

# Avaliação Ecocardiográfica Seriada da Função do Ventrículo Direito e Sua Associação Com Capacidade Funcional, Dispneia e Difusão Pulmonar em Sobreviventes da Covid-19 Longa

*Serial Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function and Its Association With Functional Capacity, Dyspnea, and Pulmonary Diffusion in Post-COVID-19 Survivors*

Marcelo Rogelin,<sup>1</sup><sup>ID</sup> Adriana Ferraz Martins Graça Aranha,<sup>1</sup><sup>ID</sup> Fernanda Rodrigues Fonseca,<sup>1</sup><sup>ID</sup> Rosemeri Maurici da Silva,<sup>1</sup><sup>ID</sup> Guilherme Loureiro Fialho<sup>1</sup><sup>ID</sup>

Universidade Federal de Santa Catarina,<sup>1</sup> Florianópolis, SC – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Sobreviventes da covid-19 longa podem apresentar comprometimento funcional persistente e sequelas cardiopulmonares tardias. O ventrículo direito (VD) é particularmente suscetível a lesões, e a deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito (DLPLVD), medida pela ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking* (2D-STE), pode detectar disfunção sistólica subclínica do VD.

**Objetivo:** Avaliar as alterações longitudinais da função sistólica do VD, por meio da DLPLVD, da excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE), da variação fracional da área (FAC) e da velocidade sistólica do anel tricúspide (S'), e investigar suas associações com a capacidade funcional (teste de sentar e levantar de 30 segundos [TSL-30]), o estado funcional (Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19 [PCFS]), a dispneia (escala modificada do Medical Research Council [mMRC]) e o coeficiente de transferência do monóxido de carbono ( $K_{CO}$ ) em sobreviventes da covid-19 pós-aguda.

**Métodos:** Esta análise observacional incluiu participantes de uma coorte prospectiva de covid-19 pós-aguda avaliados em duas visitas de acompanhamento (AV1 e AV2), aproximadamente 4 e 13 meses após a infecção aguda. Foram incluídos adultos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada e ecocardiografia transtorácica (ETT) passível de análise por 2D-STE. A significância estatística foi definida como  $p < 0,05$  bicaudal.

**Resultados:** Foram incluídos 49 pacientes; 55,1% eram mulheres, a idade média foi de  $50,7 \pm 10,3$  anos, 63,3% apresentavam obesidade, 77,6% necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e 67,3% foram submetidos à ventilação mecânica invasiva (VMI). O desempenho no TSL-30 melhorou ( $10,1 \pm 3,3$  vs.  $11,6 \pm 3,1$  repetições;  $p = 0,004$ ), e o  $K_{CO}$  aumentou ( $4,1 \pm 0,7$  vs.  $4,3 \pm 0,8$  ml/min/mmHg/l;  $p = 0,002$ ), enquanto os escores da mMRC ( $p = 0,43$ ) e a mediana dos escores da PCFS ( $p = 0,11$ ) permaneceram inalterados. A TAPSE apresentou redução discreta, mas permaneceu dentro da faixa de referência da normalidade ( $2,2 \pm 0,3$  vs.  $2,1 \pm 0,2$  cm;  $p = 0,03$ ), enquanto a DLPLVD, a FAC e a S' não apresentaram alterações significativas ao longo do tempo. As correlações transversais entre os índices de função sistólica do VD e os desfechos clínicos foram fracas e não significativas tanto na AV1 quanto na AV2 ( $|r| < 0,30$ ;  $p > 0,05$ ). Na análise longitudinal, as alterações da DLPLVD apresentaram correlação positiva com as alterações do  $K_{CO}$  ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,05$ ), enquanto as alterações da FAC apresentaram correlação inversa com as alterações dos escores da PCFS ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,02$ ).

**Conclusão:** Nesta coorte de sobreviventes da covid-19 pós-aguda, a capacidade funcional e a capacidade de difusão pulmonar melhoraram ao longo do tempo, enquanto a DLPLVD permaneceu persistentemente reduzida, sem alterações longitudinais significativas. Esses achados exploratórios sugerem que os índices de função sistólica do VD não devem ser interpretados isoladamente como marcadores de limitação funcional durante o período tardio da covid-19 pós-aguda e reforçam o uso de uma abordagem integrada e multiparamétrica para a avaliação desses pacientes.

**Palavras-chave:** Síndrome de Pós-COVID-19 Aguda; Disfunção Ventricular Direita; Ecocardiografia; Deformação Longitudinal Global.

Correspondência: Marcelo Rogelin •

Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário. CEP: 88040-900. Florianópolis, SC – Brasil

E-mail: marcelorogelin@hotmail.com

Manuscrito recebido em 06/04/2026; revisado em 25/06/2026; aprovado em 07/07/2026

Editor responsável pela revisão: Marcelo Tavares

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20260051>

## Abstract

**Background:** Survivors of post-COVID-19 may experience persistent functional impairment and late cardiopulmonary sequelae. The right ventricle (RV) is particularly susceptible to injury, and RV free wall longitudinal strain (RVFWLS), measured by 2D speckle-tracking echocardiography (2D-STE), can detect subclinical RV systolic dysfunction.

**Objective:** To evaluate longitudinal changes in RV systolic function, assessed by RVFWLS, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), fractional area change (FAC), and tricuspid annular systolic velocity ( $S'$ ), and to investigate their associations with functional capacity (30-second sit-to-stand test [30STS]), functional status (Post-COVID-19 Functional Status Scale [PCFS]), dyspnea (modified Medical Research Council [mMRC] scale), and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) in post-COVID-19 survivors.

**Methods:** This observational analysis included participants from a prospective post-COVID-19 cohort evaluated at two follow-up visits (AV1 and AV2), approximately 4 and 13 months after the acute infection. Adults with confirmed SARS-CoV-2 infection and analyzable transthoracic echocardiography using 2D-STE were included. Statistical significance was defined as a two-sided  $p < 0.05$ .

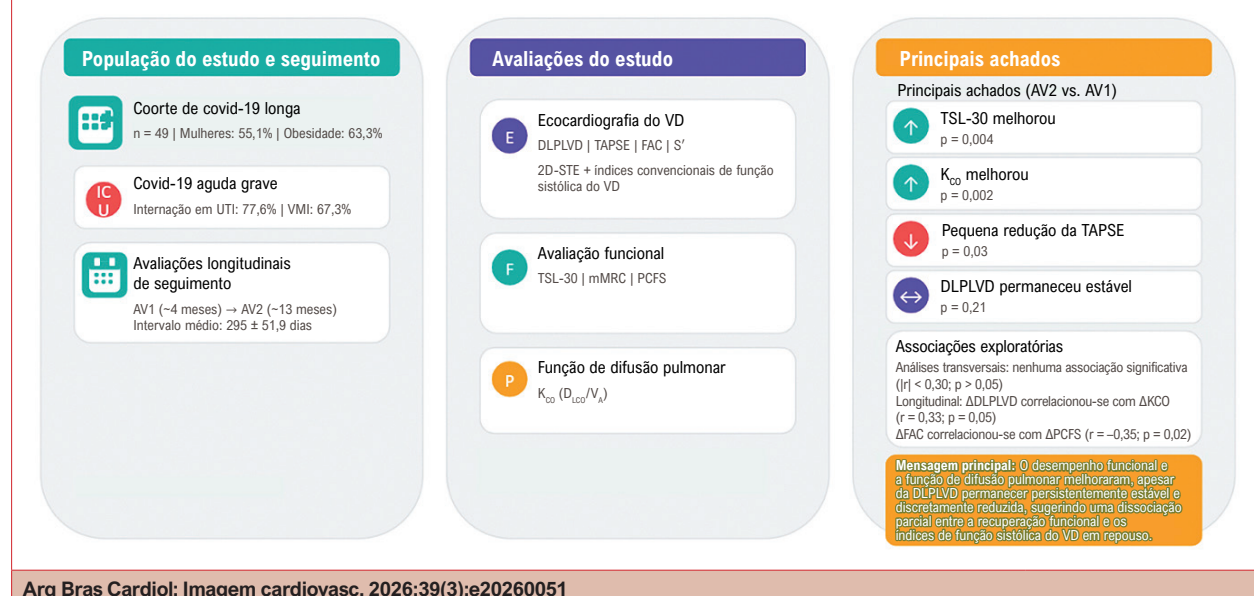
**Results:** A total of 49 patients were included; 55.1% were women, the mean age was  $50.7 \pm 10.3$  years, 63.3% had obesity, 77.6% required intensive care unit admission, and 67.3% underwent invasive mechanical ventilation. Performance on the 30STS improved ( $10.1 \pm 3.3$  vs  $11.6 \pm 3.1$  repetitions;  $p = 0.004$ ), and KCO increased ( $4.1 \pm 0.7$  vs  $4.3 \pm 0.8$  mL/min/mmHg/L;  $p = 0.002$ ), whereas mMRC scores ( $p = 0.43$ ) and median PCFS scores ( $p = 0.11$ ) remained unchanged. TAPSE decreased modestly but remained within the normal reference range ( $2.2 \pm 0.3$  vs  $2.1 \pm 0.2$  cm;  $p = 0.03$ ), while RVFWLS, FAC, and  $S'$  showed no significant changes over time. Cross-sectional correlations between RV systolic indices and clinical outcomes were weak and nonsignificant at both AV1 and AV2 ( $|r| < 0.30$ ;  $p > 0.05$ ). Longitudinally, changes in RVFWLS were positively correlated with changes in KCO ( $r = 0.33$ ;  $p = 0.05$ ), whereas changes in FAC were inversely correlated with changes in PCFS scores ( $r = -0.35$ ;  $p = 0.02$ ).

