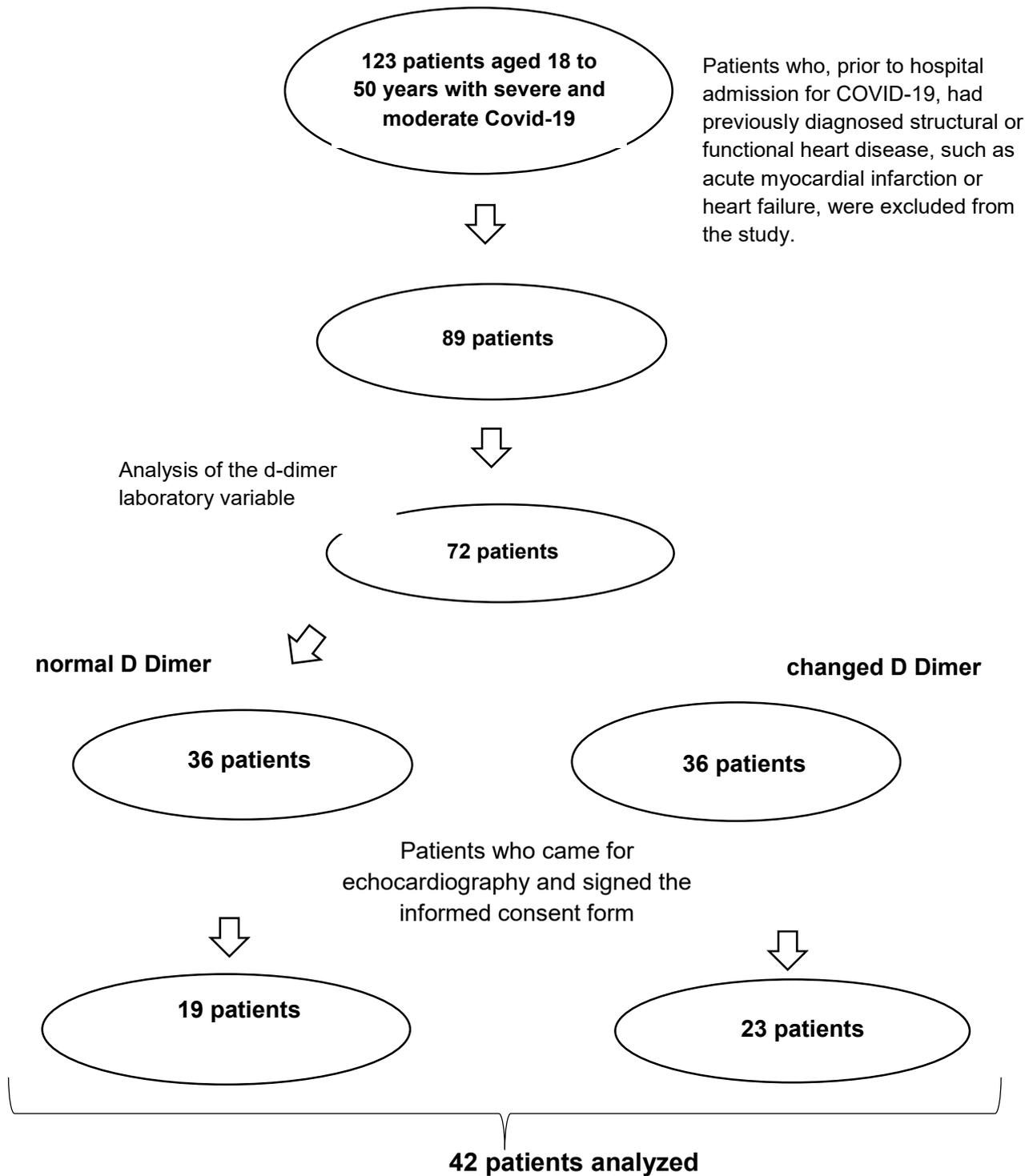
39 **Demographic data**

40
41 The selected group consisted of 123 patients. Patients with previously
42 diagnosed structural or functional heart diseases, such as myocardial infarction,
43 valvular heart disease or heart failure, and those who had not had their D-dimer
44 measured during hospitalization by COVID-19 were excluded from the sample.
45
46
47
48

49 At the end of this step, the analysis group contained 72 eligible patients,
50 who were separated into two groups of 36 volunteers each, according to whether
51 the plasma values of D-dimer fibrin were normal or high.
52
53

54 These patients were invited for conventional echocardiography and the
55 strain modality.
56
57

58 Image 1: Flowchart of patient selection and data collection.
59
60
61
62
63
64
65



Source: The authors, 2022.

Description of the data

Table 1 presents the demographic and clinical data of the patients.

Table 1: Description of the study data

SEX	
Variável	N(%)
FEMALE	19(45,2)
MALE	23(54,8)

DISEASE PRESENTATION	
MODERATE	33(78,6)
SERIOUS	9(21,4)

D DIMER	
NORMAL (<500 ng/ml (FEU))	17(40,5)
CHANGED (>500 ng/ml (FEU))	25(59,5)

VARIABLE/ANALYSIS	MEAN	STANDARD DEVIATION
AGE	38,8	8,5
BMI	31,5	6,43
HOSPITAL STAY	14,52	18,52

VARIABLE/ANALYSIS	PRESENT N(%)	ABSENT N(%)
PRESENCE OF COMORBIDITIES	30(78,6)	12(28,6)
NEED FOR INTUBATION	9(21,4)	33(78,6)
BACTERIAL INFECTION	9(21,4)	33(78,6)
USE OF VASOACTIVE DRUGS	8(19)	34(81)

CLASSIFICATION OF NYHA	
CLASS	N(%)
CLASS I	21(50)
CLASS II	17(40,5)
CLASS III	4(9,5)
CLASS IV	0(0)

PRECORDIAL PAIN	
PRESENT	14(3)
ABSENT	28(66,7)

VARIABLE/ANALYSIS	STRAIN -4C	STRAIN-2C	STRAIN-3C	STRAIN GLOBAL
--------------------------	-------------------	------------------	------------------	----------------------

LONGITUDINAL STRAIN	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
NORMAL	17(40,5)	24(57,1)	17(40,5)	18(42,9)
LIMITED	8(19)	2(4,8)	10(23,8)	4(9,5)
REDUCED	11(26,2)	8(19,1)	8(19,1)	13(31)
SIGNIFICANT REDUCTION	5(11,9)	5(11,9)	3(7,1)	3(7,1)
VERY IMPORTANT REDUCTION	1(2,4)	3(7,1)	4(9,5)	4(9,5)

Source: The authors, 2022.

Of the 42 patients analyzed, 19 were female (45.2%); 33 patients had moderate disease (79.6%) and 9 had severe disease (21.4%). In addition, 17 patients had normal (40.5%) and 25 (59.5%) altered D-dimer.

The mean age was 38.8 ± 8.5 years, body mass index (BMI) was 31.5 ± 6.4 kg/m².

Comorbidities were present in 30 patients (78.6%) and the need for hospitalization occurred in 9 (21.4%); the mean length of stay was 14 ± 18 days. Bacterial infections were found in 9 patients (21.4%) and vasoactive drugs were needed in 8 patients (19%).

Analyzing the NYHA classification, 21 patients were classified in Class I (50%), 17 in Class II (40.5%), 4 in Class III (9.5%) and none in Class IV. Of the 42 patients, 14 had a clinical picture suggestive of anginal pain (33.3%).

The strain-4C was normal in 17 patients (40.5%), borderline in 8 (19%), reduced in 11 (26.2%); significant reduction was found in 5 cases (11.9%) and very important reduction in 1 (2.4%).

The strain-2C was normal in 24 patients (57.1%), borderline in 2 (4.8%), reduced in 8 (19.1%); important and very important reduction was found in 5 (11.9%) and in 3 (7.1%), respectively.

The strain-3C was normal in 17 patients (40.5%), borderline in 10 (23.8%), reduced in 8 (19.1%); important reduction was present in 3 (7.1%) and very important reduction in 4 (9.5%).

Global strain was normal in 18 patients (42.9%), borderline in 4 (9.5%), reduced in 13 (31%); important reduction was found in 3 (7.1%) and very important reduction in 4 (9.5%).

The results of two-dimensional echocardiography used to analyze the systolic and diastolic functions of the left and right ventricles were normal. No echocardiography was performed during the hospitalization of this group.

Table 2: Description of the study data

ECHOCARDIOGRAPHY			
ECHOCARDIOGRAPHIC VARIABLES/ TWO-DIMENSIONAL	SEVERE CASES	MODERATE CASES	REFERENCES
Aortic diameter / sinus of valsava	31,08	30,36	31 -37 mm
Left atrial diameter	30,79	30,83	30-40 mm
Left ventricular diastolic diameter	48,92	56,86	42-58 mm
Left ventricular systolic diameter	30,52	30,73	25-40 mm
Diastolic thickness of intraventricular septum	8,71	8,79	6- 10 mm
Posterior wall diastolic thickness	7,92	7,98	6-10 mm
Rhythm	Regular	Regular	Regular
Fractional right ventricular area variation (FAC)	41,12%	41,07%	higuer than 35 %
Tricuspid Valve Ring Excursion Plane (TAPSE)	21,38	20,84	higuer than 16 mm
LV EF (Teicholz)	65,77%	64,10%	52 -72 %
Left Ventricle Mass	125,77	127,42	88-224 g
ECHOCARDIOGRAPHIC VARIABLES / STRAIN	SEVERE CASES (%)	MODERATE CASES (%)	
4C STRAIN	14,25	21,67	
2C STRAIN	17,50	15,35	
3C STRAIN	13,75	13,70	
GLOBAL STRAIN	13,36	13,45	

Key: Greater than 18% (normal); From 16-18% (borderline); From 12-16% (reduced); From 8-12 % (significant reduction), Below 8 % (very significant reduction)

Source: The authors, 2022.