**Conclusion:** In this cohort of post-COVID-19 survivors, functional capacity and pulmonary diffusing capacity improved over time, whereas RVFWLS remained persistently reduced without significant longitudinal change. These exploratory findings suggest that RV systolic indices should not be interpreted in isolation as markers of functional limitation during the late post-COVID-19 period and support the use of an integrated, multiparametric approach to patient assessment.

**Keywords:** Post-Acute COVID-19 Syndrome; Right Ventricular Dysfunction; Echocardiography; Global Longitudinal Strain.

Full texts in English - <https://www.abcimaging.org/>

**Figura Central: Avaliação Ecocardiográfica Seriada da Função do Ventrículo Direito e Sua Associação Com Capacidade Funcional, Dispneia e Difusão Pulmonar em Sobreviventes da Covid-19 Longa**



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2026;39(3):e20260051

**Avaliação Ecocardiográfica Seriada da Função do Ventrículo Direito e Sua Associação Com Capacidade Funcional, Dispneia e Difusão Pulmonar em Sobreviventes da Covid-19 Pós-Aguda.** 2D-STE: ecocardiografia bidimensional com speckle tracking; AV1: primeira avaliação pós-aguda; AV2: segunda avaliação pós-aguda; DLCO: capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono; DLPLVD: deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito; FAC: variação fracional da área; KCO: coeficiente de transferência do monóxido de carbono; mMRC: escala modificada do Medical Research Council; PCFS: Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19;  $S'$ : velocidade sistólica do anel tricúspide; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; TSL-30: teste de sentar e levantar de 30 segundos; UTI: unidade de terapia intensiva; VA: volume alveolar; VD: ventrículo direito; VMI: ventilação mecânica invasiva.

## Introdução

A covid-19 longa é caracterizada por sintomas novos ou persistentes que geralmente se desenvolvem dentro de 3 meses após a infecção aguda por SARS-CoV-2, persistem por pelo menos 2 meses e afetam substancialmente o funcionamento diário.<sup>1</sup> Dispneia, redução da tolerância ao exercício e fadiga estão entre as manifestações mais comuns, sugerindo que alterações cardiopulmonares persistentes podem contribuir para o comprometimento funcional de longo prazo.<sup>1,2</sup> Entretanto, esses sintomas são multifatoriais e frequentemente não são adequadamente explicados por alterações em um único sistema orgânico, o que ressalta a necessidade de uma caracterização integrada abrangendo os domínios cardíaco, pulmonar e funcional.<sup>2,3</sup>

O acometimento cardíaco na covid-19 varia desde lesão miocárdica manifesta até disfunção miocárdica subclínica. O ventrículo direito (VD) é particularmente vulnerável devido à sua sensibilidade aos aumentos agudos da carga vascular pulmonar decorrentes da vasoconstrição pulmonar hipóxica, tromboinflamação, disfunção microvascular, efeitos da ventilação mecânica invasiva (VMI) e síndrome do desconforto respiratório agudo. Durante a fase aguda da covid-19, a disfunção do VD — incluindo alterações identificadas pela deformação longitudinal do VD derivada da ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking* (2D-STE) — tem sido consistentemente associada a desfechos clínicos desfavoráveis e mortalidade.<sup>4,5</sup> Uma revisão sistemática brasileira com metanálise de pacientes hospitalizados com covid-19 relatou elevada prevalência de alterações ecocardiográficas, com estimativas combinadas de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e do VD de 25% e 17%, respectivamente, destacando o valor clínico da imagem cardíaca durante a fase aguda.<sup>6</sup> A 2D-STE fornece uma avaliação sensível e reproduzível da mecânica do VD, e a deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito (DLPLVD) pode identificar disfunção sistólica sutil mesmo quando índices convencionais, como a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE), a variação fracional da área (FAC) e a velocidade sistólica do anel tricúspide (S'), permanecem dentro dos valores de referência da normalidade.<sup>7</sup> Além disso, dados normativos demonstram variações clinicamente relevantes da DLPLVD de acordo com a idade e o sexo, enfatizando a importância da interpretação contextualizada e da avaliação longitudinal.<sup>8</sup>

Apesar do crescente corpo de evidências sobre alterações do VD durante a fase aguda da covid-19, os dados longitudinais sobre a DLPLVD em pacientes com covid-19 longa e sua relação com a capacidade funcional, o estado funcional autorrelatado, a gravidade da dispneia e a capacidade de difusão pulmonar permanecem limitados. Estudos de seguimento têm produzido resultados heterogêneos e, de modo geral, concentraram-se apenas em desfechos de imagem, com integração limitada de testes funcionais e medidas fisiológicas pulmonares, particularmente em coortes caracterizadas por doença aguda grave e elevada carga de comorbidades cardiometabólicas.<sup>9,10</sup> Consequentemente, permanece incerto se as alterações longitudinais da mecânica do VD acompanham ou divergem

da recuperação do desempenho funcional e da capacidade de difusão pulmonar.

Assim, o objetivo primário deste estudo foi caracterizar a trajetória longitudinal da DLPLVD e dos índices convencionais de função sistólica do VD (TAPSE, FAC e S') entre aproximadamente 4 e 13 meses após a covid-19 aguda. Os objetivos secundários foram investigar as associações transversais e longitudinais da função sistólica do VD com a capacidade funcional avaliada pelo teste de sentar e levantar de 30 segundos (TSL-30), o estado funcional mensurado pela Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19 (PCFS), a gravidade da dispneia avaliada pela escala modificada do Medical Research Council (mMRC) e a capacidade de difusão pulmonar mensurada pelo coeficiente de transferência do monóxido de carbono ( $K_{CO}$ ). Também exploramos se as medidas funcionais e pulmonares basais prediziam independentemente a DLPLVD no seguimento após ajuste para a DLPLVD basal.

## Métodos

### Delineamento do estudo e cenário

Este estudo observacional representa uma análise de uma coorte prospectiva de sobreviventes da covid-19 longa acompanhados em um ambulatório de pesquisa especializado em covid-19 longa vinculado a um hospital universitário terciário no sul do Brasil. Para a presente análise, os participantes foram submetidos a duas avaliações padronizadas de seguimento: AV1 (primeira avaliação pós-aguda), realizada aproximadamente 4 meses após a fase aguda da covid-19, e AV2 (segunda avaliação pós-aguda), realizada aproximadamente 13 meses após a doença aguda. Os prontuários médicos referentes à hospitalização inicial foram revisados para obtenção das características clínicas e dos marcadores de gravidade da doença durante a fase aguda.

### Participantes

Foram elegíveis adultos ( $\geq 18$  anos) com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa, utilizando amostras obtidas por *swab* nasofaríngeo e/ou orofaríngeo, que receberam atendimento durante a fase aguda e posteriormente realizaram acompanhamento ambulatorial. A coorte prospectiva original foi composta por 124 sobreviventes da covid-19 longa. Para a presente análise longitudinal pareada, os participantes foram considerados elegíveis caso tivessem completado ambas as avaliações de seguimento e apresentassem ecocardiografia transtorácica (ETT) passível de análise, incluindo a DLPLVD, tanto na AV1 quanto na AV2. Assim, não foi realizado cálculo formal do tamanho amostral para esta análise secundária.