The echocardiographic variables described above were within normal parameters, except for an increased left ventricular mass in 5 patients (11.9%). Of these, 3 had the moderate form of COVID-19 and 2 evolved with the severe form.

In the 9 severe cases, the mean strain-4C was -14.26, the mean strain-3C was -13.75, and the mean global strain was -13.36, which corresponds to the reduced strain classification. The strain-2C had an average of -17.50, and was classified as borderline.

In the 33 moderate cases of COVID-19, the average of the strain-4C was -21.67, therefore classified as normal. The average of the strain-2C was -15.35, the strain-3C was -13.70, and the overall strain was -13.45, which are considered reduced values.

When considering normal (greater than -18%), and altered (less than -18%) strain values, in this situation including borderline findings, strain 4C was altered in 25 patients (59.5%), strain 2C was altered in 18 patients (42.9%), strain 3C was altered in 25 patients (59.5%), and finally, global strain was altered in 24 patients (57.1%).

The comparative statistical analysis of the variables presented the results shown in Table 3 below.

Table 3: Results of the comparative analysis of variables

SEGMENTED COMPARATIVE ANALYSIS			
DIMERO D		SEVERITY	
Variable	p-Value	Variable	p-Value
AGE	0,736	AGE	0,995
WEIGHT	0,104	WEIGHT	0,504
HEIGHT	0,320	HEIGHT	0,136
BODY MASS INDEX	0,248	BODY MASS INDEX	0,136
DISEASE SEVERITY	0,06	LENGTH OF HOSPITALIZATION	0,01
SEX	0,627	SEX	0,483
COMORBITY	0,269	COMORBIDITY	0,234
VASOACTIVE DRUGS	0,098	VASOACTIVE DRUGS	0,01

NEED FOR ITT	0,060	NEED FOR ITT	0,01
INFECTION	0,269	INFECTION	0,01
NYHA CLASSIFICATION	0,029	NYHA CLASSIFICATION	0,356
ANGINA	0,548	ANGINA	0,393
4C STRAIN	0,209	STRAIN 4C	0,661
3C STRAIN	0,982	STRAIN 3C	0,374
2C STRAIN	0,560	STRAIN 2C	0,305
GLOBAL STRAIN	0,695	GLOBAL STRAIN	0,664

Source: The authors, 2022.

Statistical analysis was performed comparing the D-dimer data with the COVID-19 severity variable. Regarding D-dimer, the only significant variable was the NYHA classification with p-value of 0.029 for Class II. Regarding the severity of the disease, the length of hospitalization, the use of vasoactive drugs, the need for orotracheal intubation and the presence of infections had a p-value of 0.01, i.e., they were closely correlated with severe disease.

In echocardiographic analysis, the strain-2C showed significant change in individuals with previous comorbidities (p=0.004). Another variable correlated with strain-2C alteration was high body weight (p=0.017). In strain-4C there was statistical significance when correlating male patients and increased LV mass, with p 0.020 and p 0.035 respectively. There were no other significant differences in the analysis of the variables found and changes in **strain** modalities.

Discussion

Many of the individuals who become infected with Sars-COV-2 present asymptomatic or oligosymptomatic pictures. Of the infected and clinically confirmed patients, about 15% will evolve with the need for hospitalization and approximately 6% will evolve to death. These percentages can change significantly when populations from different locations, gender, age groups and patients with comorbidities are analyzed^{13,14}.

In a study conducted in China, it was evidenced during hospitalization that echocardiographic and electrocardiographic data did not present significant changes, but the altered troponin dosage was related to a greater severity of the cases¹⁵.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

In symptomatic infection the picture can vary between mild, moderate and severe forms of the disease. In moderate disease, patients with pneumonia are included, but without signs of greater severity. In severe disease, severe pneumonia and respiratory distress syndrome may occur¹⁰.

Strain echocardiography is a technique that involves the analysis of the myocardium by dividing it into segments and measuring the myocardial deformity, that is, its tension. In certain diseases and myocardial involvement this deformity tends to change, and studies have shown that the strain echocardiography can be used to analyze the degree of myocardial injury induced by Sars-COV-2 infection¹⁶.

Our findings corroborate a study developed using strain echocardiography to diagnose cardiac involvement during acute COVID-19 that also found reduced longitudinal strain predominantly in more than one LV basal segment in 10(71%) patients, and also observed abnormal LV strain patterns in 03(15%) of patients after recovery from the acute phase, indicating residual myocardial involvement¹⁷.

LV deformation was also observed in a single case study post-COVID, of a 59-year-old, previously healthy patient with recent COVID-19 infection, whose transthoracic echocardiogram and MRI results demonstrated moderate LV dilatation with mild hypertrophy at the septal level and mid-inferior septal thickening¹⁸.

Accordingly, there are also the results of a cohort study of 100 recovered patients post-COVID-19, who underwent cardiac magnetic resonance imaging (MRI) examinations and showed lower left ventricular ejection fraction, higher left ventricular volumes, greater left ventricular mass¹⁹.

Significance was also observed in this study in the analysis of the variables NYHA classification and D-dimer levels. The NYHA classification system is a direct method to categorize the severity of heart failure (HF) and research conducted in order to determine the potential use of this classification in hospitalized patients with COVID-19, found a significant association between NYHA stages, mortality and risk of hospital readmission²⁰. In another research, it was found that during COVID-19 more patients with AMI were classified in NYHA III-IV, more frequently at one-year follow-up and emphasize that the outbreak of COVID-19 had an impactful effect on NYHA classification²¹.

Significance and Limitations of the Study

It is found that strain echocardiography performed 3 months after hospital discharge for COVID-19 in the moderate and severe forms was useful in identifying early changes in myocardial function when compared with two-dimensional echocardiography, which was normal in all patients analyzed.

This study used strain echocardiography in the evaluation of changes present after hospital discharge in patients hospitalized with moderate and severe forms of COVID-19. It was designed to search for objective parameters that could highlight the presence of disease-related myocardial involvement. The results obtained indicate that detectable alterations are present in three months of moderate and severe cases and affect 47.6% of patients or 57.1% when we consider borderline cases as altered, as measured in the global strain.

Echocardiography was not performed in most of the hospitalized patients. Performed in a small number of patients, according to protocols defined by the institution.

Although these changes are related to COVID-19, the participation of other factors arising from the instituted treatment or other concomitant variables cannot be completely ruled out. Even so, the results indicate that echocardiography plus the strain modality can identify the presence of post-COVID-19 myocardial involvement that must be periodically followed up. Further studies are needed to verify the degree of clinical significance of our findings.

Nuclear magnetic resonance imaging, being a somewhat more complex and expensive test, could be reserved for those patients with Covid who have alterations on strain echocardiography to rule out inflammatory processes or other possible causes of myocardial involvement.

The present study has limitations due to the small sample size and the high number of patients identified as potential volunteers lost to follow-up. New study designs should address this problem and expand the sample studied.

Conclusions

Strain echocardiography was useful in cardiac evaluation at three months after hospital discharge for COVID-19 because it allows identification of myocardial compromise that is not identified on conventional echocardiography.

1
2 **Conflicts of interest**

3 The authors have no conflicts of interest to declare.
4
5

6
7 **Referências:**
8

9
10 [1] J.H.P. Nascimento, R.L.D. Costa, L.F.N. Simvoulidis, et al. COVID-19 e
11 Lesões do Miocárdio numa UCI brasileira: Alta Incidência e Maior Risco de
12 Mortalidade Hospitalar. Arq Bras Cardiol. 116 (2021), pp. 275-282. doi:
13 10.36660/abc.20200671.
14
15

16
17 [2] L.B. Croft, P. Krishnamoorthy, R. Ro, et al. Tensão longitudinal global anormal
18 do ventrículo esquerdo por ecocardiografia de rastreamento de manchas em doentes
19 com COVID-19. Cardiol do futuro. 17 (2021), pp. 655-661. doi: 10.2217/fca-2020-
20 0121.
21
22

23
24 [3] J. M. Rossi Neto; L. F. Drager; L. N. Maia. Fatores de risco cardiovascular e
25 a COVID-19. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 30 (2020), pp. 444-52.
26 <http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004444-52>
27
28

29
30 [4] F. Loncaric, J.F. Fernandes, M. Sitges, et al. Função cardíaca durante a
31 hospitalização da unidade de cuidados intensivos COVID-19 - análise e
32 resultados da deformação. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 22 (2021), pp.
33 jeaa356.166. doi: 10.1093/ehjci/jeaaa356.166.
34
35

36
37 [5] W. Mathias Jr. Manual de ecocardiografia. Editora Manole, 2009.
38
39

40
41 [6] P. Libby. Braunwald's Heart Disease: Um livro didático de medicina
42 cardiovascular. Elsevier - Divisão de Ciências da Saúde. 11 ed. (2018), 2128 p.
43 ISBN-10: 0275970922
44
45

46
47 [7] Organização Mundial de Saúde. Gestão clínica da infecção respiratória aguda
48 grave quando se suspeita de uma nova infecção por coronavírus (2019-nCoV):
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

orientação provisória, 28 de Janeiro de 2020. Organização Mundial da Saúde. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>

[8] V.M.C.H. Dias, M. Carneiro, C.F.L Vidal, et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. *J Infect Control*, 2020;9(2):56-75.