Os critérios de exclusão foram comprometimento cognitivo ou psiquiátrico que impedisse o fornecimento do consentimento informado ou o preenchimento dos questionários do estudo; ausência das medidas requeridas ou exames ecocardiográficos não passíveis de análise na AV1 e/ou AV2; doença terminal ou recebimento de cuidados paliativos; gestação; e idade  $< 18$  anos.

## Procedimentos do estudo e coleta de dados

Na AV1 e na AV2, os participantes foram submetidos às seguintes avaliações, de acordo com sua disponibilidade em cada visita: i) ETT; ii) testes de função pulmonar, incluindo espirometria e avaliação da capacidade de difusão pulmonar, quando aplicável; iii) avaliação da dispneia e do estado funcional por meio da mMRC e da PCFS; iv) medidas antropométricas; e v) avaliação da capacidade funcional por meio do TSL-30. Os sinais vitais, incluindo pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e  $SpO_2$ , foram registrados em cada visita.

## Variáveis demográficas e clínicas

A idade e o sexo foram registrados para todos os participantes. O índice de massa corporal foi calculado como o peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado ( $kg/m^2$ ) e classificado de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde.<sup>11</sup> As comorbidades pré-existentes, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito, doença pulmonar crônica (asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica), insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana, foram coletadas para fins descritivos e não foram consideradas variáveis analíticas primárias.

## Gravidade da covid-19 aguda

A gravidade da covid-19 aguda foi classificada de acordo com o maior nível de assistência necessário durante a hospitalização: leve (sem hospitalização), moderada (internação em enfermaria) ou grave (internação em unidade de terapia intensiva [UTI], com ou sem VMI). Os indicadores de suporte respiratório e outros marcadores de gravidade da doença, incluindo oxigenoterapia, VMI e  $SpO_2$ , foram extraídos dos prontuários médicos quando disponíveis.

## Avaliação da capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada por meio do TSL-30, de acordo com o protocolo do Senior Fitness Test.<sup>12</sup> Valores normativos específicos para idade e sexo foram utilizados exclusivamente para fornecer contexto clínico e não foram aplicados como pontos de corte diagnósticos.

## Avaliação da dispneia e do estado funcional

A gravidade da dispneia foi avaliada por meio da mMRC (intervalo de escores, 0-4).<sup>13</sup> O estado funcional foi avaliado por meio da PCFS (graus de 0-4), com base na versão brasileira validada em português.<sup>14</sup>

## Aquisição das imagens ecocardiográficas

A ETT foi realizada utilizando um sistema de ultrassonografia Vivid S6 (GE HealthCare, Tirat Carmel, Israel), equipado com um transdutor setorial M4S, permitindo a aquisição de imagens bidimensionais, em modo M, Doppler e de deformação miocárdica. A aquisição das imagens e as mensurações quantitativas foram realizadas de acordo com as recomendações internacionais contemporâneas para a avaliação ecocardiográfica das câmaras cardíacas direitas.<sup>8</sup>

## Mensurações ecocardiográficas

### DLPLVD

A DLPLVD foi mensurada por meio da 2D-STE a partir da janela apical de quatro câmaras com foco no VD. As imagens foram otimizadas para o rastreamento miocárdico, com frequência de quadros-alvo de 50-80 quadros/s. As análises foram realizadas utilizando três ciclos cardíacos consecutivos. A DLPLVD foi calculada como a média aritmética dos valores de pico da deformação longitudinal sistólica obtidos nos segmentos basal, médio e apical da parede livre do VD.<sup>8</sup>

### Definição de disfunção sistólica do VD

Para as análises categóricas, a disfunção sistólica do VD foi definida de acordo com limiares predefinidos consistentes com as recomendações internacionais contemporâneas: TAPSE < 1,7 cm, FAC < 35%,  $S'$  < 9,5 cm/s e DLPLVD > -20% (isto é, menos negativa que -20%).<sup>8</sup>

### Testes de função pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados no ambulatório do estudo e incluíram espirometria e mensuração da capacidade de difusão utilizando a técnica da respiração única. Todos os testes foram conduzidos por profissionais treinados, de acordo com os padrões atuais da American Thoracic Society/European Respiratory Society para aceitabilidade e reprodutibilidade.<sup>15</sup>

A capacidade de difusão pulmonar foi mensurada como a capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ ) utilizando o método da respiração única. O volume alveolar ( $V_A$ ) foi mensurado concomitantemente, e o  $K_{CO}$  foi calculado como  $D_{LCO}/V_A$ . Para os propósitos deste estudo, a função de difusão pulmonar foi representada principalmente pelo  $K_{CO}$  (ml/min/mmHg/l).<sup>16</sup>

### Variáveis do estudo e estratégia analítica

Os desfechos ecocardiográficos primários foram a DLPLVD, a TAPSE, a FAC e a  $S'$  mensuradas na AV1 e na AV2. Os desfechos funcionais e pulmonares incluíram o desempenho no TSL-30, o grau na escala PCFS, o escore de dispneia da mMRC e o  $K_{CO}$ .

As análises foram conduzidas utilizando três abordagens complementares. Primeiramente, análises transversais examinaram as associações entre os parâmetros ecocardiográficos do VD e os desfechos funcionais ou pulmonares separadamente na AV1 e na AV2. Em seguida, análises longitudinais avaliaram as alterações intraindividuais ao longo do tempo, com os escores de variação ( $\Delta$ ) calculados como o valor da AV2 menos o valor da AV1. Essas análises foram restritas aos participantes com medidas pareadas completas para a variável de interesse. Por fim, análises categóricas classificaram os participantes como melhorados, estáveis ou com piora de acordo com critérios predefinidos. Para os índices de função sistólica do VD, os limiares predefinidos para disfunção sistólica do VD foram utilizados para facilitar uma categorização clinicamente relevante.

## Análise estatística

Os dados foram inseridos no Microsoft Excel e analisados no IBM SPSS Statistics for Windows, versão 22 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As figuras foram geradas no R, versão 4.5.2 (R Foundation for Statistical Computing), utilizando o pacote “tidyverse”. Análises estratificadas selecionadas, incluindo comparações de acordo com internação em UTI e sexo, bem como modelos ajustados, quando aplicável, foram realizadas no R.

A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil), conforme apropriado, enquanto as variáveis categóricas são apresentadas como frequências absolutas e relativas. As comparações entre AV1 e AV2 foram realizadas utilizando o teste *t* pareado ou o teste de postos sinalizados de Wilcoxon, de acordo com a distribuição dos dados. As comparações entre grupos nas análises estratificadas foram conduzidas utilizando o teste *t* de Student ou o teste *U* de Mann-Whitney, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste exato de Fisher.

As associações entre os parâmetros ecocardiográficos e os desfechos funcionais ou pulmonares foram avaliadas por meio dos coeficientes de correlação de Pearson ou de Spearman, de acordo com as características distribucionais dos dados. A força das correlações foi interpretada utilizando limiares predefinidos com base no valor absoluto do coeficiente de correlação: fraca ( $< 0,30$ ), moderada ( $0,30-0,49$ ) e forte ( $\geq 0,50$ ).<sup>17</sup>

Foi realizada uma análise de poder de sensibilidade para coeficientes de correlação com o objetivo de contextualizar a ausência de um cálculo prospectivo do tamanho amostral. Assumindo um nível de significância bicaudal de  $\alpha = 0,05$  ( $p < 0,05$ ) e poder estatístico de 80%, os coeficientes mínimos de correlação detectáveis foram aproximadamente  $|r| = 0,39$  para  $n = 49$ ,  $|r| = 0,40$  para  $n = 46$ ,  $|r| = 0,42$  para  $n = 43$  e  $|r| = 0,46$  para  $n = 35$ . Assim, associações mais fracas podem não ter sido detectadas. Como não foi realizado ajuste formal para comparações múltiplas, as análises envolvendo múltiplas correlações e comparações entre subgrupos devem ser consideradas exploratórias. Intervalos de confiança de 95% são apresentados quando apropriado, e os tamanhos de efeito são apresentados como *d* de Cohen ou coeficiente de correlação bisserial por postos, conforme aplicável.

## Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, em conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (protocolo nº 4.290.578). O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes antes da inclusão no estudo.

## Resultados

### Participantes e seguimento

Entre os 124 participantes incluídos na coorte prospectiva original, 49 completaram ambas as visitas de seguimento e

apresentaram exames ecocardiográficos pareados passíveis de análise. As mulheres representaram 55,1% (27/49) da coorte, e obesidade estava presente em 63,3% (31/49). As comorbidades pré-existentes incluíram HAS em 33 participantes (67,3%), diabetes melito em 15 (30,6%), doença pulmonar crônica (asma ou DPOC) em dois (4,1%) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em um (2,0%).