[9] C. Huang, Y. Wang, X. Li, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*. 395 (2020), pp. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

[10] I.T. Velasco, R.A. Brandão Neto, H.P. Souza, et al. *Medicina de emergência: abordagem prática*. Barueri: Manole. 14 ed., 2020. ISBN-10; 8520462553

[11] Silva, C. E. S. (Editor). *Diretriz para Normatização dos Equipamentos e Técnicas de Exame para Realização de Nomes Ecocardiográficos*. *Arq Bras Cardiol.*, v. 82, (suplemento II), 2004

[12] C. Mitchell, P.S. Rahko, L.A. Blauwet, et al. Diretrizes para a realização de um Exame Ecocardiográfico Transtorácico Abrangente em Adultos: Recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia. *J Am Soc Echocardiogr*. 32 (2019), pp.1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.

[13] P. Poletti, M. Tirani, D. Cereda, et al. Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Itália, Fevereiro a Abril de 2020. *Inquérito Euro*. 25 (2020), pp. 2001383. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.31.2001383.

[14] K. A. Nakamichi, J.Z. Shen, C.S. Lee, et al. Hospitalização e mortalidade associadas a clades virais da SRA-CoV-2 na COVID-19. *Rep. Sci*. 11 (2021), pp. 4802. doi: 10.1038/s41598-021-82850-9.

[15] Q. Deng, B. Hua, Y. Zhang, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

International Journal of Cardiology. 311 (2020), pp. 116-121. Doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087

[16] R. Hortegal, H. Abensur. Ecocardiografia com estirpe para avaliação de pacientes com disfunção diastólica e fração de ejeção preservada: estamos prontos? Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 30 (2017), pp. 132-9. DOI: 10.5935/2318-8219.20170034

[17] S. Stobe, S. Richter, M. Seige, et al. Características ecocardiográficas de doentes com infecção por SRA-CoV-2. Clin Res Cardiol. 109 (2020), pp. 1549-66. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01727-5>

[18] Baggiano A, Rizzo S, Basso C, Pontone G. et al. Um doente com dispneia de agravamento rápido durante a pandemia de Covid-19. Eur Heart J. 42 (2021), pp. 717-718. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa988.

[19] V.O. Puntmann, M.L. Carerj, I. Wieters, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recentemente Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 5 (2020), pp. 1265-1273. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557

[20] I.M. Citu, C. Citu, F. Gorun, et al. Usando a Classificação da NYHA como Ferramenta de Previsão de Readmissão Hospitalar e Mortalidade em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com COVID-19. J Clin Med. 11 (2022), pp. 1382. doi: 10.3390/jcm11051382.

[21] J. Han, R. Jia, C. Yang, Z. Jin. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Management of Acute Myocardial Infarction (Impacto da Pandemia da COVID-19 na Gestão do Infarto Agudo do Miocárdio). Int J Gen Med. 14 (2021), pp. 3119-3124. doi: 10.2147/IJGM.S313165.

Declaration of interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

Att

Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 21/01/2023

Authors:

Almir Fernando Loureiro Fontes

Willian Vargas Tenório da Costa

Guilherme Silva de Mendonça

Fabiane Mian de Souza

Rogério de Melo Costa Pinto

Jose Maria Del Castillo

Elmiro Santos Resende



STRAIN ECHOCARDIOGRAPHY AFTER COVID-19: COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL FORMS

Journal:	<i>Brazilian Journal of Medical and Biological Research</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Full Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	FONTES, ALMIR FERNANDO LOUREIRO ; Federal University of Uberlandia, Echocardiography Costa, Willian Vargas Tenório da ; Universidade Federal de Uberlandia Mendonça, Guilherme Silva ; Universidade Federal de Uberlândia Souza, Fabiane Mian de; Universidade Federal de Uberlândia Pinto, Rogério de Melo Costa ; Universidade Federal de Uberlândia Del Castillo, Jose Maria ; Universidade Católica de Pernambuco Resende, Elmiro Santos ; Universidade Federal de Uberlândia
Keywords:	COVID-19, Echocardiography, Strain, Exam, Heart
Special Sections:	Clinical Investigation/Health care and community medicine

SCHOLARONE™
Manuscripts

STRAIN ECHOCARDIOGRAPHY AFTER COVID-19: COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL FORMS

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 infection can cause direct and indirect injuries to the heart muscle. Strain echocardiography is useful for the analysis of possible myocardial dysfunction in patients with COVID-19. Objective: To analyze cardiac function after recovery from COVID-19 by comparing the results of strain echocardiography in patients who developed mild, moderate, and severe clinical forms of the disease. Methods: The study included 42 patients with the moderate or severe form who had been admitted to HC-UFU and 45 with the mild form who received outpatient treatment from Recife-PE. Patients underwent two-dimensional and strain echocardiography after clinical recovery from COVID-19. Results: Two-dimensional echocardiography showed normal left and right ventricular systolic and diastolic functions in all evolving forms. Analysis by strain echocardiography showed significant changes, in Global, 2C and 4C modalities, in patients who evolved with moderate or severe form of the disease. Conclusion: Strain echocardiography is useful in cardiologic evaluation after hospital discharge for COVID-19, particularly in moderate and severe cases, diagnosing myocardial involvement that was not identified on conventional echocardiography. The test showed no significant difference in mild cases of the disease. Strain echocardiography is an ally in the diagnosis and evaluation of myocardial injury resulting from COVID-19.

Keywords: COVID-19, Echocardiography, Strain, COVID-19.

INTRODUCTION

COVID-19 is a disease initially diagnosed in late 2019 in a Chinese province. The virus, named SARS-COV-2, quickly spread throughout China and subsequently to the world, arriving in Brazil and Latin America officially on February 25, 2020 (1-3).

Symptomatic infection by this pathogen can produce mild, moderate, or severe forms of the disease. The mild form includes patients with upper respiratory tract involvement who generally do not have other complications. This form includes nonspecific symptoms, such as fever, cough, sore throat, nasal congestion, malaise, headache, myalgia, and malaise. In the moderate form, patients with pneumonia are included, but without signs of greater severity. In the severe form, severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) may occur (4).

There are reports in the literature regarding cardiovascular manifestations resulting from injury to the heart caused by SARS-COV-2, such as: myocarditis and hyperinflammatory state with hypoxemia, hypercoagulability, stress cardiomyopathy, cor pulmonale, ischemia due to microcirculation dysfunction, and epicardial coronary artery disease (3-5).

The use of the strain echocardiography technique is recent and is based on the principle of deformation of subendocardial longitudinal muscle fibers (6). It allows the identification of initial segmental myocardial dysfunction in those patients with clinical suspicion of myocardial injury. It is also noteworthy that imaging examinations such as two-dimensional echocardiography and longitudinal strain have shown great value with good sensitivity for analysis of myocardial function, particularly in the Intensive Care Unit (ICU) (7,8).

1
2 The aim of this study was to analyze the cardiac function after recovery from COVID-19 by
3 comparing the results of two-dimensional echocardiography and strain in patients who developed
4 the mild, moderate, and severe clinical form of the disease.
5
6
7

8 **METHOD:**

9 **Study design and participants**

10 The study included patients aged 18 to 50 years who recovered from COVID-19 and who
11 had been hospitalized with moderate or severe clinical form and were in outpatient follow-up at
12 Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU), or were treated with mild
13 clinical form, in an outpatient COVID-19 unit in Recife-PE. Initially, 123 patients were identified in
14 Uberlândia and 97 in Recife, for a total of 215 patients. After applying the inclusion criteria (absence
15 of functional heart disease prior to COVID-19, such as myocardial ischemia, myocardopathy, or
16 valvular heart disease) and exclusion criteria (presence of prior heart disease). We selected 42
17 patients with the moderate or severe form in Uberlândia, and 45 with the mild form in Recife who
18 agreed to participate in the study and signed a consent form. These patients underwent conventional
19 and strain echocardiography at an average of 3 months after hospital discharge (Uberlândia-MG
20 group) or diagnosis of COVID-19 (Recife-PE group).
21
22
23
24
25
26
27
28

29 The research was approved by the Ethics and Research Committee of the Universidade
30 Federal de Uberlândia under CAAE number 57561722.0.0000.5152 and opinion number 5.449.382.
31
32

33 **Diagnostic criteria and disease severity classification**

34 The patients selected for the study were diagnosed and classified according to the guidelines
35 of national and international institutions (9,10).
36
37

38 The diagnosis of COVID-19 was confirmed by obtaining a positive result on nasal swab with
39 high-throughput sequencing or real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR
40) (11).
41
42

43 The data used for the severity classification were defined according to the signs and
44 symptoms described in the Emergency Medicine Book of the Hospital das Clínicas da Faculdade de
45 Medicina da Universidade de São Paulo (4). Thus, patients with mild, moderate or severe clinical
46 picture were selected (4,5).
47
48
49
50

51 **Description of the collections and variables**

52 The clinical and laboratory data of the study were obtained from physical and electronic
53 medical records. The variables collected were: age, gender, weight, height, BMI (Body Mass Index),
54 need for supplemental oxygen, need for orotracheal intubation and bacterial infection during
55 hospitalization, and presence of comorbidities (hypertension, obesity, and diabetes mellitus). The
56 demographic data used were age and gender.
57
58
59
60

1
2 Patients were invited to perform conventional two-dimensional echocardiography performed
3 on average three months after hospital discharge or diagnosis of COVID-19 in mild cases and
4 according to the recommendations of the Brazilian Guidelines (12) and American Guidelines on
5 Echocardiography (13). We determined the dimensions of the left ventricle (LV), left atrium (LA),
6 aorta (Ao) and estimated LV ejection fraction by the Teicholz method in the group from Uberlândia-
7 MG and Simpson in the group from Pernambuco. The echocardiographic examination was
8 complemented by performing the strain modality (6), being analyzed the global longitudinal, four,
9 three and two chambers (18 segments).