A maioria dos participantes necessitou de hospitalização durante a fase aguda da covid-19, sendo que 38 (77,6%) foram internados em UTI e 33 (67,3%) necessitaram de VMI (Tabela 1).

A AV1 foi realizada, em média,  $122,6 \pm 52,8$  dias ( $4,0 \pm 1,7$  meses) após a doença aguda, enquanto a AV2 ocorreu após uma média de  $417,4 \pm 24,5$  dias ( $13,7 \pm 0,8$  meses).

**Tabela 1 – Características basais e gravidade da fase aguda dos participantes do estudo (n = 49)**

| Variável                                    | Geral           |
|---------------------------------------------|-----------------|
| Idade, anos                                 | 50,7 $\pm$ 10,3 |
| Sexo                                        |                 |
| Masculino                                   | 22 (44,9)       |
| Feminino                                    | 27 (55,1)       |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                      | 32,1 $\pm$ 5,8  |
| Categoria do IMC                            |                 |
| Eutrofia (18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )     | 1 (2,0)         |
| Sobrepeso (25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup> )    | 17 (34,7)       |
| Obesidade ( $\geq 30,0$ kg/m <sup>2</sup> ) | 31 (63,3)       |
| Hospitalização durante a covid-19 aguda     |                 |
| Não                                         | 5 (10,2)        |
| Sim                                         | 44 (89,8)       |
| Gravidade da covid-19 aguda                 |                 |
| Leve                                        | 5 (10,2)        |
| Moderada                                    | 6 (12,2)        |
| Grave                                       | 38 (77,6)       |
| Internação em UTI                           |                 |
| Não                                         | 11 (22,4)       |
| Sim                                         | 38 (77,6)       |
| VMI                                         |                 |
| Não                                         | 16 (32,7)       |
| Sim                                         | 33 (67,3)       |

Os dados são apresentados como média  $\pm$  DP ou *n* (%), conforme apropriado. DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; UTI: unidade de terapia intensiva; VMI: ventilação mecânica invasiva.

O intervalo médio entre as avaliações foi de  $295,0 \pm 51,9$  dias. O delineamento do estudo e os principais achados estão resumidos na Figura Central.

### Capacidade funcional, dispneia, estado funcional e difusão pulmonar

Entre a AV1 e a AV2, a capacidade funcional avaliada pelo TSL-30 e o  $K_{CO}$  melhoraram significativamente. Em contraste, a gravidade da dispneia (mMRC) e o estado funcional (PCFS) permaneceram inalterados (Tabela 2).

### Alterações longitudinais da função do VD

Entre os índices de função sistólica do VD, a TAPSE apresentou discreta redução entre a AV1 e a AV2, embora os valores tenham permanecido dentro dos valores de referência da normalidade. Não foram observadas alterações longitudinais significativas na DLPLVD, na FAC ou na S' (Tabela 3).

**Tabela 2 – Estado funcional, dispneia, capacidade funcional e difusão pulmonar na AV1 e na AV2**

| Variável                 | AV1            | AV2            | Valor de p |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|
| mMRC                     | 1,0 (0,0-2,0)  | 1,0 (0,0-2,0)  | 0,430      |
| PCFS                     | 2,0 (1,0-3,0)  | 2,0 (1,0-3,0)  | 0,110      |
| TSL-30                   | 10,1 $\pm$ 3,3 | 11,6 $\pm$ 3,1 | 0,004      |
| $K_{CO}$ , mL/min/mmHg/L | 4,1 $\pm$ 0,7  | 4,3 $\pm$ 0,8  | 0,002      |

Os valores de p foram calculados utilizando o teste de postos sinalizados de Wilcoxon para variáveis ordinais (mMRC e PCFS) e o teste t pareado para variáveis contínuas (TSL-30 e  $K_{CO}$ ). Os dados são apresentados como média  $\pm$  DP ou mediana (IIQ), conforme apropriado. AV1: primeira avaliação pós-aguda; AV2: segunda avaliação pós-aguda; DP: desvio-padrão; IIQ: intervalo interquartil;  $K_{CO}$ : coeficiente de transferência do monóxido de carbono; mMRC: escala modificada do Medical Research Council; PCFS: Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19; TSL-30: teste de sentar e levantar de 30 segundos.

### Associações transversais entre a função do VD e os desfechos clínicos

As análises transversais realizadas separadamente na AV1 e na AV2 não revelaram associações significativas entre os índices de função sistólica do VD e os desfechos funcionais ou pulmonares (todos  $p > 0,05$ ) (Tabela S1; Tabela S2).

### Associações longitudinais

Nas análises baseadas nas alterações intraindividuais ( $\Delta = AV2 - AV1$ ), as alterações da DLPLVD apresentaram correlação positiva com as alterações do  $K_{CO}$  ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,05$ ), enquanto as alterações da FAC apresentaram correlação inversa com as alterações dos escores da PCFS ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,02$ ). Nenhuma outra correlação longitudinal atingiu significância estatística (Tabela 4).

Nas análises baseadas em trajetórias categóricas (melhora, estabilidade ou piora), as alterações da TAPSE apresentaram correlação inversa com a trajetória de desempenho no TSL-30 ( $p = -0,37$ ;  $p = 0,01$ ), enquanto todas as demais associações não foram significativas (Tabela S3).

### Análises estratificadas de acordo com a gravidade da fase aguda e o sexo

Quando os participantes foram estratificados de acordo com a internação em UTI durante a fase aguda, a DLPLVD na AV1 apresentou uma tendência não significativa a valores menos favoráveis entre os pacientes que necessitaram de cuidados em UTI em comparação com aqueles que não necessitaram ( $-16,8 \pm 4,7\%$  vs.  $-19,3 \pm 3,4\%$ ;  $p = 0,07$ ). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os demais índices de função sistólica do VD nem para as medidas funcionais e pulmonares (Tabela 5). Na AV2, os parâmetros ecocardiográficos do VD, os desfechos funcionais e o  $K_{CO}$  foram comparáveis entre os grupos UTI e não UTI (Tabela 6).

As análises estratificadas por sexo não demonstraram diferenças significativas nos parâmetros ecocardiográficos do VD nem nos desfechos funcionais e pulmonares na AV1. Na AV2, os homens apresentaram valores mais baixos de TAPSE e FAC do que as mulheres, enquanto a DLPLVD e a S' permaneceram comparáveis entre os sexos. Os escores da PCFS apresentaram uma diferença limítrofe entre homens e mulheres (Tabela 7).

**Tabela 3 – Alterações longitudinais das medidas ecocardiográficas do VD entre a AV1 e a AV2**

| Variável  | AV1             | AV2             | DM*   | 95% CI        | Valor de p |
|-----------|-----------------|-----------------|-------|---------------|------------|
| TAPSE, cm | 2,2 $\pm$ 0,3   | 2,1 $\pm$ 0,2   | -0,09 | -0,17 a -0,01 | 0,03       |
| DLPLVD, % | -17,4 $\pm$ 4,5 | -18,4 $\pm$ 3,5 | -0,99 | -2,53 a 0,56  | 0,21       |
| FAC, %    | 46,8 $\pm$ 7,4  | 44,6 $\pm$ 11,2 | -2,26 | -5,75 a 1,23  | 0,20       |
| S', cm/s  | 12,6 $\pm$ 2,4  | 12,2 $\pm$ 2,0  | -0,45 | -1,02 a 0,12  | 0,12       |

\*DM foi calculada como  $AV2 - AV1$ . Os dados são apresentados como média  $\pm$  DP. AV1: primeira avaliação pós-aguda; AV2: segunda avaliação pós-aguda; DP: desvio-padrão; DLPLVD: deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito; DM: diferença média; FAC: variação fracional da área; IC95%: intervalo de confiança de 95%; S': velocidade sistólica do anel tricúspide; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide.

## Artigo Original

Nos modelos de análise de covariância com a DLPLVD na AV2 como variável dependente, a DLPLVD basal como covariável e cada medida funcional ou pulmonar basal inserida individualmente como preditora de interesse, nenhuma das medidas funcionais ou pulmonares basais predisse independentemente a DLPLVD no seguimento após ajuste para a DLPLVD basal (Tabela 8).

### Discussão

Este estudo fornece uma avaliação longitudinal de sobreviventes da covid-19 longa pertencentes a uma coorte caracterizada por doença aguda grave e elevada carga de comorbidades cardiometabólicas. Ao longo de um intervalo médio de seguimento de aproximadamente 10 meses,

medidas objetivas de desempenho funcional, avaliadas pelo TSL-30, e da função de difusão pulmonar, representada pelo  $K_{CO}$ , melhoraram significativamente. Em contraste, a gravidade da dispneia e o estado funcional autorrelatado, avaliados pela mMRC e pela PCFS, respectivamente, permaneceram inalterados, apesar de uma tendência descritiva favorável. Do ponto de vista cardiovascular, os índices convencionais de função sistólica do VD permaneceram amplamente preservados, com exceção de uma discreta, porém estatisticamente significativa, redução da TAPSE, que, ainda assim, permaneceu dentro dos valores de referência da normalidade. Da mesma forma, a DLPLVD permaneceu discretamente reduzida, sem alterações longitudinais significativas, consistente com comprometimento sistólico subclínico persistente do VD.<sup>8</sup>

**Tabela 4 – Correlações entre as alterações longitudinais das medidas ecocardiográficas do VD e os desfechos clínicos**

| Parâmetro $\Delta$ VD* | mMRC             | PCFS             | TSL-30           | KCO              |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| RVFWLS                 | -0,16 (p = 0,28) | -0,06 (p = 0,71) | 0,007 (p = 0,96) | 0,33 (p = 0,05)  |
| TAPSE                  | -0,12 (p = 0,43) | -0,01 (p = 0,92) | -0,19 (p = 0,21) | 0,003 (p = 0,99) |
| FAC                    | -0,17 (p = 0,25) | -0,35 (p = 0,02) | 0,07 (p = 0,67)  | -0,06 (p = 0,73) |
| S'                     | 0,02 (p = 0,89)  | 0,02 (p = 0,89)  | -0,21 (p = 0,17) | -0,28 (p = 0,11) |

Os valores representam coeficientes de correlação (r ou  $\rho$ ) com os respectivos valores de p. Foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson ou de Spearman, conforme apropriado. \* $\Delta$ VD foi calculado como AV2 – AV1. AV1: primeira avaliação pós-aguda; AV2: segunda avaliação pós-aguda; DLPLVD: deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito; FAC: variação fracional da área;  $K_{CO}$ : coeficiente de transferência do monóxido de carbono; mMRC: escala modificada do Medical Research Council; PCFS: Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19; RVFWLS: strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito; S': velocidade sistólica do anel tricúspide; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; TSL-30: teste de sentar e levantar de 30 segundos; VD: ventrículo direito.

**Tabela 5 – Medidas ecocardiográficas do VD e desfechos clínicos na AV1 de acordo com a internação em UTI**

| Variável                 | Não UTI (n = 11) | UTI (n = 38)    | Valor de p | Tamanho de efeito* |
|--------------------------|------------------|-----------------|------------|--------------------|
| DLPLVD, %                | -19,3 $\pm$ 3,4  | -16,8 $\pm$ 4,7 | 0,07       | 0,55               |
| TAPSE, cm                | 2,2 $\pm$ 0,3    | 2,2 $\pm$ 0,3   | 0,81       | 0,08               |
| FAC, %                   | 49,2 $\pm$ 7,4   | 46,1 $\pm$ 7,3  | 0,25       | 0,40               |
| S', cm/s                 | 12,4 $\pm$ 2,3   | 12,7 $\pm$ 2,4  | 0,71       | -0,12              |
| TSL-30, repetições       | 11,3 $\pm$ 1,6   | 10,0 $\pm$ 3,6  | 0,36       | 0,38               |
| $K_{CO}$ , ml/min/mmHg/l | 4,0 $\pm$ 0,5    | 4,2 $\pm$ 0,8   | 0,32       | -0,30              |
| mMRC, mediana (IIQ)      | 1,0 (0,0-3,0)    | 1,0 (0,0-2,0)   | 0,09       | -0,06              |
| PCFS, mediana (IIQ)      | 2,0 (0,5-2,5)    | 2,0 (2,0-3,0)   | 0,65       | 0,27               |

Os valores de p foram calculados utilizando o teste t de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para variáveis ordinais ou contínuas sem distribuição normal. Os dados são apresentados como média  $\pm$  DP ou mediana (IIQ), conforme apropriado. \*Tamanho do efeito apresentado como d de Cohen para os testes t de amostras independentes e coeficiente de correlação bisserial por postos para o teste U de Mann-Whitney. AV1: primeira avaliação pós-aguda; DLPLVD: deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito; DP: desvio-padrão; FAC: variação fracional da área; IIQ: intervalo interquartil;  $K_{CO}$ : coeficiente de transferência do monóxido de carbono; mMRC: escala modificada do Medical Research Council; PCFS: Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19; S': velocidade sistólica do anel tricúspide; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; TSL-30: teste de sentar e levantar de 30 segundos; UTI: unidade de terapia intensiva.

A suscetibilidade do VD à lesão durante a fase aguda da covid-19 está bem estabelecida. Alterações vasculares pulmonares e processos tromboinflamatórios aumentam a pós-carga do VD e podem precipitar disfunção sistólica do VD.<sup>5</sup> Em 2022, pesquisadores da Mayo Clinic compararam ecocardiogramas realizados antes da covid-19 com o primeiro exame ambulatorial após a infecção, utilizando análise cega

da deformação miocárdica por um laboratório central e uma definição rigorosa de deterioração clinicamente significativa. De modo geral, não encontraram alteração clinicamente significativa na média da deformação da parede livre do VD, embora um subgrupo de pacientes tenha apresentado piora significativa, particularmente aqueles com novos sintomas cardiopulmonares e doença cardiovascular pré-existente.<sup>7</sup>

**Tabela 6 – Medidas ecocardiográficas do VD e desfechos clínicos na AV2 de acordo com a internação em UTI**

| Variável                        | Não UTI (n = 11) | UTI (n = 38)  | Valor de p | Tamanho de efeito* |
|---------------------------------|------------------|---------------|------------|--------------------|
| DLPLVD, %                       | -18,1 ± 2,7      | -18,5 ± 3,7   | 0,69       | 0,12               |
| TAPSE, cm                       | 2,2 ± 0,2        | 2,1 ± 0,3     | 0,38       | 0,29               |
| FAC, %                          | 43,4 ± 15,7      | 45,4 ± 9,9    | 0,97       | -0,18              |
| S', cm/s                        | 12,3 ± 1,6       | 12,2 ± 2,1    | 0,89       | 0,04               |
| TSL-30, repetições              | 11,9 ± 2,4       | 11,5 ± 3,1    | 0,89       | 0,13               |
| K <sub>co</sub> , ml/min/mmHg/l | 4,1 ± 0,7        | 4,3 ± 0,8     | 0,51       | -0,23              |
| mMRC, mediana (IIQ)             | 1,0 (0,2-1,0)    | 1,0 (0,0-2,0) | 0,40       | 0,05               |
| PCFS, mediana (IIQ)             | 2,0 (1,0-2,0)    | 2,0 (1,0-3,0) | 0,50       | 0,22               |

Os valores de p foram calculados utilizando o teste t de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para variáveis ordinais ou contínuas sem distribuição normal. Os dados são apresentados como média ± DP ou mediana (IIQ), conforme apropriado. \*Tamanho do efeito apresentado como d de Cohen para os testes t de amostras independentes e coeficiente de correlação bisserial por postos para o teste U de Mann-Whitney. AV2: segunda avaliação pós-aguda; DLPLVD: deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito; DP: desvio-padrão; FAC: variação fracional da área; IIQ: intervalo interquartil; K<sub>co</sub>: coeficiente de transferência do monóxido de carbono; mMRC: escala modificada do Medical Research Council; PCFS: Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19; S': velocidade sistólica do anel tricúspide; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; TSL-30: teste de sentar e levantar de 30 segundos; UTI: unidade de terapia intensiva.