10
11 The equipment used in both samples was the Philips Afinit 70 Ultrasound System, version
12 7.0.5, with AutoStrain LV software.

13
14 The echocardiographers who performed and analyzed the examinations are duly certified by
15 the Department of Cardiovascular Imaging (DIC) of the Brazilian Society of Cardiology (SBC).

21 22 **Statistical Analysis**

23
24 Descriptive statistics were used to characterize the sample. The mean and standard
25 deviation were used for quantitative variables with normal distribution and percentages for qualitative
26 variables. For the comparison between groups, Student's t-test was used for the quantitative
27 variables and the chi-square test was used for the qualitative variables. The significance level used
28 was 5%. Jamovi software, version 1.6 (14) was used to perform the analyses.

32 33 **OBJECTIVES:**

34
35 The main objective of the study was to make a comparative analysis of cardiac function after
36 clinical recovery of patients who developed the mild, moderate or severe forms of COVID-19 using
37 strain echocardiography. Secondary objectives were the early identification of possible myocardial
38 dysfunction after hospital discharge aiming at guiding outpatient follow-up and to verify whether
39 strain echocardiography can be used as an ally in the evaluation of myocardial lesions after COVID-
40 19.

44 45 **RESULTS:**

46 47 **Data Description**

48
49 The municipality of Uberlândia in Minas Gerais has a population of 706,597 inhabitants and
50 the municipality of Recife in Pernambuco has a population of 1,661,017 inhabitants, both data
51 updated for the year 2021 (15). Both cities had an outpatient and inpatient contingency plan for
52 COVID-19, which followed national and international diagnostic and treatment guidelines (9,10).

53
54 **Table 1:** Comparison of clinical and epidemiological variables of the Uberlândia and Recife groups
55 analyzed in the study
56
57
58
59
60

CLINICAL DATA		
VARIABLE	Pernambuco	Uberlândia
SEX FEMALE	27 (60 %)	19 (45,2 %)
MALE SEX	18 (40 %)	23 (54,8 %)
AGE	40,2±6,69	38,8±8,5
MILD CONDITION	45 (100 %)	0
MODERATE	0	33 (78,6 %)
SEVERE CONDITION	0	9 (21,4 %)
COMORBIDITIES	0	30 (78,6)
NEED FOR OTI	0	9 (21,4 %)
LENGTH OF STAY	0	14±18
BACTERIAL INFECTION	0	9 (21,4 %)
VASOACTIVE DRUGS	0	8 (19 %)

Source: the authors.

Statistical analysis: age t-test, other variables chi-square

Of the 45 patients from Recife analyzed, 18 were male (40 %) and all had mild clinical picture of the disease. The mean age was 40.2±6.69 years. The patients had no comorbidities and had no complications of the disease

Of the 42 patients from Uberlândia analyzed, 23 were male (54.8%); 33 patients had moderate disease (79.6%) and 9 had severe disease (21.4%). The mean age was 38.8±8.5 years. Comorbidities were present in 30 patients (78.6%) and the need for intubation occurred in 9 (21.4%); the mean length of stay was 14±18 days. Bacterial infections were found in 9 patients (21.4%) and vasoactive medications were needed in 8 patients (19%).

The results of two-dimensional echocardiography employed to analyze the systolic and diastolic functions of the left and right ventricles were normal in all patients at the two studied sites. The criteria adopted for analyzing the strain results were ≥18% for normal and ≤18% for altered (13).

Table 2: Analysis of strain echocardiography, according to values found per group

STRAIN ECHOCARDIOGRAPHY CARDIAC FUNCTION					
FUNCTION	GROUP	STRAIN-4C	STRAIN-2C	STRAIN-3C	STRAIN GLOBAL
NORMAL	Light cases	32 / 71,1 %	41 / 91,1 %	22 / 48,9 %	34 / 75,5 %
	Moderate/severe cases	17 / 40,5 %	24 / 57,1 %	17 / 40,5 %	18 / 42,9 %

LIMITED	Light cases	10 / 22,2 %	0 / 0 %	8 / 17,8 %	4 / 8,9 %
	Moderate/severe cases	8 / 19 %	2 / 4,8 %	10 / 23,8 %	4 / 9,5 %
REDUCED	Light cases	3 / 6,7 %	4 / 8,9 %	15 / 33,3 %	3 / 6,7 %
	Moderate/severe cases	11 / 26,2 %	8 / 19,1 %	8 / 19,1 %	13 / 31 %
SIGNIFICANT REDUCTION	Light cases	0 / 0 %	0 / 0 %	0 / 0 %	0 / 0 %
	Moderate/severe cases	5 / 11,9 %	5 / 11,9 %	3 / 7,1 %	3 / 7,1 %
VERY IMPORTANT REDUCTION	Light cases	0 / 0 %	0 / 0 %	0 / 0 %	4 / 8,9 %
	Moderate/severe cases	1 / 2,4 %	3 / 7,1 %	4 / 9,5 %	4 / 9,5 %

Legend: Function greater than 18% (normal); Function 16-18% (borderline); Function 12-16% (reduced); Function 8-12 % (major reduction), Function below 8 % (very major reduction).

Source: The Authors.

Statistical analysis:

chi-square

In the table above it is observed that with the exception of strain-3C, the other strain measurements were normal in most of the mild cases. In addition, there is a higher percentage of borderline segmental function in moderate to severe cases compared to mild cases in all modalities of strain. On the other hand, the reduced function was greater in moderate to severe cases with the exception of strain-3C, which recorded a higher percentage in mild cases. It is also noted that a significant reduction in function occurred only in the moderate to severe cases, with no record in the mild cases. Finally, it is noted that there was a very important reduction in all cases from moderate to severe, while in mild cases this change was observed only in global strain. Altered and normal strain echocardiography is observed (Figure 1)



Figure 1: Normal (a) and altered (b) strain echocardiography

Table 3: Comparison of strain echocardiography variables from mild and moderate to severe cases

STRAIN ECHOCARDIOGRAPHY

VARIABLES	Recife / Light cases		Uberlândia / Moderate/severe cases		Significance
	Normal	Altered	Normal	Altered	
Strain Global	34 (75,6 %)	11 (24,4 %)	18 (42,9 %)	24 (57,1 %)	$p=0,002$
Strain 4C	32 (71,1 %)	13 (28,9 %)	17 (40,5 %)	25 (59,5 %)	$p=0,004$
Strain 3C	22 (48,9 %)	23 (51,1 %)	17 (40,5 %)	25 (59,5 %)	ns
Strain 2C	41 (91,1 %)	4 (8,9 %)	24 (57,1 %)	18 (42,9 %)	$p=0,001$

Fonte: os autores.

Análise estatística: qui-

quadrado

The global strain was altered in 11 (24.4%) of the patients with mild disease and in 24 (57.1%) of the patients with moderate and severe disease. There is a significant difference ($p=0.002$) in the global strain measured in Uberlândia and Recife.

Patients with moderate to severe disease have more changes in global strain, when compared to patients with mild disease. This trend is repeated in strain-4C, which shows 13 results (28.9%) altered in mild conditions and 25 results (59.5%) altered in moderate to severe conditions.

The strain-3C showed 23 altered results (51.1%) in mild cases, compared to 25 (59.5%) in moderate to severe cases. In this variable there was no statistical difference between the data analyzed.

The strain-2C, brings again, the trend seen in the first two variables with 4 results (8.9%) altered for mild cases and 18 results (42.9%) altered in moderate to severe cases ($p= 0.001$).

DISCUSSION:

There are studies with magnetic resonance imaging (MRI) of the heart in patients convalescing from COVID-19 (11,18) that found a high rate of alterations (56%) and some cases compatible with myocarditis (19%), according to the Lake Louise criteria updated in 2018 (19). Furthermore, there is evidence in the literature of subclinical myocardial dysfunction in patients recovered from COVID-19 who presented mild and moderate forms (12,13) and signals that this involvement may be related to the clinical evolution. In imaging analysis it is observed that there is recovery of right ventricular deformation and maintenance of changes in the left ventricle (20).

The strain echocardiography is a technique that involves the analysis of the myocardium dividing it into segments and performing the measurement of myocardial deformity, that is, its tension. In certain diseases and myocardial involvement, this deformity tends to change, and studies have shown that strain echocardiography can be used to analyze the degree of myocardial injury induced by Sars-COV-2 infection (21).

The findings of the present study are consistent with those found in a similar work, which used strain echocardiography to diagnose cardiac involvement during acute COVID-19. That study

1
2 found reduced longitudinal strain, predominantly in more than one LV basal segment, in 10 (71%)
3 patients, and also observed abnormal LV strain patterns in 03 (15%) patients after recovery from the
4 acute phase, indicating residual myocardial involvement (22).

5
6 In accordance with these findings, there are also the results of a cohort of 100 patients
7 recovered from COVID-19, who underwent MRI examinations and showed lower left ventricular
8 ejection fraction, greater left ventricular volume and mass (23).

9
10
11 The present study identified statistically significant differences in the identification by strain
12 echocardiography of early changes in myocardial segmental function in patients who recovered from
13 moderate and severe clinical forms, a fact that did not happen in mild forms. With the results obtained
14 and compared with those already described in the literature, we suggest the use of this
15 echocardiographic method after hospital discharge of patients diagnosed with moderate and severe
16 forms of COVID-19 as a simple ancillary test to detect residual myocardial involvement. Specialized
17 medical follow-up is also indicated while waiting for information regarding the clinical evolution in the
18 medium and long term.
19
20
21
22
23
24

25 **IMPORTANCE AND LIMITATIONS OF THE STUDY**

26
27 This study used strain echocardiography in the evaluation of changes present after hospital
28 discharge of patients hospitalized with moderate and severe forms of COVID-19. It was designed to
29 search for objective parameters that could highlight the presence of disease-related myocardial
30 involvement. The results obtained indicate that detectable alterations are present in three months of
31 moderate and severe cases and affect 47.6% of patients or 57.1% when we consider borderline
32 cases as altered, as measured in the global strain, but were not identified in mild cases of the
33 disease.
34
35
36
37

38 The results indicate that echocardiography plus the strain modality can identify the presence
39 of myocardial involvement post-COVID-19, especially in moderate and severe forms. Further studies
40 are needed to verify the degree of clinical significance and evolutionary aspects of our findings.
41
42

43 MRI, for being a somewhat more complex examination, more difficult to obtain and of high
44 cost, could be reserved to rule out inflammatory processes or to highlight other possible causes of
45 myocardial involvement for those patients who, after COVID-19, presented alterations identified on
46 strain echocardiography.
47
48

49 The present study has limitations arising from the analysis of a moderate sample size and
50 high number of loss to follow-up of patients identified as possible volunteers. The inclusion of a
51 sample from another medical service may introduce additional variables and hinder the analysis, but
52 the fact that the clinical conduct was directed by single protocols ensures uniformity in the
53 evaluations made while adding knowledge regarding the cases considered mild. New study designs
54 should contemplate this problem and evaluate, evolutionarily, what is the real significance of these
55 cardiac alterations found after the clinical recovery of the patients.
56
57
58
59
60

CONCLUSION:

Strain echocardiography is useful in cardiologic evaluation after hospital discharge for COVID-19, particularly in moderate and severe cases, diagnosing myocardial involvement that was not identified on conventional echocardiography. The test showed no significant difference in mild cases of the disease. Strain echocardiography is an ally in the diagnosis and evaluation of myocardial injury resulting from COVID-19.

REFERENCES:

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health* 2020; 25(3): 278-280. doi: 10.1111/tmi.13383
2. Freitas ARR, Giovanetti M, Alcantara LCJ.. Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. *InterAmerican Journal of Medicine and Health* 2021;4: 2-8. <https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.181>
3. Nascimento JHP, Costa RLD, Simvoulidis LFN, Pinho JC, Pereira RS, Porto AD, Silva ECF, Oliveira LP, Ramos MRF, Oliveira GMM. COVID-19 and Myocardial Injury in a Brazilian ICU: High Incidence and Higher Risk of In-Hospital Mortality. *Arq Bras Cardiol* 2021; 116(2): 275-282. doi: 10.36660/abc.20200671.
4. Velasco IT, Brandão Neto RA, Souza HP, et al. *Medicina de emergência: abordagem prática*. Barueri: Manole; 14 ed, 2020. ISBN-10; 8520462553
5. Franken M. (Ed. Chefe). *Cardiologia Prática. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2020; 30(2): 305 p. ISSN 2595-4644
6. Libby P. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier - Health Sciences Division 2018; 11^a ed. 2128 p. ISBN-10: 0275970922
7. Loncaric F, Fernandes JF, Sitges M, Stessel B, Dubois J, Van Halem K, Herbots L, Bijmens B. Cardiac function during COVID-19 intensive care unit hospitalisation - deformation analysis and outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22(1): jeaa356.166. doi: 10.1093/ehjci/jeaa356.166.
8. Mathias JrW. *Manual de ecocardiografia*. Editora Manole, 2009.
9. WHO - World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance*. World Health Organization. (2020). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
10. Dias VMCH, Carneiro M, Vidal C.F.L, et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. *J Infect Control*. 2020; 9(2): 56-75. ISSN 2316-5324
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

12. Silva CES (Editor). Diretriz para Normatização dos Equipamentos e Técnicas de Exame para Realização de Exames Ecocardiográficos. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(suplemento II): 10 p.
13. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32(1): 1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
14. Jamovi - The jamovi project. Computer Software, version 1.6. 2021. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
15. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia E Estatística. Conheça Cidades e Estados do Brasil. Brasil, IBGE. 2021. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br>. Acesso em: 31 out. 2022.
16. Poletti P, Tirani M, Cereda D, et al. Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Italy, February to April 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(31): 2001383. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.31.2001383.
17. Nakamichi K, Shen JZ, Lee CS, Lee A, et al. Hospitalization and mortality associated with SARS-CoV-2 viral clades in COVID-19. *Sci Rep* 2021; 11(1): 4802. doi: 10.1038/s41598-021-82850-9.
18. Coelho-Filho OR, Pinto IM, Vieira MLC. Imagem Cardiovascular na COVID-19. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 2020; 30(4): 490-497. <http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004490-7>
19. Luetkens JA, Faroni A, Isaak A, et al. Comparison of original and 2018 Lake Louise criteria for diagnosis of acute myocarditis: Results of a validation cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2019; 1(3): 190010. doi: 10.1148/ryct.2019190010.
20. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, et al. Recovery cardiac function following Covid-19 – Echovid-19: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(11): 1903-1912. doi: 10.1002/ejhf.2347.
21. Hortegal R, Abensur H. Ecocardiografia com strain para avaliação de pacientes com disfunção diastólica e fração de ejeção preservada: estamos prontos? *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc* 2017; 30(4): 132-9. DOI: 10.5935/2318-8219.20170034.
22. Stobe S, Richter S, Seige M, Stehr S, Laufs U, Hagendorff A. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Res Cardiol* 2020; 109(12): 1549-66. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01727-5>.
23. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5(11): 1265-1273. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557

IMPORTÂNCIA E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Verifica-se que a ecocardiografia de **strain**, realizada após 3 meses da alta hospitalar por COVID-19 nas formas moderadas e graves, foi útil em identificar alterações precoces de função miocárdica quando comparado com a ecocardiografia bidimensional, que foi normal em todos os pacientes analisados.

Este estudo utilizou a ecocardiografia de **strain** na avaliação de alterações presentes após a alta hospitalar de pacientes internados com formas moderadas e graves de COVID-19. Ele foi desenhado para buscar parâmetros objetivos que pudessem evidenciar a presença de comprometimento miocárdico relacionado à doença. Os resultados obtidos indicam que alterações detectáveis estão presentes em três meses de evolução de quadros moderados e graves e acometem 47,6% dos pacientes ou 57,1% quando consideramos os casos limítrofes como alterados, conforme aferido no **strain** global.

Embora essas alterações estejam relacionadas à COVID-19, não se pode afastar por completo a participação de outros fatores decorrentes do tratamento instituído ou de outras variáveis concomitantes. Mesmo assim, os resultados indicam que o ecocardiograma acrescido da modalidade de **strain**, pode identificar a presença de comprometimento miocárdico pós-COVID-19 que deve ser acompanhada periodicamente. Outros estudos são necessários para verificar o grau de importância clínica dos nossos achados.

A RMC, por ser um exame um pouco mais complexo e de custo elevado, poderia ser reservado, para àqueles pacientes com Covid, que tivessem alterações à ecocardiografia de **strain**, para descartar processos inflamatórios ou outras possíveis causas de acometimento do miocárdio.

O presente estudo tem limitações decorrentes da análise de um moderado espaço amostral e número elevado de perda no seguimento de pacientes identificados como possíveis voluntários. A inclusão de amostra de outro serviço médico, pode introduzir variáveis adicionais e prejudicar a análise, porém, o fato da condução clínica ter sido direcionada por protocolos únicos garante uma uniformidade nas avaliações feitas, ao mesmo tempo que adiciona conhecimento referente aos casos considerados leves.

CONCLUSÕES GERAIS

Esta tese confirmou a hipótese que pacientes com acometimento moderado a grave da infecção por SARS-Cov-2, podem apresentar dano segmentar do miocárdio após recuperação da COVID-19 e que esta alteração pode ser detectada pela ecocardiografia de **strain**. A aplicação deste método permitiu detectar alterações cardíacas decorrentes da doença e que podem indicar a persistência de lesão miocárdica.