**Tabela 7 – Medidas ecocardiográficas do VD e desfechos clínicos na AV2 de acordo com o sexo**

| Variável                        | Masculino (n = 22) | Feminino (n = 27) | Valor de p | Tamanho do efeito* |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|------------|--------------------|
| DLPLVD, %                       | -18,0 ± 3,3        | -18,7 ± 3,7       | 0,47       | -0,20              |
| TAPSE, cm                       | 2,0 ± 0,2          | 2,2 ± 0,3         | 0,01       | -0,71              |
| FAC, %                          | 43,5 ± 5,8         | 46,1 ± 14,3       | 0,04       | 0,34               |
| S', cm/s                        | 12,0 ± 2,1         | 12,4 ± 2,0        | 0,46       | -0,21              |
| TSL-30, repetições              | 12,3 ± 3,2         | 11,1 ± 2,8        | 0,19       | -0,23              |
| K <sub>co</sub> , ml/min/mmHg/l | 4,4 ± 0,9          | 4,1 ± 0,7         | 0,36       | 0,30               |
| mMRC, mediana (IIQ)             | 0,5 (0,0-1,2)      | 1,0 (0,0-2,0)     | 0,66       | 0,18               |
| PCFS, mediana (IIQ)             | 1,5 (0,0-2,2)      | 2,0 (2,0-3,0)     | 0,05       | 0,22               |

Os valores de p foram calculados utilizando o teste t de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para variáveis ordinais ou contínuas sem distribuição normal. Os dados são apresentados como média ± DP ou mediana (IIQ), conforme apropriado. \*Tamanho do efeito apresentado como d de Cohen para os testes t de amostras independentes e coeficiente de correlação bisserial por postos para o teste U de Mann-Whitney. AV2: segunda avaliação pós-aguda; DLPLVD: deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito; DP: desvio-padrão; FAC: variação fracional da área; IIQ: intervalo interquartil; K<sub>co</sub>: coeficiente de transferência do monóxido de carbono; mMRC: escala modificada do Medical Research Council; PCFS: Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19; S': velocidade sistólica do anel tricúspide; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; TSL-30: teste de sentar e levantar de 30 segundos.

**Tabela 8 – Modelos de ANCOVA avaliando medidas funcionais e pulmonares basais como preditoras da DLPLVD na AV2 após ajuste para a DLPLVD basal**

| Modelo (preditor na AV1) | F (gl1, gl2)  | Valor de p | $\eta^2$ parcial |
|--------------------------|---------------|------------|------------------|
| mMRC                     | 1,930 (1, 47) | 0,17       | 0,039            |
| PCFS                     | 0,180 (1, 47) | 0,67       | 0,004            |
| TSL-30                   | 1,345 (1, 45) | 0,25       | 0,029            |
| $K_{CO}$                 | 0,225 (1, 39) | 0,64       | 0,006            |

A variável dependente foi a DLPLVD na AV2. A DLPLVD basal (AV1) foi incluída como covariável. Cada modelo incluiu uma única medida funcional ou pulmonar basal como preditora de interesse. ANCOVA: análise de covariância; AV1: primeira avaliação pós-aguda; AV2: segunda avaliação pós-aguda; DLPLVD: deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito; gl: graus de liberdade;  $K_{CO}$ : coeficiente de transferência do monóxido de carbono; mMRC: escala modificada do Medical Research Council; PCFS: Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19; TSL-30: teste de sentar e levantar de 30 segundos.

Estudos longitudinais de outras coortes também sugeriram que o remodelamento e a disfunção do VD melhoram na maioria dos sobreviventes, mas persistem em subgrupos clinicamente relevantes, potencialmente atenuando associações lineares quando as análises são realizadas em toda a coorte.<sup>18</sup> Em consonância com essa heterogeneidade, estudos focados em sobreviventes de UTI relataram comprometimento mais persistente da deformação do VD e dos índices convencionais de função sistólica do VD em comparação com populações controle,<sup>19</sup> enquanto outras coortes longitudinais demonstraram melhora estatisticamente significativa da deformação do VD ao longo de aproximadamente 1 ano, apesar de alterações absolutas mínimas.<sup>20</sup> Em contrapartida, grandes coortes com seguimento mais prolongado relataram valores de deformação do VD comparáveis aos dos participantes controle em alguns cenários,<sup>10</sup> reforçando o conceito de que as alterações da mecânica do VD na covid-19 longa são em geral sutis, heterogêneas entre diferentes fenótipos clínicos e nem sempre se refletem na carga de sintomas.<sup>19,21</sup> Os presentes achados, caracterizados pela preservação dos índices convencionais de função sistólica do VD em conjunto com uma DLPLVD persistentemente, porém discretamente, reduzida, inserem-se nesse conjunto heterogêneo de evidências e reforçam a importância de considerar tanto o fenótipo clínico quanto as diferenças metodológicas na interpretação dos resultados entre estudos.

A elevada carga de comorbidades cardiometabólicas da nossa coorte também merece consideração na interpretação dos valores persistentemente reduzidos da DLPLVD. Embora os limiares recomendados pelas diretrizes sejam úteis para a classificação categórica, eles não foram desenvolvidos especificamente para populações com covid-19 longa que apresentam alta prevalência de obesidade, HAS e diabetes

melito. Assim, na ausência de um grupo controle sem covid-19 e de dados ecocardiográficos prévios à infecção, alterações residuais da DLPLVD devem ser interpretadas com cautela e não devem ser atribuídas exclusivamente à infecção prévia por SARS-CoV-2.

As análises transversais realizadas em ambas as avaliações de seguimento demonstraram correlações fracas e não significativas ( $|r| < 0,30$ ;  $p > 0,05$ ) entre os índices de função sistólica do VD (DLPLVD, TAPSE, FAC e  $S'$ ) e os desfechos clínicos, incluindo dispneia (mMRC), estado funcional (PCFS), capacidade funcional (TSL-30) e função de difusão pulmonar ( $K_{CO}$ ). Esses achados sugerem que, em um único momento durante o período tardio da covid-19 longa, o desempenho sistólico do VD em repouso, seja avaliado por parâmetros ecocardiográficos convencionais ou por imagem de deformação miocárdica, não apresenta relação linear com a gravidade da dispneia, a limitação funcional autorrelatada, o desempenho funcional objetivo ou a capacidade de difusão pulmonar.<sup>22,23</sup> Essa observação é consistente com a fisiopatologia multifatorial da covid-19 longa, na qual os sintomas persistentes e a limitação funcional percebida provavelmente refletem os efeitos combinados de doença pulmonar residual, alterações cardiovasculares, descondicionamento periférico, disfunção autonômica e fatores psicossociais. A interação entre esses mecanismos pode contribuir para a dissociação frequentemente observada entre medidas cardiopulmonares objetivas e desfechos autorrelatados pelos pacientes.<sup>3</sup>

Quando as alterações longitudinais ( $\Delta$ ) foram analisadas, emergiram duas associações modestas, porém biologicamente plausíveis. As alterações da DLPLVD apresentaram correlação positiva com as alterações do  $K_{CO}$  ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,05$ ), enquanto as alterações da FAC apresentaram correlação inversa com as alterações dos escores da PCFS ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,02$ ). A associação entre melhora da transferência pulmonar de gases e da mecânica do VD é fisiologicamente plausível, considerando a sensibilidade do desempenho do VD às alterações da pós-carga vascular pulmonar.<sup>23</sup> Entretanto, a associação entre  $\Delta$ DLPLVD e  $\Delta K_{CO}$  atingiu apenas o limiar convencional de significância estatística e, portanto, deve ser considerada geradora de hipóteses, especialmente porque não foi realizado ajuste para comparações múltiplas. A recuperação parcial da interface alvéolo-capilar pode ser acompanhada por melhora paralela, embora discreta, da função mecânica do VD.<sup>24,25</sup> De forma semelhante, a FAC — geralmente considerada uma medida mais global do desempenho sistólico do VD do que os índices anulares isoladamente — pode captar alterações clinicamente relevantes associadas à trajetória funcional percebida pelos pacientes em indivíduos selecionados.<sup>8,26,27</sup>

Utilizando a abordagem baseada em trajetórias categóricas, a correlação inversa entre as alterações da TAPSE e a trajetória de desempenho no TSL-30 ( $\rho = -0,37$ ;  $p = 0,01$ ) indica que maiores reduções longitudinais da TAPSE estiveram associadas a maior melhora nas categorias de desempenho do TSL-30. A TAPSE é altamente dependente das condições de carga, reflete apenas a excursão longitudinal do anel tricúspide e está sujeita à variabilidade de mensuração. Consequentemente, as diretrizes atuais recomendam uma avaliação multiparamétrica

da função sistólica do VD em vez da utilização da TAPSE como medida isolada.<sup>8</sup> Embora a redução da TAPSE durante a hospitalização por covid-19 aguda tenha sido consistentemente associada a desfechos desfavoráveis, incluindo mortalidade, em metanálises,<sup>28</sup> uma pequena redução isolada durante o período tardio da covid-19 longa, na ausência de alterações concordantes na FAC, na  $S'$  ou na DLPLVD, provavelmente reflete variação hemodinâmica, variabilidade de mensuração ou alterações seletivas do movimento longitudinal do anel, em vez de uma deterioração real da função sistólica global do VD.<sup>8,19</sup> A estabilidade da FAC e da  $S'$  observada em nossa coorte reforça essa interpretação.