Uma parcela considerável dos pacientes estudados, apresentou medidas alteradas no ecocardiograma de **strain** do ventrículo esquerdo, que variaram de limítrofe à redução importante na deformidade dos seguimentos analisados. A ecocardiografia de **strain** do ventrículo esquerdo foi, portanto, útil na avaliação cardiológica após a recuperação clínica de COVID-19, pois permitiu identificar comprometimento do miocárdio que não havia sido identificado na ecocardiografia convencional. Paralelamente, a ecocardiografia de **strain** nos casos leves da doença, não mostrou resultados importantes na comparação dos grupos de evolução clínica.

De forma adicional, os dados clínicos dos registros hospitalares demonstraram correlação direta de gravidade da doença com complicações durante a internação, como maior número de dias internados, maiores taxas de infecção e uso de drogas vasoativas.

Novos estudos devem ser direcionados no sentido de se verificar pelo método de **strain**, cuja viabilidade de execução e utilidade foram confirmadas nesta tese, se estas alterações detectadas têm implicações clínicas evolutivas de lesões miocárdicas, que poderiam evoluir para fibrose, remodelação patológica ventricular e insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

ARGULIAN E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, et al. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With Covid-19 Infection. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(11):2459-61.

BABAPOOR-FARROKHRAN, S. et al. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sciences*, [S.L.], v. 253, p. 117723-117723, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>.

BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 14, n. 3, p. 247-250, 2020. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013

BASIT, H.; HUECKER, M. R. **Myocardial Infarction Serum Markers**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

BASU-RAY, I.; ALMADDAH, N. K.; ADEBOYE, A.; et al. **Cardiac Manifestations Of Coronavirus (COVID-19)**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plataforma Covid-9 casos**. Disponível em <covid.saude.gov.br/ br>. Acessado em [22 abr 2021].

CEVIK, M.; KUPPALLI, K.; KINDRACHUK, J.; PEIRIS, M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*, v. 371, n. m3862, 2020. doi: 10.1136/bmj.m3862..

CHEN, H. et al. SARS-CoV-2 activates lung epithelial cell proinflammatory signaling and leads to immune dysregulation in COVID-19 patients. *EBioMedicine*, v. 70, p. 103500, 2021. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103500

COELHO-FILHO, O. R.; PINTO, I. M.; VIEIRA, M. L. C. Imagem Cardiovascular na COVID-19. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 490-497, <http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004490-7>.

CORRÊA FILHO, H. R.; SEGALL-CORRÊA, A. M. Lockdown ou vigilância participativa em saúde? Lições da COVID-19. *Saúde em Debate*, v. 44, p. 5-10, 2020. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012400>

CROFT, L. B.; KRISHNAMOORTHY, P.; RO, R.; et al.. Abnormal left ventricular global longitudinal strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19 patients. *Future Cardiol.*, v.17, n. 4, p. 655-661, 2021. doi: 10.2217/fca-2020-0121.

Diao, B et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.*, v. 11, n. 827, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827..

ELISA GHERBESI, Luca Bergamaschi, Ignazio Cusmano; et al. **The usefulness of speckle tracking echocardiography in identifying subclinical myocardial dysfunction in young adults recovered from mild COVID-19.** *Echocardiography* 2022 Jul 29 : 10.1111/echo.15431.

ESC - European Society of Cardiology. **Diretrizes da ESC para o Diagnóstico e Manejo de Doenças CV durante a Pandemia de COVID-19.** Disponível em <<https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>>. Acesso em: [27 mai 2022].

ESCHER, F.; PIETSCH, H.; ALESHCHEVA, G.; et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. **Esc Heart Failure**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 2440-2447, 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12805>.

FREITAS, A. R. R.; GIOVANETTI, M.; ALCANTARA, L. C. J. Variantes emergentes do SARS-CoV-2 e suas implicações na saúde coletiva. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 4, p. 1-8, 2021. <https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.181>

GARG, N.; MCCLAFFERTY, B.; RAMGOBIN, D.; et al. Cardiology and COVID-19: do we have sufficient information? **Future Cardiol.**, v. 17, n. 4, p. 705-711, 2021. DOI: 10.2217/fca-2020-0126

GUO, Y. R.; CAO, Q. D.; HONG, Z. S.; et al.. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. **Mil Med Res.**, v. 7, n. 1, p. 11, 2020. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.

HAN, Y.; CHEN, T.; BRYANT, J.; et al.. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) guidance for the practice of cardiovascular magnetic resonance during the COVID-19 pandemic. **J Cardiovasc Magn Reson.**, v. 22, n. 1, p. 26, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00628-w>

HARKNESS, A.; RING, L.; AUGUSTINE, D. X.; et al. Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of echocardiography. **Echo Res Pract.**, v. 7:, p. G1-18, 2020. doi:10.1530/ERP-19-0050

HARRISON, A. G. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends In Immunology**, [S.L.], v. 41, n. 12, p. 1100-1115, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.

HARTMANN, C. et al. The Pathogenesis of COVID-19 Myocardial Injury: An Immunohistochemical Study of Postmortem Biopsies. **Frontiers in immunology**, v. 12,n. 748417, 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.748417

HORTEGAL, R.; ABENSUR, H. Ecocardiografia com strain para avaliação de pacientes com disfunção diastólica e fração de ejeção preservada: estamos prontos? **Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.**, v. 30, n. 4, p. 132-9, 2017. DOI: 10.5935/2318-8219.20170034

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, p. 497-506, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

JIA, Z.; GONG, W. Will Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Lead to the Failure of COVID-19 Vaccines? **Journal Of Korean Medical Science**, [S.L.], v. 36, n. 18, 2021. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e124>.

JOHNS HOPKINS. **Coronavirus Resource Center**. 2021. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/region/brazil> > Acessado em 16 de junho, 2021.

KALIYAPERUMAL, D.; BHARGAVI, K.; RAMARAJU, K.; NAIR, K. S.; RAMALINGAM, S.; ALAGESAN, M. Electrocardiographic Changes in COVID-19 Patients: A Hospital-based Descriptive Study. **Indian J Crit Care Med.**, v. 26, n. 1, p. 43-48, 2022. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24045..

KONSTANTINIDES, S. V.; MEYER, G.; BECATTINI, C.; et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). **Eur Heart J.**, v. 41, n. 4, p. 543-603, 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.

KOTECHA, T.; KNIGHT, D. S.; RAZVI, Y.; et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. **Eur Heart J.**, v. 42, n. 19, p. 1866-78, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab075

KRISHNAMOORTHY, P.; CROFT, L. B.; RO, R.; et al. Biventricular strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications. **Future Cardiol.**, v. 17, n. 4, p. 663-667, 2021. doi: 10.2217/fca-2020-0100.

LALA, A.; JOHNSON, K. W.; JANUZZI, J. L.; et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. **J Am Coll Cardiol.**, v. 76, n. 5, p. 533-46, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007.

LAN, J.; GE, J.; YU, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, v. 581, p. 215-220, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>

LI, R.; WANG, H.; MA, F.; et al. Widespread myocardial dysfunction in COVID-19 patients detected by myocardial strain imaging using 2-D speckle-tracking echocardiography. **Acta Pharmacol Sin.**, v. 42, n. 10, p. 1567-1574, 2021. doi: 10.1038/s41401-020-00595-z.

LIAO, M. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 842-844, 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>.

Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. **bioRxiv**. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.08.982637>

Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With Covid-19. **JACC Cardiovasc Imaging**. 2020;13(11):2287-99.

LONCARIC, F. et al. Função cardíaca durante a análise de deformação e hospitalização da unidade de terapia intensiva COVID-19. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 22, n. Suplemento_1, p. jeaa356. 166, 2021. doi: 10.1093/ehjci/jeaa356.166

MATHIAS JR, W. **Manual de ecocardiografia**. Editora Manole, 2009.

MOSCAVITCH, S. D.; VIEIRA, J. L.; LIBBY, P. Sobrecarga Cardiovascular da COVID-19 e a Era Pós-COVID. **ABC Heart Fail Cardiomyop**. 2021; 1(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210001>

NAKAMICHI, K.; SHEN, J. Z.; LEE, C. S.; et al. Hospitalization and mortality associated with SARS-CoV-2 viral clades in COVID-19. **Sci Rep.**, v. 11, n. 1, p. 4802, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-82850-9..

NASCIMENTO, J. H. P. et al. COVID-19 e injúria miocárdica em UTI brasileira: alta incidência e maior risco de mortalidade intra-hospitalar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 275-282, 2021. DOI: 10.36660/abc.20200671

OUDIT, G. Y. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. **European journal of clinical investigation**, v. 39, n. 7, p. 618-625, 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x

POLETTI, P. et al. Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Italy, February to April 2020. **Euro Surveill**, v. 25, n. 31, p. 2001383, 2020. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.31.2001383.

PUNTMANN, V. O.; CARERJ, M. L.; WIETERS, I.; et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol.**, v. 5, n. 11, p. 1265-73, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Med Infect Dis.**, v. 35, p. 101613, 2020. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101613

RUDSKI, L.; JANUZZI, J. L.; RIGOLIN, V. H.; et al. Imagem multimodal na avaliação de complicações cardiovasculares em pacientes com COVID-19: painel de especialistas científicos do JACC. **J Am Coll Cardiol.**, p. 1345-1357, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.080

SARA L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol.*2014;103(6 Suppl 3):1-86.

SRMC - Sociedade de Ressonância Magnética Cardiovascular. **Declaração do SCMR sobre o papel da RMC em pacientes com histórico de infecção por COVID-19.** Disponível em <<https://scmr.org/news/526857/Statement-from-SCMR-on-the-Role-of-CMR-in-Patients-with-History-of-COVID-19-Infection.html>>. Acesso em: [27 mai 2022].

STOGIANNOS, N.; FOTOPOULOS, D.; WOZNITZA, N.; MALAMATENIOU, C. COVID-19 in the radiology department: What radiographers need to know. **Radiography (Lond)**, v. 26, n. 3, p. 254-263, 2020. DOI: 10.1016/j.radi.2020.05.012

VELASCO, I. T. et al. **Medicina de emergência: abordagem prática.** Barueri: Manole; 14ª edição (2020). ISBN-10; 8520462553.

WHO – World Health Organization. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** Disponível em <>. Acessado em [22 abr 2021]

XU, R. Y.; ZHU, X. F.; YANG, Y.; YE, P. High-sensitive cardiac troponin T. **J Geriatr Cardiol.**, v. 10, n. 1, p. 102-9, 2013. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.015..

YANG, L.; LIU, S.; LIU, J.; et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. **Signal Transduct Target Ther.**, v. 5, n. 1, p. 128, 2020. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2

ZHANG, B.; ZHOU, X.; ZHU, C.; SONG, Y.; et al.. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. **Front Mol Biosci.**, v. 7, n. 157, 2020. doi: 10.3389/fmolb.2020.00157.

ZHOU, P.; YANG, X.; WANG, X.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v. 579, p. 270–273, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “ANÁLISE DE INJÚRIA MIOCÁRDICA, AVALIADA PELA ECOCARDIOGRAFIA DE STRAIN EM PACIENTES INTERNADOS POR COVID-19, EM HOSPITAL DE NÍVEL TERCIÁRIO”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Almir Fernando Loureiro Fontes e Dr. Elmiro Santos Resende – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia..

Nesta pesquisa nós estamos buscando correlacionar possíveis achados de alterações segmentares da contratilidade do coração, pela Ecocardiografia de Strain com a infecção por SARS-COV-2 (COVID-19).

O Termo/Registro de Consentimento Livre e Esclarecido está sendo obtido pelo pesquisador Almir Fernando Loureiro Fontes, no Setor de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Deixamos claro que você tem o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar da pesquisa (conforme item IV da Resolução nº 466/2012 ou Capítulo. III da Resolução nº 510/2016). Após aceito o convite, será convidado para um local reservado, para assinatura deste termo, aplicação do questionário e realização do exame.

Na sua participação, você será submetido a realização de um exame ecocardiográfico, pela técnica de ecocardiografia de Strain após 3 meses da alta hospitalar e submetido a um questionário com perguntas semi-estruturadas para obtenção dos dados sociodemográficos e da infecção por COVID-19. A Ecocardiografia é um exame de ultrassom do coração, que não causa dano algum e serve para avaliar o tamanho e a função do mesmo. Este exame e a aplicação do questionário, terá a duração máxima de 20 minutos.

Informamos que estamos atendendo as orientações da Resolução nº 510/16, Capítulo VI, Art. 28: IV - manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob nossa guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. É compromisso do pesquisador responsável a divulgação dos resultados da pesquisa, em formato acessível ao grupo ou população que foi pesquisada (Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 3º, Inciso IV).

Você não terá nenhum gasto e nem ganho financeiro por participar na pesquisa.

Havendo algum dano decorrente da pesquisa, você terá direito a solicitar indenização através das vias judiciais (Código Civil, Lei 10.406/2002, Artigos 927 a 954 e Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 19).

Embora a pesquisa não utilize métodos danosos à dimensão física, psíquica, intelectual, moral, social, cultural ou espiritual do participante, existe o risco mínimo da identidade do mesmo ser revelada. Porém, os pesquisadores se comprometem a não divulgar dados que possam servir como identificação. Os resultados da pesquisa serão divulgados de forma coletiva. Os pesquisadores serão os únicos a terem acesso aos dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo. A identidade do participante não será revelada em nenhum momento, sendo o mesmo identificado utilizando um código criado aleatoriamente pelo pesquisador sem relação com o seu nome ou quaisquer outros dados (sem utilização das iniciais ou outros itens que poderiam identificá-lo).

Os benefícios serão que este estudo pretende auxiliar os profissionais de saúde no acompanhamento pós internação de COVID 19, analisando possíveis consequências das infecções moderadas e graves da doença no miocárdio.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você, assinada e rubricada pelos pesquisadores.

Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Almir Fernando Loureiro Fontes (34) 3218-2266 e/ou Prof Dr Elmiro Santos Resende (34) 3225-8628 – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Para obter orientações quanto aos direitos dos participantes de pesquisa acesse a cartilha no link: https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/Cartilha_Direitos_Eticos_2020.pdf.

Você poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos – CEP, da Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; pelo telefone (34) 3239-4131 ou pelo e-mail cep@propp.ufu.br. O CEP/UFU é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 20.....

Assinatura do(s) pesquisador(es)

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do participante de pesquisa

ECODOPPLERCARDIOGRAMA

Tipo Exame: #Eco transtorácico(X): Adulto() Strain(X)

Médico Executante:

Justificativa: Pós-Covid

Nome:

Pront. UFU:

Nº SUS:

Número:

DN: / / -Idade: -Sexo: () masc. () fem. -Peso: -Altura:

-Sup.Corpórea:

Procedência: #Uberlândia() : #UFU() Data alta hosp: / /

AO: _____ - AE: _____ - VD: _____ - DDVE: _____ - DSVE: _____ - EDSIV: _____ - EDPP: _____
AO: Asc.: Arco: desc.: mm Hipertrofia: _____ - AD: _____ -RITMO: regular () Irregular () FA - FC: bpm
AE: _____ volume: _____ ml/m ² - FD: E/A: _____ E/e': _____ TD: _____ S _____ D _____
VD: _____ -TAPSE: _____ - FAC: _____ SVD: _____
DDVE: () Normal () Aumentado * () DISCRETO * () MODERADO * () IMPORTANTE
F. Sistólica: () Normal * () Reduzida * () DISCRETO * () MODERADO * () IMPORTANTE
Alteração segmentar:
STRAIN: *2C (- %) *3C (- %) *4C (- %) *SGlobal (- %)
*FE (Theicholz): (Simpson):
F.DIAST: Preservada () -Reduzida/tipo1() -Pseudonormal/tipo2 () -Restritivo/tipo3() - Prejudicada() motivo:
Mitral: cúspides finas () espessadas (), mobilidade boa () diminuída (), ao Doppler sem () com () refluxo de grau Grad Diast mx.: mmHg
Aórtica: cúspides finas () espessadas (), trivalvular sim () não (), mobilidade boa () diminuída (), ao Doppler sem () com () refluxo de grau Grad Sist mx.: mmHg
Tricúspide: cúspides finas () espessadas (), mobilidade boa () diminuída (), ao Doppler sem () com () refluxo de grau
Pulmonar: cúspides finas () espessadas (), mobilidade boa () diminuída (), ao Doppler sem () com () refluxo de grau
Artéria Pulmonar: TA: ms PSP: mmHg (PAD: mmHg)
Pericárdio: espessado () sim, () não- s/derrame () - c/derrame () *discreto () *moderado () *importante () Tamponamento () sim () não
SIV/SIA:
OBS:
Conclusão: () Normal
- Câmaras cardíacas com dimensões:
- Função sistólica VE: VD: _____, () sem ou () com Hip.Pulm. () discreta () mod () import
- Função diastólica do tipo: _____ - Hipertrofia () sim () não () concêntrica () excêntrica, grau:
- Alteração de contratilidade segmentar () sim () não parede:
- Valvas: () insuficiência () estenose () dupla disfunção valvar
- Pericárdio:
Médico executante exame: _____ Data exame: / /

Questionário sintomas e classe funcional:

- 1) Falta de ar: () não () sim
- 2) Dor no peito: () não () sim
- 3) Complicações pós Covid: () não () sim Quais: _____
- 4) Sintomas atuais (CF NYHA): 1() 2() 3() 4()

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de Injúria Miocárdica, Avaliada pela Ecocardiografia de Strain em Pacientes Internados por COVID-19, em Hospital de Nível Terciário

Pesquisador: ELMIRO SANTOS RESENDE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57561722.0.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.449.382

Apresentação do Projeto:

A COVID 19 é uma doença de etiologia viral, Sars-cov-2, que teve seus primeiros relatos de casos em uma província chinesa de Hubei no final de 2019. Essa doença se espalhou e rapidamente foi considerada uma pandemia. Com o decorrer da disseminação uma das preocupações que surgiu foi a de possíveis sequelas advindas da infecção. A revisão de literatura demonstrou que há trabalhos que comprovam o acometimento do miocárdio, como uma possível sequela, em pacientes que foram hospitalizados durante a infecção por Sars-cov-2. Os estudos demonstraram que dosagem de Troponina T ultrasensível pode ser útil no delineamento dos pacientes que apresentam lesão do miocárdio, seja por miocardite por ação viral, fenômenos decorrentes da hipóxia, hipercoagulabilidade, estresse miocárdio, cor pulmonale e até mesmo pelo estado hiperinflamatório gerado pela doença. Outro aspecto interessante foi o levantamento do acometimento por exames de imagem, como a Ecocardiografia bidimensional, Ecocardiografia de Strain, ressonância magnética e biópsia endomiocárdica que comprovaram que os pacientes internados poderiam apresentar mesmo durante a internação imagens sugestivas de comprometimento funcional do miocárdio. Com isso, esse trabalho pretende realizar um estudo em 2 momentos de pacientes acometidos pela COVID 19: um durante a internação com análise de elevação de troponina T de forma retrospectiva e o outro de forma prospectiva com a realização de ecocardiografia de Strain. Com isso, pretende-se fazer um rastreio preventivo, para alterar um possível desfecho de eventuais danos cardíacos.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.449.382

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO - Serão inclusos no estudo, todos os casos de COVID 19 que foram internados no HC-UFU de março de 2021 a maio de 2021 do HCU/UFU Serão incluídos no estudo, pacientes com idade maior ou igual a 18 anos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO - Após a inclusão inicial, serão excluídos os pacientes que não apresentarem dosagem de troponina T durante a internação, que evoluírem para o óbito, que já tenham comprometimento miocárdico prévio (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca), que tenham sinais sugestivos de Insuficiência Renal e que possuam diagnóstico de Tromboembolismo Pulmonar durante a internação.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO - Correlacionar os achados de elevação de Troponina Ultrassensível e segmentares da Ecocardiografia de Strain com a infecção por SARS-COV-2.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS - 1- Realizar um levantamento de literatura sobre COVID -19 e acometimento do miocárdio. 2- Analisar as indicações utilizadas no pedido de troponina T em pacientes internados com COVID 19. 3- Elaborar a casuística de pacientes internados e que necessitaram de dosagem de troponina T durante a internação. 4- Analisar os fatores de confusão da injúria miocárdica durante a internação. 5- Realizar a ecocardiografia de Strain em 3 momentos (momento 0, após 3 meses e após 6 meses) e analisar as possíveis injúrias miocárdicas. 6- Analisar os dados de maneira global e se obtiver dados positivos e de relevância estatística propor ecocardiografia de Strain no acompanhamento desses pacientes.

HIPÓTESE - Pacientes com acometimento moderado a grave da infecção por SARS-COV-2 e que apresentaram elevação de troponina T, durante a internação, podem apresentar dano segmentar do miocárdio na análise por ecocardiografia de Strain.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS - Para evitar o risco de exposição de informações provenientes dos participantes da pesquisa, estes serão identificados por meio de números codificados cujo significado será conhecido apenas pelos pesquisadores. Toda a divulgação de resultados será feita de modo coletivo, sem qualquer menção que possa resultar em risco de identificação pessoal dos

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.449.382

voluntários. Ademais, não se identificou neste projeto alguma medida que possa resultar em risco físico, social ou mental para os voluntários.

BENEFÍCIOS - Este estudo pretende auxiliar os profissionais de saúde no acompanhamento pós internação de COVID 19, analisando possíveis consequências das infecções moderadas e graves da doença no miocárdio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As pendências listadas no Parecer Consubstanciado nº 5.408.041, de 13 de maio de 2022, seguem abaixo, bem como a resposta da equipe de pesquisa e a análise de atendimento ou não da pendência feita pelo CEP/UFU.

Pendência 1 - O CEP/UFU solicita informações de como será a participação da Clínica que realizará os exames de Ecocardiografia. Explicitar a participação da clínica nos documentos e inserir a Declaração Coparticipante.

RESPOSTA - A Clínica Medcor, participará única e exclusivamente, cedendo o aparelho de Ecocardiograma modelo Phillips Afiniti 70, em horário que não esteja sendo usado pela rotina habitual da clínica, para que os exames de ecocardiografia sejam realizados nos pacientes do estudo. Cada exame dura em média no máximo 10 minutos. Os exames são realizados pelo examinador, não havendo custo dos mesmos para os pacientes, instituição de pós graduação e nem para o examinador ou orientador do trabalho. Feito as correções no Projeto Detalhado e no Formulário da Plataforma Brasil. Anexado na Plataforma Brasil declaração de instituição co-participante da Clínica Medcor.

ANÁLISE DO CEP/UFU - Pendência Atendida.

=====
Pendência 2 - No orçamento próprio, o CEP/UFU solicita inserir os custos com transporte e alimentação, uma vez que o participante se deslocará até a Clínica para realizar o exame.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.449.382

RESPOSTA - A participação do paciente é voluntária, acordado previamente entre paciente e pesquisadores, tendo como contrapartida para o paciente, cópia do exame realizado e avaliação clínica feita pelo médico pesquisador referente aos resultados do exame. A participação do paciente será de no máximo 10 minutos, e ao final da realização do exame, será oferecido lanche para o participante da pesquisa. Caso, o paciente solicite pagamento de seu deslocamento, esse será pago pelo pesquisador. Feito as correções no Projeto Detalhado e no Formulário da Plataforma Brasil.

ANÁLISE DO CEP/UFU - Pendência Atendida.

=====

Pendência 3 - Na Metodologia, o CEP/UFU solicita esclarecimentos quanto à abordagem e a aplicação do TCLE aos participantes; e adequação nos documentos Formulário Plataforma Brasil e Projeto Detalhado.

RESPOSTA - Os participantes receberão esclarecimentos sobre o conteúdo da pesquisa e do exame e ecocardiografia, já no contato para agendamento (feito pelo examinador) e na sua chegada, explicitando os objetivos do exame, a maneira como é feito o exame (ultrassom do coração sem qualquer dano físico para o mesmo), a confidencialidade dos dados, a possibilidade dos resultados poderem auxiliar na pesquisa e exames futuros de pacientes com Covid, e além disso existe a formalização que os exames serão entregues para o mesmo de forma individual ao término dos mesmos em formato PDF em mãos ou pelo WhatsApp. Após esta explicação, o paciente aceitando participar da pesquisa é agendado o dia e horário, conforme acordado com o paciente, para ele comparecer a clínica para assinatura do TCLE, participação na pesquisa e realização do exame. Feito as correções no Projeto Detalhado e no Formulário da Plataforma Brasil.

ANÁLISE DO CEP/UFU - Pendência Atendida.

=====

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.449.382

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou os termos de acordo com Plataforma Brasil para submissão de projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no Parecer Consubstanciado nº 5.408.041, de 13 de maio de 2022, foram atendidas. Portanto, nessa versão o CEP/UFU não encontrou nenhum óbice ético.

De acordo com as atribuições definidas nas Resoluções CNS nº 466/12, CNS nº 510/16 e suas complementares, o CEP/UFU manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

Prazo para a entrega do Relatório Final ao CEP/UFU: DEZEMBRO/2022*.

* Tolerância máxima de 01 mês para o atraso na entrega do relatório final.

=====

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DE PESQUISA DEVE SER INFORMADA, IMEDIATAMENTE, AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE ÉTICA.

O CEP/UFU alerta que:

- a) Segundo as Resoluções CNS nº 466/12 e nº 510/16, o pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- b) O CEP/UFU poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto;
- c) A aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento às

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.449.382

Resoluções CNS nº 466/12 e nº 510/16 e suas complementares, não implicando na qualidade científica da pesquisa.

ORIENTAÇÕES AO PESQUISADOR:

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização e sem prejuízo (Resoluções CNS nº 466/12 e nº 510/16) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, na íntegra, por ele assinado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado pelo CEP/UFU e descontinuar o estudo após a análise, pelo CEP que aprovou o protocolo (Resolução CNS nº 466/12), das razões e dos motivos para a descontinuidade, aguardando a emissão do parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Resolução CNS nº 466/12). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro); e enviar a notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) apresentando o seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, destacando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. No caso de projetos do Grupo I ou II, apresentados à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador também deve informá-la, enviando o parecer aprobatório do CEP, para ser anexado ao protocolo inicial (Resolução nº 251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 5.449.382

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1887639.pdf	23/05/2022 16:44:41		Aceito
Outros	RespostaPendencia_Parecer5408041.docx	23/05/2022 16:43:56	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Almir_ProjetoDoutorado_parecer5408041.pdf	23/05/2022 16:43:32	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Outros	Declaracao_ClinicaMedCor.pdf	23/05/2022 16:43:16	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Outros	Declaracao_Medcor.pdf	31/03/2022 21:44:08	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Outros	InstrumentoColetaDados.pdf	31/03/2022 21:43:44	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Almir_ProjetoDoutorado_Corrigido.pdf	31/03/2022 21:43:17	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoCEP_assinado.pdf	31/03/2022 21:43:06	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Outros	DeclaracaoHCU.pdf	17/02/2022 10:22:48	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Outros	LinkCurriculoLattes.docx	17/02/2022 10:22:22	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Outros	TermoCompromissoEquiExec.pdf	17/02/2022 10:16:44	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_preenchido_versao_nov21.pdf	17/02/2022 10:16:25	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 05 de Junho de 2022

Assinado por:
ALEANDRA DA SILVA FIGUEIRA SAMPAIO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br