A melhora significativa no desempenho do TSL-30, juntamente com o aumento do  $K_{CO}$ , sugere recuperação objetiva tanto do desempenho funcional quanto da capacidade de difusão pulmonar, a qual pode não ser proporcionalmente refletida por medidas baseadas em sintomas ou autorrelatadas do estado funcional. Uma explicação plausível é que a melhora no desempenho do TSL-30 reflita parcialmente o condicionamento periférico, incluindo ganhos de força e resistência dos membros inferiores, aumento da tolerância ao exercício submáximo e/ou participação em programas de reabilitação, fatores que podem melhorar o desempenho funcional apesar da estabilidade dos achados ecocardiográficos.<sup>29,30</sup> Revisões sistemáticas e metanálises de intervenções de reabilitação em populações com covid-19 longa demonstraram consistentemente melhora dos desfechos funcionais, incluindo o desempenho no teste de sentar e levantar.<sup>31</sup> Da mesma forma, estudos longitudinais com sobreviventes de hospitalização por covid-19 frequentemente relataram melhora progressiva da capacidade de difusão pulmonar ( $D_{LCO}$  e  $K_{CO}$ ) ao longo do tempo, embora comprometimento residual possa persistir em alguns indivíduos e a recuperação possa eventualmente atingir um platô, contextualizando o discreto aumento do  $K_{CO}$  observado em nossa coorte.<sup>32</sup> Apesar dessas melhoras objetivas, a estabilidade da mediana dos escores da mMRC e da PCFS é consistente com evidências provenientes de estudos que utilizaram o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e de revisões sistemáticas, indicando que a intolerância ao esforço e a dispnéia persistente na covid-19 longa decorrem de múltiplos mecanismos inter-relacionados (p.ex., alterações ventilatórias, relacionadas à perfusão, circulatórias, periféricas e autonômicas), tornando improvável que qualquer marcador fisiológico isolado em repouso explique adequadamente a gravidade dos sintomas ou a limitação funcional.<sup>33,34</sup>

As análises estratificadas forneceram achados adicionais que devem ser considerados geradores de hipóteses. Quando os participantes foram estratificados de acordo com a gravidade da fase aguda, a DLPLVD apresentou uma tendência não significativa a valores mais comprometidos entre os pacientes que necessitaram de internação em UTI na AV1, enquanto os valores convergiram na AV2, um padrão consistente com maior vulnerabilidade inicial do VD na covid-19 grave, seguida por recuperação parcial ou adaptação fisiológica ao longo do tempo.<sup>5,18</sup> As análises estratificadas por sexo mostraram que os homens apresentaram valores mais baixos de TAPSE e FAC na AV2 e experimentaram maiores reduções longitudinais da TAPSE e da  $S'$ , enquanto as mulheres tenderam a relatar maior

limitação funcional na PCFS. Essas observações devem ser interpretadas com cautela, pois os índices de função sistólica do VD são influenciados pelas condições de carga e estão sujeitos à variabilidade biológica e técnica.<sup>8</sup> Ainda assim, a maior carga de sintomas relatada pelas mulheres é consistente com estudos prévios em populações com covid-19 longa que utilizaram instrumentos de avaliação do estado funcional e coortes de reabilitação.<sup>35-37</sup> Por fim, a análise de covariância demonstrou que os valores basais da mMRC, da PCFS, do TSL-30 e do  $K_{CO}$  não estiveram independentemente associados à DLPLVD no seguimento após ajuste para a DLPLVD basal, sugerindo que a gravidade inicial dos sintomas, do comprometimento funcional ou da disfunção pulmonar não predisse de forma robusta a deformação miocárdica subsequente do VD nesta coorte.

### Implicações clínicas

Nossos achados apresentam três principais implicações clínicas. Primeiramente, nem a DLPLVD nem os índices convencionais de função sistólica do VD se mostraram marcadores isolados robustos de comprometimento funcional tardio ou de sua trajetória longitudinal, reforçando o uso de uma avaliação integrada que combine ecocardiografia, testes funcionais e avaliação pulmonar, conforme proposto por estudos recentes de caracterização fenotípica da covid-19 longa.<sup>21</sup>

Em segundo lugar, as associações modestas observadas nas análises longitudinais (baseadas em  $\Delta$ ) sugerem que as alterações ao longo do tempo podem ser mais informativas do que medidas isoladas obtidas em um único momento. Entretanto, os tamanhos de efeito observados foram pequenos e não apresentaram replicação consistente entre as análises, indicando que fatores não cardíacos (p.ex., descondiçãoamento periférico, doença pulmonar residual, disfunção autonômica e influências psicossociais) provavelmente desempenham papel predominante na determinação da recuperação funcional em muitos pacientes.<sup>38,39</sup>

Em terceiro lugar, o momento ideal para a avaliação cardiopulmonar após a covid-19 permanece incerto. Avaliações mais precoces, incluindo aquelas realizadas durante a fase aguda da doença, podem apresentar maior valor prognóstico do que avaliações tardias e merecem investigação adicional.

### Limitações do estudo

Este estudo apresenta várias limitações. Primeiramente, o tamanho amostral relativamente pequeno limitou o poder estatístico das análises de correlação, particularmente após a estratificação e a classificação das trajetórias categóricas, aumentando o risco de erro do tipo II e reduzindo a precisão das estimativas de efeito. A análise de poder de sensibilidade indicou que o tamanho amostral disponível foi suficiente para detectar correlações de magnitude pelo menos moderada; portanto, associações mais fracas podem não ter sido detectadas. Consequentemente, achados não significativos não devem ser interpretados como evidência definitiva da ausência de associação, e os resultados devem ser considerados exploratórios e geradores de hipóteses.

Em segundo lugar, o tamanho amostral limitado impossibilitou análises de subgrupos clinicamente relevantes

de acordo com importantes condições cardiometabólicas, como obesidade e HAS, pois isso resultaria em subgrupos pequenos e estimativas instáveis.

Em terceiro lugar, não foi realizado ajuste formal para comparações múltiplas; portanto, achados isolados com significância estatística limítrofe devem ser interpretados com cautela. Em quarto lugar, a ausência tanto de um grupo controle sem covid-19 quanto de dados ecocardiográficos prévios à infecção limita a atribuição das alterações observadas especificamente às sequelas da covid-19 longa nesta coorte com elevada carga de comorbidades pré-existentes.

Em quinto lugar, a disponibilidade de apenas duas avaliações de seguimento impossibilitou a caracterização de trajetórias intermediárias de recuperação, incluindo a possibilidade de melhora precoce seguida de um platô em momento posterior. Além disso, como a primeira avaliação de seguimento ocorreu aproximadamente 4 meses após a doença aguda, alterações do VD presentes durante a hospitalização ou no período inicial após a alta podem já ter se resolvido parcialmente, limitando a caracterização completa da recuperação do VD.

Em sexto lugar, a interpretação mecanística é limitada pela ausência de avaliação hemodinâmica invasiva por cateterismo das câmaras cardíacas direitas e de TECP, ambos os quais poderiam distinguir melhor as contribuições relativas dos mecanismos ventilatórios, circulatórios, periféricos e autonômicos para a intolerância persistente ao exercício. Além disso, fatores de confusão potencialmente importantes (p.ex., nível de atividade física antes da covid-19, participação em programas de reabilitação, terapias médicas, variantes virais infectantes e características socioeconômicas) não puderam ser considerados de forma abrangente.

Por fim, a reprodutibilidade intraobservador e interobservador das mensurações da DLPLVD não foi formalmente avaliada. Portanto, não se pode excluir a contribuição da variabilidade de mensuração para as pequenas alterações longitudinais observadas. Além disso, a deformação do VD derivada da 2D-STE é intrinsecamente influenciada pela qualidade da imagem, frequência de quadros, desempenho do rastreamento, variabilidade entre observadores e algoritmos específicos do fabricante ou do *software*, enquanto a padronização dos pontos de corte para deformação do VD permanece incompleta.<sup>8</sup>

## Conclusões

Entre sobreviventes da covid-19 longa com doença aguda grave e elevada carga de comorbidades cardiometabólicas, a capacidade funcional e a função de difusão pulmonar melhoraram durante o seguimento, enquanto a DLPLVD permaneceu discretamente reduzida, sem alterações longitudinais significativas. Os índices convencionais de função

sistólica do VD permaneceram amplamente preservados, com exceção de uma discreta redução da TAPSE, que permaneceu dentro dos valores de referência da normalidade. Esses achados exploratórios sugerem uma dissociação parcial entre a recuperação do desempenho funcional e pulmonar e os marcadores ecocardiográficos em repouso da função sistólica do VD durante o período tardio da covid-19 longa, reforçando a importância de uma abordagem integrada, multiparamétrica e individualizada para a avaliação desses pacientes.

## Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rogelin M, Fonseca FR, Silva RM, Fialho GL; obtenção de dados: Rogelin M, Aranha AFMG, Fonseca FR, Silva RM, Fialho GL; análise e interpretação dos dados, análise estatística e redação do manuscrito: Rogelin M; obtenção de financiamento: Silva RM; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Aranha AFMG, Fialho GL.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq – MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit nº 07/2020.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado em Ciências Médicas de Rogelin M pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

## Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos sob o número de parecer 4.290.578, em 21/09/2020. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975 e suas emendas posteriores. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

## Disponibilidade de Dados

Os dados que dão suporte aos resultados deste estudo estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente.

## Referências

1. World Health Organization. Living Guidance for Clinical Management of COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2026 Jul 27]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>.
2. Yang G, Li Z, Li Z, Huang L, Liang P, Liu L, et al. Meta-Analysis of the Impact of Physical Activity on the Recovery of Physical Function in COVID-19 Patients. *Heliyon*. 2023;9(9):e19339. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19339.

3. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: A Clinical Update. *Lancet*. 2024;404(10453):707-24. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X.
4. Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Argulian E. Association between Right Ventricular Dysfunction and Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(10):1360-70. doi: 10.1002/clc.23719.
5. Kersten J, Schellenberg J, Jerg A, Kirsten J, Persch H, Liu Y, et al. Strain Echocardiography in Acute COVID-19 and Post-COVID Syndrome: More than Just a Snapshot. *Biomedicines*. 2023;11(4):1236. doi: 10.3390/biomedicines11041236.
6. Barberato SH, Bruneto EG, Reis GS, Oliveira PRF, Possamai AF, Silvestre O, et al. Abnormal Echocardiographic Findings in Hospitalized Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(2):267-79. doi: 10.36660/abc.20210485.
7. Young KA, Krishna H, Jain V, Hamza I, Scott CG, Pellikka PA, et al. Serial Left and Right Ventricular Strain Analysis in Patients Recovered from COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(10):1055-63. doi: 10.1016/j.echo.2022.06.007.
8. Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, Afilalo J, D'Alto M, Freed BH, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults and Special Considerations in Pulmonary Hypertension: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(3):141-86. doi: 10.1016/j.echo.2025.01.006.
9. Ilardi F, Crisci M, Calabrese C, Scognamiglio A, Arenga F, Manzo R, et al. Effects on Right Ventricular Function One Year after COVID-19-Related Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2023;12(11):3611. doi: 10.3390/jcm12113611.
10. Schellenberg J, Matits L, Bizjak DA, Deibert P, Friedmann-Bette B, Göpel S, et al. Cardiac Structure and Function 1.5 Years after COVID-19: Results from the EPILOC Study. *Infection*. 2025;53(5):1685-97. doi: 10.1007/s15010-025-02481-4.
11. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
12. Rikli RE, Jones CJ. Functional Fitness Normative Scores for Community-Residing Older Adults, Ages 60-94. *J Aging Phys Act*. 1999;7(2):162-81. doi: 10.1123/japa.7.2.162.
13. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) Dyspnoea Scale as a Measure of Disability in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6. doi: 10.1136/thx.54.7.581.
14. Facio CA, Guimarães FS, Cruz AGT, Bomfim RF, Miranda SRAP, Viana DR, et al. Post-COVID-19 Functional Status Scale: Cross-Cultural Adaptation and Measurement Properties of the Brazilian Portuguese Version. *Braz J Phys Ther*. 2023;27(3):100503. doi: 10.1016/j.bjpt.2023.100503.
15. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
16. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS Standards for Single-Breath Carbon Monoxide Uptake in the Lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016.
17. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763-8. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864.
18. Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, Lalla SS, Khan-Kheil AM, et al. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(5):562-6. doi: 10.1016/j.echo.2021.01.020.
19. Günlü S, Arpa A, Aktan A, Güzel T, Kılıç R, Kayan F, et al. Evaluation of Right Ventricular Global Longitudinal Strain in COVID-19 Patients after Intensive Care Unit Discharge. *Int J Cardiovasc Acad*. 2023;9(2):42-7. doi: 10.4274/ijca.2023.88598.
20. Kunal S, Gupta MD, Faizuddin M, Mp G, Bansal A, Batra V, et al. Serial Evaluation of Biventricular Function in COVID-19 Recovered Patients Using Speckle Tracking Echocardiography. *Indian Heart J*. 2024;76(4):297-302. doi: 10.1016/j.ihj.2024.08.002.
21. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-Covid Syndrome in Individuals Admitted to Hospital with Covid-19: Retrospective Cohort Study. *BMJ*. 2021;372:n693. doi: 10.1136/bmj.n693.
22. Øvrebotten T, Myhre P, Grimsø J, Mecina J, Trebinjac D, Nossen MB, et al. Changes in Cardiac Structure and Function from 3 to 12 Months after Hospitalization for COVID-19. *Clin Cardiol*. 2022;45(10):1044-52. doi: 10.1002/clc.23891.
23. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: Post-Acute Sequelae of COVID-19 with a Cardiovascular Focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031.
24. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study. *Lancet*. 2023;401(10393):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00810-3.
25. Zhang H, Li X, Huang L, Gu X, Wang Y, Liu M, et al. Lung-Function Trajectories in COVID-19 Survivors after Discharge: A Two-Year Longitudinal Cohort Study. *EclinicalMedicine*. 2022;54:101668. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101668.
26. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a Registered Branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
27. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX, Harkness A, Oxborough D, Pearce K, et al. Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Practical Guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2020;7(1):G19-G41. doi: 10.1530/ERP-19-0051.
28. Martha JW, Pranata R, Wibowo A, Lim MA. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) Measured by Echocardiography and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;105:351-6. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.029.
29. Núñez-Cortés R, Cruz-Montecinos C, Martínez-Arnau F, Torres-Castro R, Zamora-Risco E, Pérez-Alenda S, et al. 30 s Sit-to-Stand Power is Positively Associated with Chest Muscle Thickness in COVID-19 Survivors. *Chron Respir Dis*. 2022;19:14799731221114263. doi: 10.1177/14799731221114263.
30. Seo JW, Seo YB, Kim SE, Kim Y, Kim EJ, Kim T, et al. Clinical Practice Guideline Recommendations for Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Infect Chemother*. 2025;57(4):478-521. doi: 10.3947/ic.2025.0151.
31. Poulipoulou DV, Macdermid JC, Saunders E, Peters S, Brunton L, Miller E, et al. Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults with Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e233838. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.3838.
32. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-Month, 6-Month, 9-Month, and 12-Month Respiratory Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalisation: A Prospective Study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747-54. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
33. Gomes-Neto M, Almeida KO, Correia HF, Santos JC, Gomes VA, Serra JPC, et al. Determinants of Cardiorespiratory Fitness Measured by Cardiopulmonary Exercise Testing in COVID-19 Survivors: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *Braz J Phys Ther*. 2024;28(4):101089. doi: 10.1016/j.bjpt.2024.101089.

34. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, et al. Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2236057. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36057.
35. Kautzky A, Nopp S, Gatteringer D, Petrovic M, Antlinger M, Schomacker D, et al. Sex Differences of Post-Covid Patients Undergoing Outpatient Pulmonary Rehabilitation. *Biol Sex Differ*. 2024;15(1):36. doi: 10.1186/s13293-024-00609-z.
36. Shah DP, Thaweethai T, Karlson EW, Bonilla H, Horne BD, Mullington JM, et al. Sex Differences in Long COVID. *JAMA Netw Open*. 2025;8(1):e2455430. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.55430.
37. Onieva AR, Castro CAS, Morales VG, Vacas MA, Requena AH. Long COVID: Factors Influencing Persistent Symptoms and the Impact of Gender. *Semergen*. 2024;50(5):102208. doi: 10.1016/j.semerg.2024.102208.
38. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary Recovery after COVID-19: An Observational Prospective Multicentre Trial. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003481. doi: 10.1183/13993003.03481-2020.
39. Kimmig LM, Rako ZA, Ziegler S, Richter MJ, SATG, Roller F, et al. Long-Term Comprehensive Cardiopulmonary Phenotyping of COVID-19. *Respir Res*. 2022;23(1):263. doi: 10.1186/s12931-022-02173-9.

---

### \*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons