

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD

FERNANDA SAHAR LUCAS VIDAL DOMECCG

Mecanismos de limitação do exercício em sobreviventes de COVID-19

RIO DE JANEIRO
Agosto 2021

FERNANDA SAHAR LUCAS VIDAL DOMECCG

Mecanismos de limitação do exercício em sobreviventes de COVID-19

Exame de qualificação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientadores:

Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima

Me. Fabricio Braga da Silva

RIO DE JANEIRO

Agosto 2021

FERNANDA SAHAR LUCAS VIDAL DOMECCG

Mecanismos de limitação do exercício em sobreviventes de COVID-19

Exame de qualificação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima

Aprovada em _____ de _____ de 2021

Prof Roberto Muniz Ferreira

Prof Mauricio Milani

Prof Ilan Gottlieb

RIO DE JANEIRO

Agosto de 2021

RESUMO

Introdução: O teste cardiopulmonar do exercício é o padrão ouro para identificar os mecanismos fisiopatológicos de limitação do exercício e pode ter um importante papel na avaliação dos sobreviventes de COVID-19 uma vez que as possíveis consequências da doença a longo prazo ainda não estão bem estabelecidas. Nos indivíduos sobreviventes de COVID-19 alterações pulmonares e cardíacas têm sido amplamente descritas. Compreender, através do Teste Cardiopulmonar do Exercício (TCPE), de que forma essas alterações impactam na capacidade aeróbica (CA) desses indivíduos vai auxiliar na adequação do tratamento dos pacientes a fim de evitar consequências sistêmicas permanentes. **Objetivo geral:** O objetivo primário é identificar os mecanismos de limitação do exercício em sobreviventes de COVID-19 em comparação aos pacientes não COVID-19. Os objetivos secundários são comparar entre os dois grupos os mecanismos de limitação do exercício, comparar as alterações de fisiologia do exercício entre gravidades diferentes e determinar preditores de limitação da capacidade aeróbica em sobreviventes de COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma análise transversal de dados coletados prospectivamente. O grupo COVID-19 é composto pelos pacientes que tiveram o diagnóstico positivo através do teste rt-PCR para SARS-CoV-2 entre o período de 20 de Maio de 2020 e 16 de Março de 2021. A gravidade do acometimento da doença foi dividida em L-Cov para os casos Leves e GC-Cov para os casos Graves ou Críticos de COVID-19, além da gravidade do acometimento, dividimos os pacientes deste grupo entre sintomáticos e assintomáticos. Para o grupo controle, selecionamos no banco de dados do Laboratório de Performance Humana os pacientes que realizaram o TCPE entre 01 de Junho de 2019 e 26 de Fevereiro de 2020. O grupo controle foi identificado como N-Cov. A amostra consistiu em homens e mulheres, maiores de 18 anos, com comorbidades que foram encaminhados por seus médicos para um centro de medicina do exercício para avaliação. O nível de atividade física (AF), as comorbidades, o diagnóstico e tratamento do COVID-19 foram autorreferidos. Os indivíduos foram submetidos a avaliação por Bioimpedância, espirometria de repouso e TCPE em cicloergômetro com protocolo incremental no mínimo, 28 dias após a convalescência para o grupo COVID-19. **Resultados:** Após atender os critérios de exclusão, foi incluído no estudo um total de 702 pacientes, sendo 392 COVID-19 e 310 não COVID-19. Em ambos os grupos os mecanismos de limitação do exercício foram semelhantes, sendo o mais prevalente o

descondicionamento aeróbico 58,8%; 65,2% e 58,3% para N-Cov, L-Cov e GC-Cov respectivamente, seguido de limitação cardiocirculatória 27,5%; 21,2% e 30,4% para N-Cov, L-Cov e GC-Cov respectivamente, limitação ventilatória 10,8%; 7,6% e 8,7% para N-Cov, L-Cov e GC-Cov respectivamente e, por último, limitação mista (CC+Vent) com 2,9%; 6,1% e 2,6% N-Cov, L-Cov e GC-Cov respectivamente. Dentre as alterações da fisiologia do exercício observadas 40,3% da amostra total apresentou BCA. O grupo GC-Cov sintomático foi o grupo com o maior percentual identificado de BCA: 83,9%, seguido pelo GC-Cov assintomáticos: 56%, o L-Cov sintomático: 50%, L-Cov assintomático 28,1% e por fim o N-Cov com 37,1%. Os preditores de limitação da CA em sobreviventes de COVID-19 identificados foram: idade, sexo masculino, peso, PGC elevado, FR de repouso, nível de atividade física e CVF reduzida. **Conclusão:** Nosso estudo permite concluir que entre os pacientes sobreviventes de COVID-19, o descondicionamento aeróbico foi o mecanismo principal de limitação do exercício, seguido por limitação cardiocirculatória, ventilatória e mista (CC+ Vent.). Quanto à fisiologia do exercício, baixa capacidade aeróbica foi observada nos dois grupos, com uma prevalência maior no grupo GC-Cov.

Palavras-chave: Teste cardiopulmonar do exercício, baixa capacidade aeróbica, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Cardiopulmonary exercise test is the gold standard for identifying the pathophysiological mechanisms of exercise limitation and plays an important role in the assessment of COVID-19 survivors. In COVID-19 survivors, pulmonary and cardiac changes were widely described. Understand, through CPET, how these changes impact on aerobic capacity, will help in the adequacy of the treatment of patients in order to avoid permanent systemic consequences. **Objective:** The primary objective is to identify exercise limitation mechanisms in COVID-19 and non-COVID-19 survivors. Secondary objectives are to compare exercise limitation mechanisms between the two groups, compare changes in exercise physiology between different severities, and determine predictors of aerobic capacity limitation in COVID-19 survivors. **Methods:** A cross-sectional analysis of prospectively collected data was performed. The COVID-19 group is composed of patients who have a positive diagnosis through the rt-PCR test for SARS-CoV-2 between the period of May 20, 2020 and March 16, 2021. The severity of disease involvement was divided in L-Cov for Mild cases and GC-Cov for Severe or Critical cases of COVID-19, in addition to the severity of the involvement, we divided the patients in this group into symptomatic and asymptomatic. For the control group, we selected from the Human Performance Laboratory database the patients who underwent CPET between June 1, 2019 and February 26, 2020. The sample consisted of men and women, older than 18 years, with comorbidities who were referred by their physicians for evaluation. The level of physical activity, comorbidities, diagnosis and treatment of COVID-19 were self-reported. The subjects were submitted to evaluation of Bioimpedance, resting spirometry and CPET in a cycle ergometer with an incremental protocol at least 28 days after convalescence for the COVID-19 group. **Results:** After meeting the exclusion criteria, a total of 702 patients were included in the study, being 392 COVID-19 and 310 not COVID-19. In both groups, the exercise limitation mechanisms were similar, the most prevalent was aerobic deconditioning 58.8%; 65.2% and 58.3% for N-Cov, M-Cov and SC-Cov respectively, followed by cardiocirculatory limitation 27.5%; 21.2% and 30.4% for N-Cov, M-Cov and SC-Cov respectively, ventilatory limitation 10.8%; 7.6% and 8.7% for N-Cov, M-Cov and SC-Cov respectively and, finally, mixed limitation (CC+Vent) with 2.9%; 6.1% and 2.6% N-Cov, M-Cov and SC-Cov respectively. Among

the changes in exercise physiology observed, 40.3% of the total sample had LAC. The symptomatic SC-Cov group was the group with the highest identified percentage of LAC: 83.9%, followed by asymptomatic SC-Cov: 56%, symptomatic M-Cov: 50%, asymptomatic M-Cov 28.1% and finally the N-Cov with 37.1%. Predictors of AC limitation in COVID-19 survivors identified were: age, male gender, weight, elevated BFM, resting BF, physical activity level, and reduced FVC. **Conclusion:** Our study allows us to conclude that among patients surviving COVID-19, aerobic deconditioning was the main mechanism of exercise limitation, followed by cardiocirculatory, ventilatory and mixed limitation (CC+Vent.). As for exercise physiology, low aerobic capacity was observed in both groups, with a higher prevalence in the GC-Cov group.

Keywords: Cardiopulmonary exercise test, low aerobic capacity, COVID-19.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Atividade Física
APr	Anaerobiose Precoce
AVMF	Alça de Volume Máximo de Fluxo
BCA	Baixa Capacidade Aeróbica
BIREME	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
BVS	Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde
CI	Capacidade Inspiratória
ColecionaSUS	Coleção Nacional das Fontes de Informação do SUS
CV	Classe Ventilatória
CC	Cardiocirculatória
CVF	Capacidade Vital Forçada
DAC	Doença Arterial Coronariana
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DLCO	Difusão Pulmonar para o Monóxido de Carbono
DP	Desvio Padrão
DVO	Disfunção Ventilatória Obstrutiva
Emtree	Embase subject headings
GC-Cov	COVID-19 Grave ou Crítico
GD	Gravidade da Doença
H1N1	Pandemia da Gripe Suína
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	Hiperinsuflação Dinâmica
HIE	Hipóxia Induzida por Exercício
HP	Hipertensão Pulmonar
InVen	Ineficiência Ventilatória
IC	Insuficiência Cardíaca
L-Cov	COVID-19 Leve
LFEEEx	Limitação do Fluxo Expiratório do Exercício
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LV1	Primeiro Limiar Ventilatório
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MESH	Medical Subject Heading
MH	Mesh Terms
MME	Massa Muscular Esquelética
NAF	Nível de Atividade Física
N-Cov	Não COVID-19
NLM	National Library of Medicine
OMS	Organização Mundial de Saúde
OP2	Pulso de Oxigênio
PetCO2	Pressão Expiratória de CO2
PGC	Percentual de Gordura Corporal
PICO	Paciente, Intervenção, Comparação e Desfecho (outcomes)
mPAP	Pressão arterial pulmonar média

RVPT	Resistência vascular pulmonar total
RPM	Rotações Por Minuto
SARS-COV tipo1	Epidemia de Síndrome Respiratória do Oriente Médio
SpO2	Saturação do Oxigênio
TCPE	Teste Cardiopulmonar do Exercício
TIAB	Title e Abstract
TGM	Taxa Geral de Mortalidade
TTR	Taxa de Troca Respiratória
VC	Volume Corrente
VCO2	Produção de Dióxido de Carbono
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VO2	Consumo de Oxigênio
VO2/W	$\Delta VO_2/\Delta$ potência
VVMax	Ventilação Voluntária Máxima

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
2.	ESTUDOS CORRELATOS	14
3.	OBJETIVOS	16
4.	MÉTODOS	17
4.1	Desenho do estudo e população	17
4.2	Medidas	18
4.3	Mecanismos de limitação do exercício	21
4.4	Análise estatística	23
5.	RESULTADOS	25
5.1	Status do COVID-19	25
5.1.1	Antropometria e demografia	28
5.1.2	Nível de atividade física	28
5.1.3	Comorbidades	28
5.1.4	Teste de função pulmonar	28
5.1.5	TCPE	28
5.2	Alterações da fisiologia do exercício observadas	30
5.3	Mecanismos de limitação do exercício	37
6.	DISCUSSÃO	42
7.	CONCLUSÃO – CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES	46
8.	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	47

1. INTRODUÇÃO

O início da pandemia da COVID-19 declarada em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que, assim como a Pandemia da Gripe Suína (H1N1), foram as primeiras declaradas no século XXI. Embora a gripe suína tenha se espalhado rapidamente pelo mundo, ela foi de abrangência inferior à da COVID-19 não só em relação a saúde, mas também nos aspectos sócioeconômicos. Nos últimos 100 anos, com exceção dos toques de recolher impostos por guerras, não há registros de recomendação de distanciamento social ou confinamento semelhantes ao que presenciamos na atual pandemia. Tais medidas, foram fundamentais na tentativa de conter a pandemia e a disseminação do vírus.

Como resultado do confinamento, em relação a área da saúde, mais especificamente a saúde mental, foi observado que, com o distanciamento social, houve um aumento dos casos de depressão, principalmente nas populações menos assistidas, frente a insegurança financeira e ao baixo acesso à saúde¹. Além da depressão, outra consequência foi um aumento de complicações das comorbidades, muitas evoluindo para óbito, uma vez que muitas pessoas deixaram de procurar hospitais, fazer exames, consultas e até mesmo cirurgias por conta do medo do contágio pelo COVID-19². Ainda no contexto da saúde de uma forma geral, com as restrições de deslocamento e o fechamento das academias, a população em geral se exercitou menos. Tanto pela impossibilidade de acesso as academias quanto pela limitação espacial de suas residências. Outro fator que contribuiu no impacto da redução da aptidão física foi o fato das pessoas passarem mais tempo sentadas trabalhando ou assistindo TV.

É de conhecimento dos profissionais de saúde, que a atividade física (AF) regular é benéfica para o sistema imune e, aqueles que são regularmente ativos possuem menos chances de desenvolver sintomas e possuem menor mortalidade em várias infecções virais³. Se praticada de forma regular, reduz o risco de inflamação sistêmica, que é um dos principais contribuintes para o dano pulmonar causado pelo COVID-19, fornece benefícios para a saúde cardiocirculatória, melhora a função pulmonar, força muscular além dos benefícios para a saúde mental⁴. Esses são os mecanismos pelos quais AF regular pode desempenhar um papel importante na mitigação da gravidade do acometimento pelo COVID-19.

Quanto à fisiopatologia do COVID-19, é uma infecção causada pelo novo coronavírus, designado SARS-CoV-2. É um vírus RNA encontrado em humanos e outros mamíferos. O coronavírus causa doença respiratória, gastrointestinal, cardiocirculatória e neurológica. Em indivíduos imunocompetentes o vírus causa sintomas de um resfriado comum. O SARS-CoV-2 é o terceiro coronavírus a se espalhar globalmente nas últimas duas décadas.

A fisiopatologia neste caso específico, não era conhecida. Com o decorrer do tempo e com a experiência adquirida pelos profissionais de saúde hoje é possível afirmar que alterações cardíacas e pulmonares têm sido descritas em pacientes sobreviventes de COVID-19^{5,6}. Durante a fase aguda da doença, estudos recentes revelam que o pulmão é o órgão mais afetado pelo COVID-19^{7,8}, com patologias que incluem destruição do epitélio alveolar difuso, dano/sangramento capilar, formação de membrana hialina, proliferação fibrosa do septo alveolar e consolidação pulmonar. No sistema cardiocirculatório, a lesão cardíaca aguda pode ocorrer por lesão miocárdica direta, causando miocardite, por hipoxia no miocárdio ou por evento coronariano. Embora ainda não haja evidências sobre a persistência dessas alterações no médio e longo prazo, tão pouco de suas repercussões funcionais, a experiência obtida na epidemia de síndrome respiratória do oriente médio (SARS-COV tipo1) sugere que a capacidade da função pulmonar em repouso e a capacidade de exercício podem ser profundamente afetadas⁹. Esta perspectiva reside não só nas alterações por ação direta da COVID-19, mas também na síndrome pós terapia intensiva¹⁰.

Diante deste cenário, o teste cardiopulmonar do exercício (TCPE) é o padrão ouro para identificação de mecanismos fisiopatológicos de limitação do exercício e terá importante papel na avaliação dos sobreviventes de COVID-19^{11,12}. O TCPE é uma ferramenta importante para investigar as causas de intolerância ao exercício em pacientes com doenças cardiocirculatórias e pulmonares. Isso é possível porque a troca de gás nas vias aéreas é uma consequência do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo pulmonar, bem como uma extração periférica de oxigênio acoplada à ventilação. Desta forma, o coração, através da circulação, auxilia a troca de gás (O₂ por CO₂) da respiração muscular no pulmão. No TCPE, as medidas de troca de gás são acompanhadas pelo eletrocardiograma, FC e medidas seriadas de pressão arterial. O TCPE também fornece informações sobre a resposta do volume ejetivo durante o exercício pela medida de oxigênio extraído de cada

batimento cardíaco em intensidades de trabalho determinadas¹³. A aplicabilidade clínica do TCPE é ampla, destaco aqui as quatro indicações mais habituais para o exame. São elas: elegibilidade para transplante cardíaco nos pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC), diagnóstico diferencial da etiologia da dispnéia, avaliação funcional das pneumopatias e prescrição de exercício¹⁴. Nesse contexto, conhecer os pontos fortes e as limitações do teste é fundamental para tornar o resultado do TCPE útil para a prática clínica¹⁵.

Com o passar do tempo e com a evolução dos estudos relacionados ao presente tema é imperativo que o profissional que vai realizar um TCPE leve em consideração que os indivíduos são formados por um sistema complexo e não somente composto por um coração e dois pulmões. Além disso, é importante também ter conhecimento das comorbidades que ele possui assim como estilo de vida que ele leva e as medicações que ele utiliza. Tal conhecimento tornou a interpretação do TCPE uma tarefa que exige conhecimentos além do que a fisiologia cardíaca e pulmonar pode nos proporcionar isoladamente.

Os mecanismos de limitação do exercício em sobreviventes de síndrome respiratória aguda por SARS-COV são muito pouco descritos. Chan et al¹⁶ em 2004 descreveram redução da capacidade de exercício em 12 de 16 pacientes sobreviventes de SARS 6 meses após a alta hospitalar, sendo 7 por descondicionamento e limitação cardíaca e apenas 1 por limitação pulmonar, embora 3 pacientes tenham feito hipoxemia associada ao exercício. Ong et al¹⁷ avaliaram 44 pacientes 3 meses após a alta hospitalar e 18 deles tinham redução da capacidade aeróbica, sendo 11 por limitação cardiocirculatória e 6 por descondicionamento. Nenhum paciente apresentou mecanismo pulmonar isolado de interrupção do exercício, embora 4 dentre todos os pacientes tivessem tido hipoxemia associada ao exercício (queda $\geq 4\%$ na saturação de oxigênio durante o exercício). Não há qualquer informação sobre eficiência ventilatória (relação VE/CO₂) nas duas publicações nem sobre hiperinsuflação dinâmica, embora sejam parâmetros prognósticos em várias doenças pulmonares^{18,19}.

Mediante a esses questionamentos, é importante entender como o corpo humano vai se comportar frente as alterações fisiopatológicas que ocorrem por decorrência da doença e, desta forma, adequar o tratamento dos pacientes pós-COVID a fim de evitar consequências sistêmicas permanentes.

2. ESTUDOS CORRELATOS

A primeira análise mais detalhada de TCPE em sobreviventes de COVID-19 foi realizada por Clavario e cols.²⁰. Examinando 110 pacientes, 85 (71,5-102,5) dias após a alta hospitalar, 34,5% apresentaram BCA, prevalência bem inferior à observada no presente estudo. Isso poderia ser explicado pela exclusão de pacientes internados em UTI, ao contrário de nossa pesquisa em que representaram 58,6% dos pacientes internados. Menor envolvimento pulmonar pode ser inferido pela diferença na % mediana de CVF prevista observada; 82,3 e 100,0% para este estudo e a pesquisa de Clavario, respectivamente. Infelizmente, os autores não mencionaram dados sobre APr, InVen ou PetCO₂.

Cramer e cols.²¹, estudando jovens militares, relataram uma diminuição significativa na capacidade aeróbica máxima prevista (estimada por teste de aptidão) entre convalescentes COVID-19 (-0,9ml/kg/min), mas não em infectados assintomáticos (sem alteração) e SARS-CoV-2 (+ 0,1ml/kg/min). Dorelli e cols.²² foram os primeiros a relatar os resultados do TCPE entre os sobreviventes do COVID-19. Vinte e oito pacientes internados previamente foram submetidos a TCPE máximo (169 ± 28 dias após a alta hospitalar). A InVen estava presente em 29% deles e uma menor FCR foi observada.

Singh e cols.²³ realizaram TCPE invasivo em dez pacientes sobreviventes de COVID-19 e comparou o resultado com dez controles N-Cov pareados por idade e sexo. Os pacientes COVID-19 apresentaram uma redução da capacidade aeróbica em comparação com o controle (70 ± 11% do previsto vs. 131 ± 45% do previsto; p < 0,0001) e uma InVen também maior (VE/VCO₂: 35 ± 5 vs. 27 ± 5, p = 0,01). Os pacientes COVID-19 sem doença cardiopulmonar demonstraram uma redução acentuada no VO₂ de pico com uma limitação cardíaca periférica em vez de central, juntamente com uma resposta hiperventilatória exagerada durante o exercício.

Baratto e cols.²⁴, usando TCPE invasivo (linha arterial) combinado com ecocardiograma bidimensional simultâneo analisaram mais profundamente os mecanismos por trás da BCA em sobreviventes de COVID-19. Foi realizado TCPE invasivo, na véspera da alta hospitalar, BCA foi observada em 17/18 pacientes (5 deles com necessidade de VM). Os autores concluíram que o principal mecanismo de limitação

do exercício era uma menor diferença arteriovenosa de oxigênio (principalmente anemia e redução da extração periférica de oxigênio) em vez da limitação cardiovascular ou ventilatória primária. Além disso, analisando a pressão arterial pulmonar média (mPAP) e a resistência vascular pulmonar total (RVPT) eles concluíram que o desajuste marcadamente ventilatório foi uma redução no ponto de ajuste de PaCO₂ (sensibilidade quimiorreflexa aumentada) em vez de um aumento na incompatibilidade V/Q causada por envolvimento do parênquima pulmonar ou vascular. No entanto, tanto a mPAP quanto a RVPT no pico do exercício atenderam aos critérios de HP²⁵ induzido por exercício, e os pacientes com COVID-19 atingiram valores de mPAP próximos a 30mmHg ainda na fase de aquecimento do TCPE. Além disso, a realização do TCPE em uma fase inicial de convalescença pode ter selecionado pacientes comprometidos menos gravemente.

3. OBJETIVOS

Objetivo primário: Identificar os mecanismos de limitação do exercício em sobreviventes de COVID-19 e N-Cov.

Objetivo secundário:

- 1) Comparar os mecanismos de limitação do exercício entre os indivíduos COVID-19 e N-Cov.
- 2) Comparar as alterações de fisiologia do exercício entre gravidades diferentes de sobreviventes de COVID-19 e em controles N-Cov.
- 3) Determinar preditores de limitação da capacidade aeróbica em sobreviventes de COVID.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e população

Foi realizada uma análise transversal de dados coletados prospectivamente. O grupo COVID-19 é composto pelos pacientes que tiveram o diagnóstico positivo através do teste de reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa (rt-PCR) para SARS-CoV-2, encaminhados para realização de TCPE em nossa instituição por decisão médica, entre o período de 20 de maio de 2020 e 16 de Março de 2021. Os TCPEs foram realizados pelo menos 28 dias após o resultado positivo do rt-PCR e, sempre após alta hospitalar, seguindo os seguintes critérios de exclusão:

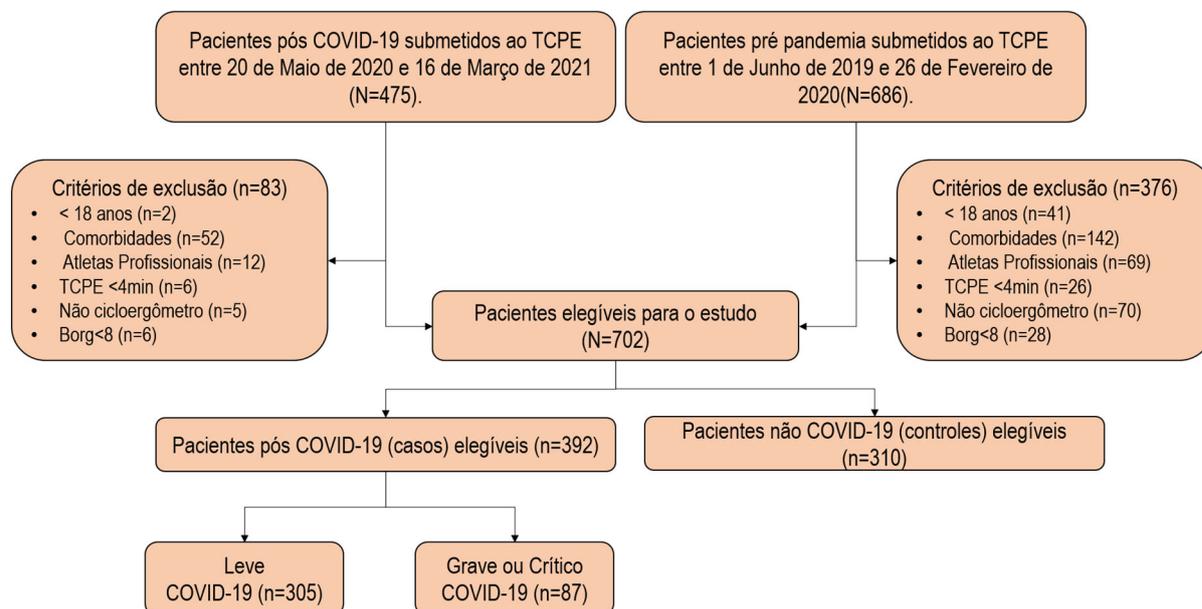
- 1) Idade <18 anos;
- 2) História de insuficiência cardíaca, doença cardíaca valvar, doença cardíaca congênita, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência renal crônica, doença pulmonar intersticial, marca-passo ou cardio desfibrilador implantado e câncer ativo;
- 3) Atletas profissionais;
- 4) Pacientes incapazes de completar pelo menos 4 minutos de exercício incremental;
- 5) TCPE sem cicloergômetro;
- 6) Esforço máximo percebido pela escala de Borg modificada inferior a 8;
- 7) Reabilitação ou programa de exercícios intenso antes do TCPE.

Paciente com a taxa de troca respiratória (TTR) <1,1 não foram excluídos, a fim de manter aqueles com limitação ventilatória pós COVID-19 que não conseguiram atingir tal nível de intensidade de exercício. Na figura 1 temos o fluxograma dos pacientes que atenderam aos critérios de inclusão/exclusão para a população do estudo.

Para o grupo controle, foram selecionados em nosso banco de dados os pacientes que realizaram o TCPE entre 01 de junho de 2019 e 26 de Fevereiro de 2020 – data do caso índice no Brasil, para evitar incluir resultados de paciente que eventualmente tenham tido COVID-19 sem o diagnóstico através do rt-PCR. Os critérios de exclusão foram os mesmos mencionados anteriormente com a exceção do item 7.

FIGURA 1 – Fluxuograma de pacientes que atenderam aos critérios de inclusão/exclusão para a população do estudo.

TCPE = Teste Cardiopulmonar do Exercício



Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Federal de Bonsucesso sob o número de protocolo 33729120.5.0000.5253. Todos os procedimentos neste estudo estavam de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, atualizada em 2013.

4.2 Medidas

4.2.1 Demografia e antropometria:

Idade, sexo, peso, altura percentual de gordura corporal (PGC) e massa muscular esquelética (MME). PGC e MME foram obtidos através da análise por bioimpedância (Inbody ® 770, Inbody Co LTD, Seul, Coréia) imediatamente antes do TCPE seguindo recomendação técnica publicada anteriormente²⁶.

4.2.2 Nível de atividade física (NAF):

Através de autodeclaração, considerando os 12 meses anteriores ao teste, os pacientes classificaram o NAF semanal de acordo com a Escala de Saltin-Grimby²⁷ como sedentário, alguma atividade física, atividade física regular e atividade física para treinamento e competição.

4.2.3 Comorbidades:

Antes do TCPE, os pacientes foram interrogados sobre a presença de comorbidades. Como alguns deles eram critérios de exclusão, foram incluídos na análise: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), diabetes, Doença Arterial Coronariana [DAC (histórico de infarto do miocárdio, implante de stent coronário ou enxerto para revascularização do miocárdio)], tabagismo atual ou passado, dislipidemia, asma, câncer e doenças da tireóide.

4.2.4 Status COVID-19:

Tempo desde o início dos sintomas, gravidade da doença (GD) e persistência da fadiga e dispneia após fase aguda. As GD foram classificadas em leve (L-Cov), para aqueles tratados ambulatorialmente e grave ou crítico (GC-Cov) em caso de internação hospitalar. A persistência dos sintomas após o COVID-19 foi avaliada pela escala de dispnéia modificada do British Medical Research Council (mMRC), já utilizada em publicações anteriores do COVID-19²⁸. Paciente assintomático foi definido por um mMRC \geq grau 1.

4.2.5 Teste de função pulmonar:

Antes do TCPE foi realizado espirometria de repouso em todos os pacientes, seguindo a recomendação das diretrizes²⁹, por meio de aparelho automatizado (Metalyzer 3B®; Cortex®, Leipzig, Alemanha). A Capacidade Vital Forçada (CVF) e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) foram classificados de acordo com os critérios de Knudson³⁰. Uma Disfunção Ventilatória Obstrutiva (DVO) foi determinada por um VEF1/CVF \leq 0,7. A Alça de Volume Máximo de Fluxo (AVMF) obtida para análise do volume de fluxo do exercício a fim de detectar a Limitação do Fluxo Expiratório do Exercício (LFEEEx). A Ventilação Voluntária Máxima (VVM) foi estimada multiplicando do VEF1 por 40.

4.2.6 Teste Cardiopulmonar do Exercício:

Os testes foram executados até a exaustão do indivíduo em cicloergômetro com freio magnético (Lode Corival ®, Groningen, Holanda), utilizando um protocolo de rampa individualizado baseado no algoritmo de Wasserman³¹. Após dois minutos de repouso, os pacientes foram orientados por pedalar por três minutos antes da fase incremental. Eles também foram orientados a manter uma cadência fixa entre 60 e 80 Rotações Por Minuto (RPM). O teste foi interrompido quando eles não conseguiram manter uma cadência mínima de 50 RPM por mais de 5 segundos, apesar do incentivo verbal. Durante o exercício o Volume Corrente (VC) respiração a respiração, o consumo de oxigênio (VO₂) e produção de Dióxido de Carbono (VCO₂) foram medidos usando um analisador de gases (Metalyzer 3B®; Cortex®, Leipzig, Alemanha). Todos os dados foram suavizados pelo método de média móvel de 15 pontos, calculado automaticamente por software analítico (MetaSoft Studio®; Cortex®, Leipzig, Alemanha). A saturação do oxigênio (SpO₂) foi registrada ao longo do exercício usando o sensor de dedo Nonin® 3150 WristOx-2 (Nonin medical systems, Plymouth, MN, US). Os valores de pico para as variáveis fisiológicas foram definidos como o maior valor médio de 30 segundos³². Baixa Capacidade Aeróbica (BCA) foi definido por um pico de VO₂ <85% dos valores previstos. O primeiro e o segundo limiar ventilatórios (LV1 e LV2, respectivamente) foram estimados com base em metodologias padrão previamente descritas^{33,34}. O VE/VCO₂ Slope foi calculado por regressão linear usando os dados entre o repouso e o LV2. A inclinação do $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{potência}$ (VO₂/W) for calculada por regressão linear da fase ascendente da relação VO₂/W³⁵. A curva de eficiência de consumo de oxigênio foi calculada por regressão linear do VO₂ e log de VE, usando dados do primeiro minuto do exercício incremental até LV2³⁶. A anaerbiose precoce (APr) foi definida por um VO₂ no LV1 <40% do valor máximo previsto. A ineficiência ventilatória (InVen) foi definida por um VE/VCO₂ no LV1 acima do limite superior do valor previsto³⁷. A classe ventilatória foi definida com base na inclinação VE/VCO₂ de acordo com valores publicados anteriormente³⁸. Hipóxia induzida por exercício (HIE) foi definida pela queda as SpO₂>3% entre o repouso e o pico do exercício³⁹. Como o envolvimento da circulação pulmonar foi descrito em pacientes com COVID-19^{40,41}, a pressão expiratória de CO₂ (PetCO₂) foi dicotomizada em dois pontos de corte (>34 e >30 mmHg) de acordo com a probabilidade de vasculopatia previamente descrita⁴²⁻⁴⁴. As alças de volume do fluxo

corrente durante o exercício foram medidas em repouso e a cada 2 minutos durante o exercício. Cada medida coletou 45 segundos de ventilação sem a percepção do sujeito. Após 4 a 6 respirações, uma manobra de capacidade inspiratória (CI) foi realizada conforme descrito anteriormente^{45,46}. A hiperinsuflação dinâmica (HD) foi definida por uma diminuição $\geq 10\%$ na IC e LFEE_x por volume limitado por fluxo $\geq 50\%$ do VC⁴⁷⁻⁴⁹.

4.3 Mecanismos de limitação do exercício

Os mecanismos de limitação do exercício descritos são: descondicionamento aeróbico, cardiocirculatório, ventilatório e misto (cardiocirculatório e ventilatório). Para determinação da limitação cardiocirculatória, levamos em consideração as seguintes variáveis do TCPE: anaerobiose precoce (LV1 <40% do VO₂ máximo previsto), ineficiência de trabalho aeróbico ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{Potência} < 8,4 \text{ ml/min/W}$) e pulso de oxigênio em platô precoce ou com valor inferior a 81% do previsto como pode ser observado na tabela 1.

VARIÁVEL IDENTIFICADA NO TCPE	PROBABILIDADE DE LIMITAÇÃO CARDIOCIRCULATÓRIA
Nenhuma	MUITO BAIXA
A	BAIXA
B	BAIXA
A+B	MODERADA
C	BAIXA
A+C	MODERADA
B+C	MODERADA
A+B+C	ALTA
D	ALTA
A+D	ALTA
B+D	ALTA
A+B+D	MUITA ALTA
C+D	ALTA
A+C+D	MUITO ALTA
B+C+D	MUITO ALTA
A+B+C+D	MUITO ALTA

Tabela 1: Probabilidade de limitação cardiocirculatória com base nas variáveis do TCPE.

Legenda:

- A – Anaerobiose precoce
- B – Pulso de oxigênio reduzido
- C – Ineficiência de trabalho aeróbico
- D – Pulso de oxigênio com curva em platô

Para a limitação ventilatória, consideramos as variáveis CVF reduzida na espirometria antes do TCPE, reserva respiratória reduzida, obstrução do fluxo expiratório >50% e hiperinsuflação dinâmica, como consta na tabela 2.

SOMATÓRIO DAS VARIÁVEIS	VARIÁVEL IDENTIFICADA NO TCPE	PROBABILIDADE DE LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
1.00	D	SEM LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
10.00	C	SEM LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
11.00	D+C	LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
100.00	B	LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
110.00	B+C	LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
111.00	B+C+D	LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
1000.00	A	LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
1001.00	A+D	SEM LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
1010.00	A+C	LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
1100.00	A+B	LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
1110.00	A+B+C	LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA
1111.00	A+B+C+D	LIMITAÇÃO VENTILATÓRIA

Tabela 2: Probabilidade de limitação ventilatória com base nas variáveis do TCPE.

Legenda:

A – CVF Reduzida

B – RR Reduzida

C – Obstrução de fluxo expiratório

D – Hiperinsuflação dinâmica

Para a limitação mista consideramos as limitações cardiocirculatórias e ventilatórias citadas acima e, a limitação que não preenche os critérios mencionados foi considerada descondicional aeróbica. Na limitação vascular pulmonar, consideramos as variáveis VE/VCO₂ e PetCO₂, ambos no LV1 e hipóxida induzida pelo exercício. Foram determinados valores de corte para classificar os casos em prováveis, possíveis, suspeitos e não suspeitos como consta na tabela 3.

Tabela 3: Probabilidade de limitação vascular pulmonar com base nas variáveis do TCPE.

VE/VCO ₂ no LV1	PetCO ₂ no LV1	HIPOXIA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO	PROBABILIDADE DE LIMITAÇÃO VASCULAR PULMONAR
VE/VCO ₂ 39-57,9	PetCO ₂ 29-20	NO HIE	POSSÍVEL
VE/VCO ₂ 34-38,9	PetCO ₂ 29-20	NO HIE	SUSPEITO
VE/VCO ₂ <34	PetCO ₂ 29-20	NO HIE	NÃO SUSPEITO
VE/VCO ₂ 39-57,9	PetCO ₂ 38-20	NO HIE	SUSPEITO
VE/VCO ₂ 34-38,9	PetCO ₂ 38-30	NO HIE	SUSPEITO
VE/VCO ₂ <34	PetCO ₂ 38-30	NO HIE	NÃO SUSPEITO
VE/VCO ₂ <34	PetCO ₂ >=39	NO HIE	NÃO SUSPEITO
VE/VCO ₂ 39-57,9	PetCO ₂ 29-20	HIE	PROVÁVEL
VE/VCO ₂ 39-57,9	PetCO ₂ 38-20	HIE	POSSÍVEL
VE/VCO ₂ 34-38,9	PetCO ₂ 38-30	HIE	POSSÍVEL
VE/VCO ₂ <34	PetCO ₂ 38-30	HIE	SUSPEITO
VE/VCO ₂ <34	PetCO ₂ >=39	HIE	SUSPEITO

4.4 Análise estatística

Devido à natureza exploratória do estudo, não foi realizado cálculo do tamanho amostral e, após aplicação dos critérios de exclusão, foi adotado um delineamento all-omeers.

A distribuição dos dados para cada variável foi analisada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Média [desvio padrão (DP)] ou mediana (percentis 25-75) foram usados para descrição de dados normal e não normal distribuídos respectivamente. Variáveis categóricas foram expressas como contagens (%).

Os pacientes foram estratificados de acordo com a GD em não COVID-19 (N-Cov), L-Cov e GC-Cov. Os dados contínuos foram comparados usando análise de variância bidirecional (ANOVA) seguida pelo teste post hoc de Bonferroni ou Kruskal Wallis seguido por post hoc de Dunn, para dados normalmente e não normalmente distribuídos, respectivamente. Os testes χ^2 ou exato de Fisher foram usados para comparar variáveis categóricas.

Os pacientes também foram estratificados de acordo com a presença ou não de BCA. Para análise das diferenças entre esses dois grupos, foi utilizado o teste t-student

ou Mann-Whitney-U para dados com distribuição normal e não normal, respectivamente. Os testes χ^2 ou exato de Fisher foram usados para comparar variáveis categóricas.

Para verificar a independência do efeito do COVID-19 na capacidade aeróbica, um modelo de regressão logística multivariada foi desenvolvido, usando BCA como variável dependente e idade, gênero, peso PGC, MME, FC de repouso, FR de repouso, SpO2 de repouso, câncer anterior, hipertensão, diabetes, DAC, NAF, e CVF reduzida como parâmetros independentes. As variáveis foram selecionadas por relevância clínica conhecida e significância estatística na análise univariada⁵⁰. O poder discriminatório do modelo foi avaliado pelo cálculo de área sob a curva de características operacionais do receptor (ROC) da probabilidade logística de BCA⁵¹.

O nível de significância estatística foi definido para um valor de $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas usando o software Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, versão 22.0, IBM Copr., Armonk, NY).

5. RESULTADOS

Dos 475 pacientes pós COVID-19 submetidos ao TCPE, 83 (17,4%) preencheram pelo menos um dos critérios de exclusão. Os casos de controle foram selecionados entre 686 pacientes testados entre 01 de junho de 2019 e 26 de Fevereiro de 2020. Destes, 376 (54,8%) foram excluídos da análise seguindo os critérios de exclusão detalhados na metodologia. No final, 702 pacientes incluídos (392 COVID-19 e 310 não COVID-19). A figura 1 mostra o fluxograma dos pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão.

5.1 Status do COVID-19

A Tabela 4 mostra a comparação entre os grupos de acordo com o status do COVID-19. Do Grupo COVID-19 87 (22,1%) eram GC-Cov, 51 (58,6%) deles necessitaram de tratamento intensivo e 16 (18,3%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI). GC-Cov realizou o TCPE mais tarde do que o L-Cov ($p=0,041$) e foram mais sintomáticos [79,3% (69/87)] do que L-Cov [41,3% (126/305); $p<0,001$].

Tabela 4 – Comparação clínica, função pulmonar e dados do exercício entre os pacientes N-Cov, L-Cov e GC-Cov

Características	População geral (N=702)	N-Cov (n=310)	L-Cov (n=305)	GC-Cov (n=87)	p valor
Demografia e antropometria					
Homem	429(61.1)	197(63.5)	169(55.4)	63(72.4) ^b	0,008
Idade (anos)	52.06±14.32	52.3±14.5	49.7±14	59.7±12 ^{a,b}	<0.001
Peso (kg)	78.27±16.95	79.9±18.5	75.5±14.91 ^a	82.2±16.4 ^{a,b}	<0.001
Altura (cm)	170.93±9.89	171.4±9.9	170.5±9.5	170.9±11.1	0,502
PGC (%)	30.9(24.4;37.4)	31.1(24.4;37.4)	29.7(24;35.7) ^c	35.7(29.4;42.3) ^{c,d}	<0.001
Massa Muscular Esquelética (Kg)	31.4(24.2;36.2)	32.3(24.5;36.9)	29.7(24.6;35.7)	29.6(23.1;35.1)	0,098
Nível de atividade física					
Sedentários	251(35.8)	104(33.5)	95(31.1)	52(59.8) ^{a,b}	
Alguma atividade física	211(30.1)	99(31.9)	89(29.2)	23(26.4)	
Atividade física regular	195(27.8)	89(28.7)	95(31.1)	11(12.6) ^{a,b}	
Atividade física intensa ou competitiva	45(6.4)	18(5.8)	26(8.5)	1(1.1) ^b	
Comorbidades					
Hipertensão Arterial (%)	201(28.6)	86(27.7)	77(25.2)	38(43.7) ^{a,b}	0,003
Diabetes (%)	63(9)	40(12.9)	13(4.3) ^{a,b}	10(11.5)	0,001
DAC(%)	63(9)	25(8.1)	21(6.9)	17(19.5) ^{a,b}	0,001
Tabagista (%)	11(1.6)	6(1.9)	5(1.6)	0(0)	0,434
Ex tabagista (%)	87(12.4)	43(13.9)	32(10.5)	12(13.8)	0,407
Dislipidemia (%)	210(29.9)	96(31)	86(28.2)	28(32.2)	0,668
Asma (%)	74(10.5)	25(8.1)	39(12.8)	10(11.5)	0,155
Cancer(%)	26(3.7)	14(4.5)	9(3)	3(3.4)	0,584
Doenças da tireóide(%)	73(10.4)	26(8.4)	36(11.8)	11(12.6)	0,292
Teste de Função Pulmonar					
CVF (L)	3.8±1.09	3.9±1.1	3.9±1.1	3.3±1 ^{a,b}	<0.001
VEF1(L/s)	3.14±0.88	3.2±0.9	3.2±0.9	2.8±0.8 ^{a,b}	<0.001
Padrão Obstrutivo (%)	19(2.7)	12(3.9)	5(1.6)	2(2.3)	0,226
CVF Reduzida	72(10.3)	29(9.4)	17(5.6)	26(29.9) ^{a,b}	<0.001
VEF1/CVF		82.2±6.1	83.6±5.8 ^a	84.8±6.8 ^a	<0.001

Continuação da tabela 4

Características	População geral (N=702)	N-Cov (n=310)	L-Cov (n=305)	GC-Cov (n=87)	p valor
Teste Cardiopulmonar do Exercício					
Repouso					
VO2 repouso	0.38±0.1	4.8±1.1	5.1±1.1 ^a	4.9±1.0	0,017
RER	0.8±0.07	0.79±0.07	0.80±0.07	0.81±0.07	0,071
FC(bpm)	76.52±13.49	75.6±13.6	75.2±12.2	84.7±14.6 ^{a,b}	<0.001
PAS (mmHg)	124.95±14.73	126.1±14.9	123.2±14.9 ^a	127.2±12.9	0,017
PAD(mmHg)	78.89±8.19	79.5±8.3	78.3±8.6	78.9±6.2	0,194
SpO2 (%)	98.34±1.35	98.12±1.2	98.75±1.19 ^{a,b}	97.66±1.6 ^{a,b}	<0.001
Pulso de Oxigênio (ml/bpm)	5.14±1.58	5.2±1.5	5.2±1.7	4.8±1.3	0,083
Frequência respiratória (irpm)	16.88±4.31	16.7±4.3	16.5±4	18.9±4.9 ^{a,b}	<0.001
Volume Corrente	0.76(0.61;0.93)	750(620;920)	800(600;900)	760(630;950)	0,967
VE (L)	12.99±3.93	12.8±3.5	12.6±3.8	14.8±4.8 ^{a,b}	<0.001
Ti/Ttotal (%)	38.82±4.96	38.6±4.7	38.7±5.2	40.1±4.8 ^a	0,041
VE/VCO2	33.43±5.07	33.4±4.4	32.7±5	36±6 ^{a,b}	<0.001
Primeiro Limiar Ventilatório					
VO2/kg (ml/kg/min)	13.52±4.84	13.4±4.5	14.5±5.3 ^{a,b}	10.4±2.9 ^{a,b}	<0.001
Potência (W/kg)	0.93±0.47	0.9(0.6;1.2)	0.9(0.7;1.3) ^{a,b}	0.6(0.4;0.8) ^{a,b}	<0.001
VO2 previsto %	49(40;59)	48.8(40;59.8)	50.3(41;61.3)	41.1(35.1;51.4) ^{a,b}	<0.001
Anaerobiose Precoce	181(25.8)	77(24.8)	67(22)	37(42.5) ^{a,b}	<0.001
Pulso de oxigênio (ml/bpm)	9.97±3.4	10.1±3.3	10.2±3.6	8.4±2.7 ^{a,b}	<0.001
VE/VCO2	29.9±4.43	29.7±3.8	29.1±4	33.6±5.8 ^{a,b}	<0.001
Eficiência ventilatória	28,6%	86(27.7)	69(22.6)	46(52.9) ^{a,b}	<0.001
PetCO2 (mmHg)	37.05±4.41	37.4±4	37.5±4.4	34.2±4.9 ^{a,b}	<0.001
PetCO2<34mmHg	99(14.1)	30(9.7)	34(11.1)	35(40.2) ^{a,b}	<0.001
PetCO2<30mmHg	28(4)	8(2.6)	8(2.6)	12(13.8) ^{a,b}	<0.001
Pico do exercício					
VO2 (ml/Kg/min)	25.1±8.93	25.2±8.8	26.9±9 ^{a,b}	18.7±6.1 ^{a,b}	<0.001
RER	1.16±0.08	1.16±0.08	1.15±0.07	1.16±0.09	0,187
VO2 máximo previsto %	0.92±0.23	93.5±24.3	96.1±21.8	76.4±17.3 ^{a,b}	<0.001
Potência(W/Kg)	40,3%	115(37.1)	102(33.4)	66(75.9) ^{a,b}	<0.001
FC(bpm)	2.19±0.86	2.2±0.8	2.4±0.9 ^{a,b}	1.6±0.6 ^{a,b}	<0.001
FC de reserva(%)	153.31±22.4	152±23.5	158.1±20.3 ^{a,b}	141.3±20.6 ^{a,b}	<0.001
Pulso de oxigênio (ml/bpm)	13.5(3.2;26.1)	15.1(3.6;26)	10.6(2.1;21.6) ^{c,d}	24.4(10.5;40.5) ^{c,d}	<0.001
PAS(mmHg)	12.55±4.11	12.9±4	12.7±4.3	10.9±3.4 ^{a,b}	<0.001
PAD (mmHg)	187.15±29.61	189.4±31	185.8±28.8	183.9±27.2	0,181
FR (irpm)	82.11±12.03	82.8±12.4	81.1±12	83.2±10.6	0,133
Volume corrente (L)	31.99±3.09	31.9±3.5	32.4±4.1 ^a	30.7±3.8 ^{a,b}	0,002
VE (L/min)	39.08±8.14	39.25±8.2	39.01±8.00	38.74±8.13	0,885
Reserva respiratória (%)	2.18±0.69	2.2±0.7	2.2±0.7	1.9±0.6 ^{a,b}	0,002
SpO2 (%)	84.78±30.67	86.0±30.0	86.5±31.8	74.3±27.1 ^{a,b}	0,003
Hipóxia no exercício (%)	0.33±0.15	32.4±15	33±15.4	32.8±14.4	0,91
VE/CO2 slope	98.16±2.17	98.2±1.7	98.5±2.1	96.9±3.3 ^{a,b}	<0.001
EIH (%)	19(2.7)	4(1.3)	5(1.6)	10 (11.5) ^{a,b}	<0.001
V _E /VCO ₂ slope	30.87±5.64	30.4±4.9	30.1±5.3	35.1±7.1 ^{a,b}	<0.001
VO2/Potência (ml/W)	8.77±1.49	8.9±1.58	8.80±1.39	8.10±1.36 ^{a,b}	<0.001
OUES	2(1.5;2.6)	2(1.5;2.6)	2(1.6;2.6)	1.7(1.2;2.1) ^{c,d}	<0.001
FC na recuperação (bpm)	85(12.1)	45(14.5)	33(10.8)	7(8.0)	0,173
Limitação de fluxo no exercício (%)	53(7.9)	30(10.5)	19(6.4)	4(4.8)	0,091
Hiperinsuflação dinâmica	25(19;33)	25(18;33)	27(20;33)	23(15;28) ^{c,d}	<0.001

Legendas: Os dados são apresentados como média \pm DP, mediana (percentil 25 - 75) ou números (percentis). Os dados do teste cardiopulmonar de exercício foram obtidos em repouso, no primeiro limiar ventilatório e no pico do exercício. Para dados categóricos, a diferença estatística entre os grupos foi testada com o teste χ^2 . Para dados contínuos, as diferenças estatísticas entre os grupos foram testadas com análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis com base na distribuição normal dos dados. Definição das abreviaturas: N-Cov: não COVID-19; L-Cov: COVID-19 leve; GC-Cov: COVID-19 grave ou crítico; PGC: percentual de gordura corporal; PC: peso corporal; MME: massa muscular esquelética; AF: atividade física; DAC: doença arterial coronariana; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; VO₂: consumo de oxigênio; RER: taxa de troca respiratória; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; SPO₂ = saturação arterial de oxigênio; O₂P: pulso de oxigênio; FR: frequência respiratória; VC: volume corrente; Ti / TTOT: relação entre o tempo inspiratório e o tempo inspiratório e expiratório total; VE: Ventilação por minuto; VCO₂: produção de dióxido de carbono; % pVO₂ pred: percentual do consumo máximo de oxigênio previsto; APr: anaerobiose precoce; InVen: ineficiência ventilatória; PetCO₂: pressão de dióxido de carbono expirado; BAC: baixa capacidade aeróbia; RR: reserva respiratória; EIH: hipóxia induzida por exercício; Δ VO₂ / Δ WR: relação entre consumo de oxigênio e taxa de trabalho; OUES: declive da eficiência de consumo de oxigênio; LFEE_x: limitação do volume de fluxo do exercício; HD: hiperinsuflação dinâmica; FRR: recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto.

a = P <0,05, comparação com “não COVID-19” (correção de Bonferroni).

b = P <0,05, comparação com “COVID-19 leve” (correção de Bonferroni).

c = P <0,05, comparação com “não COVID-19” (teste de Dunn).

d = P <0,05, comparação com “COVID-19 leve” (teste de Dunn).

& = Dados baseados em 668 pacientes

5.1.1 Antropometria e demografia

GC-Cov teve uma prevalência maior do sexo masculino (72,4%) do que L-Cov e eram mais velhos ($59,7 \pm 12a$), mais pesados ($82,2 \pm 16,4kg$) e tinham maior PGC [35,7% (29,4; 42,3)] do que N-Cov e L-Cov. Comparado ao N-Cov, o L-Cov era o mais leve ($75,5 \pm 14,9kg$) e tinha um PGC menor 29,7 (24; 35,7).

5.1.2 Nível de atividade física

Um estilo de vida sedentário mais prevalente (59,8%) e uma frequência muito menor (12,6%) de atividade física regular estiveram presentes no GC-Cov em comparação com os outros grupos.

5.1.3 Comorbidades

Diabetes (19,5%) e hipertensão (43,7%) foram mais prevalentes no GC-Cov do que nos outros grupos. A frequência de DAC foi menor no L-Cov (4,3%) do que no N-Cov e no GC-Cov.

5.1.4 Teste de função pulmonar

CVF e VEF1 foram significativamente reduzidos no GC-Cov em comparação com os outros dois grupos. A CVF abaixo do limite inferior da normalidade esteve presente em 29,9% (26/87) desses pacientes. Ambos os grupos COVID-19 tiveram um VEF1/CVF ligeiramente maior do que L-Cov, mas nenhuma diferença foi encontrada para a prevalência de DVO entre os grupos.

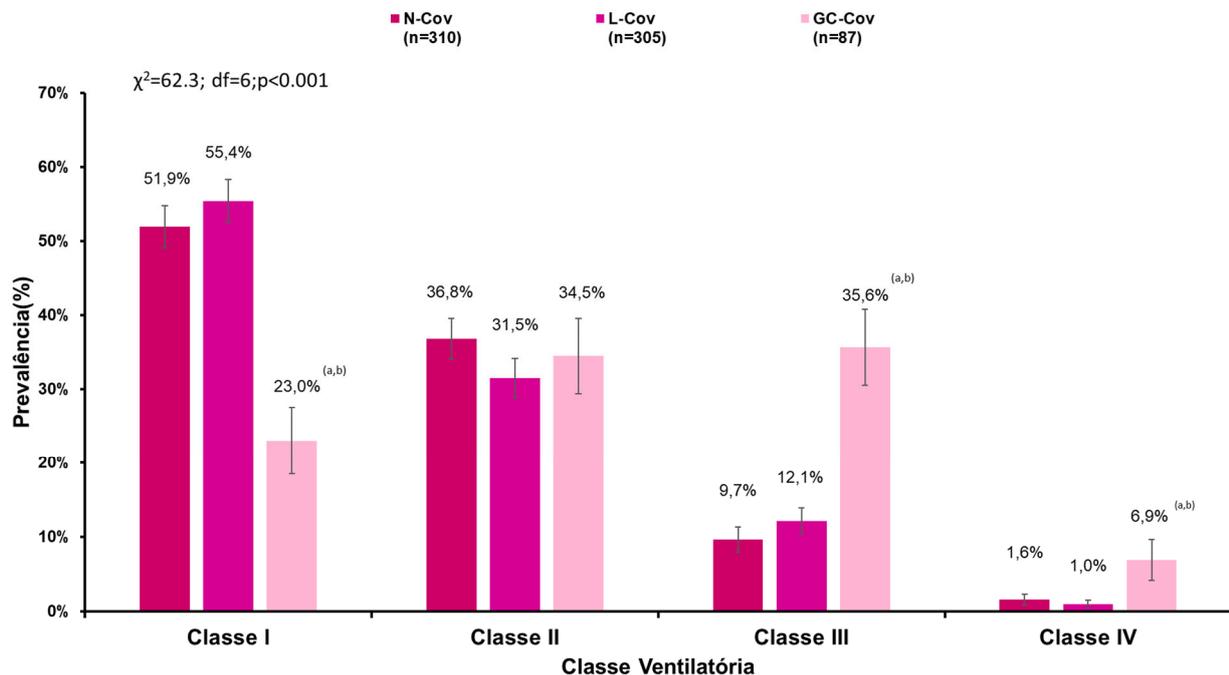
5.1.5 TCPE

Em repouso, GC-Cov apresentou FC maior ($84,7 \pm 14,6$ bpm), FR ($18,9 \pm 4,9$ rpm), VE ($14,8 \pm 4,8L / min$) e VE/VCO₂ ($36,0 \pm 6,6$) e menor SpO₂ ($97,6 \pm 1,6\%$) do que N-Cov e L-Cov. Em comparação com o N-Cov, o L-Cov apresentou VO₂ ($5,1 \pm 1,1ml/kg/min$) e SpO₂ mais elevados ($98,75 \pm 1,19\%$) e menor PAS ($123,2 \pm 14,9mmHg$). O nível do LV1 foi alcançado em níveis mais baixo de consumo de O₂ em GC-Cov ($10,4 \pm 2,9ml/kg/min$), carga de trabalho [$0,6 W/kg$ (0,4; 0,8)], pulso de oxigênio ($8,4 \pm 2,7$

ml/b) e PetCO₂ (34,2 ± 4,9 mmHg) do que outros grupos. Esses pacientes apresentaram menor VO₂ relacionado aos valores máximos previstos [41,1% (35,1; 51,4)] e maior prevalência de APr (42,5%). O GC-Cov também apresentou VE/VCO₂ maior do que o N-Cov e L-Cov, com isso uma frequência muito maior de InVen foi observada entre eles (52,9%). Além disso, as prevalências de PetCO₂ <34 (40,2%) e 30 (13,8%) mmHg foram muito maiores em GC-Cov do que em N-Cov e L-Cov. Comparado com o N-Cov, o L-Cov teve maior VO₂ (14,5 ± 5,3ml/kg min) e potência de saída [0,9W/kg (0,7; 1,3)] no nível do LV1.

No pico do exercício, nenhuma diferença foi encontrada para o RER entre os grupos. GC-Cov apresentou menor VO₂ (18,7 ± 6,1ml/kg/min), VO₂ relacionado aos valores máximos previstos (76,4 ± 17,3%), carga de trabalho [0,6 W/kg (0,4; 0,8)], FC (141,3 ± 20,6bpm), O₂P (10,9 ± 3,4ml/b), VE (74,3 ± 27,1L/min), VT (1,9 ± 0,6L), SPO₂ (96,9 ± 3,3%), ΔVO₂/ΔWR (8,10 ± 1,36ml/W) e OUES [1,7 (1,2; 2,1)]; bem como um maior VE/CO₂ slope (35,1 ± 7,1) em comparação com N-Cov e L-Cov. A figura 2 mostra as diferenças em termos de prevalência de classe ventilatória. Além disso, HIE foi muito prevalente no GC-Cov (11,5%) do que nos outros grupos. Nenhuma diferença foi encontrada para DH, nem para LFEEEx entre os grupos. Curiosamente, o L-Cov atingiu um VO₂ (26,9 ± 9ml/kg/min), carga de trabalho (2,4 ± 0,9W/kg) e FC (158,1 ± 20,3bpm) maiores do que os pacientes N-Cov. A FCR no primeiro minuto após o exercício foi menor no GC-Cov (23 [15; 28]) do que nos outros grupos.

Figura 2 – Classe ventilatória de acordo com o status do COVID-19A Classe Ventilatória (CV) é baseada no VE/VCO₂ slope onde CV I: ≤29,9; (2) CV II: 30,0 a 35,9; (3) CV III: 36,0 a 44,9; e (4) CV IV: ≥45,0⁵²



Legendas: N-Cov: Não COVID-19, L-Cov: COVID-19 Leve, GC-Cov: COVID-19 Grave ou Crítico.

A diferença estatística entre os grupos foi testada com o teste χ^2

As linhas representam 95% IC

a= $p < 0,05$ comparação com “N-Cov” (correção de Bonferroni)

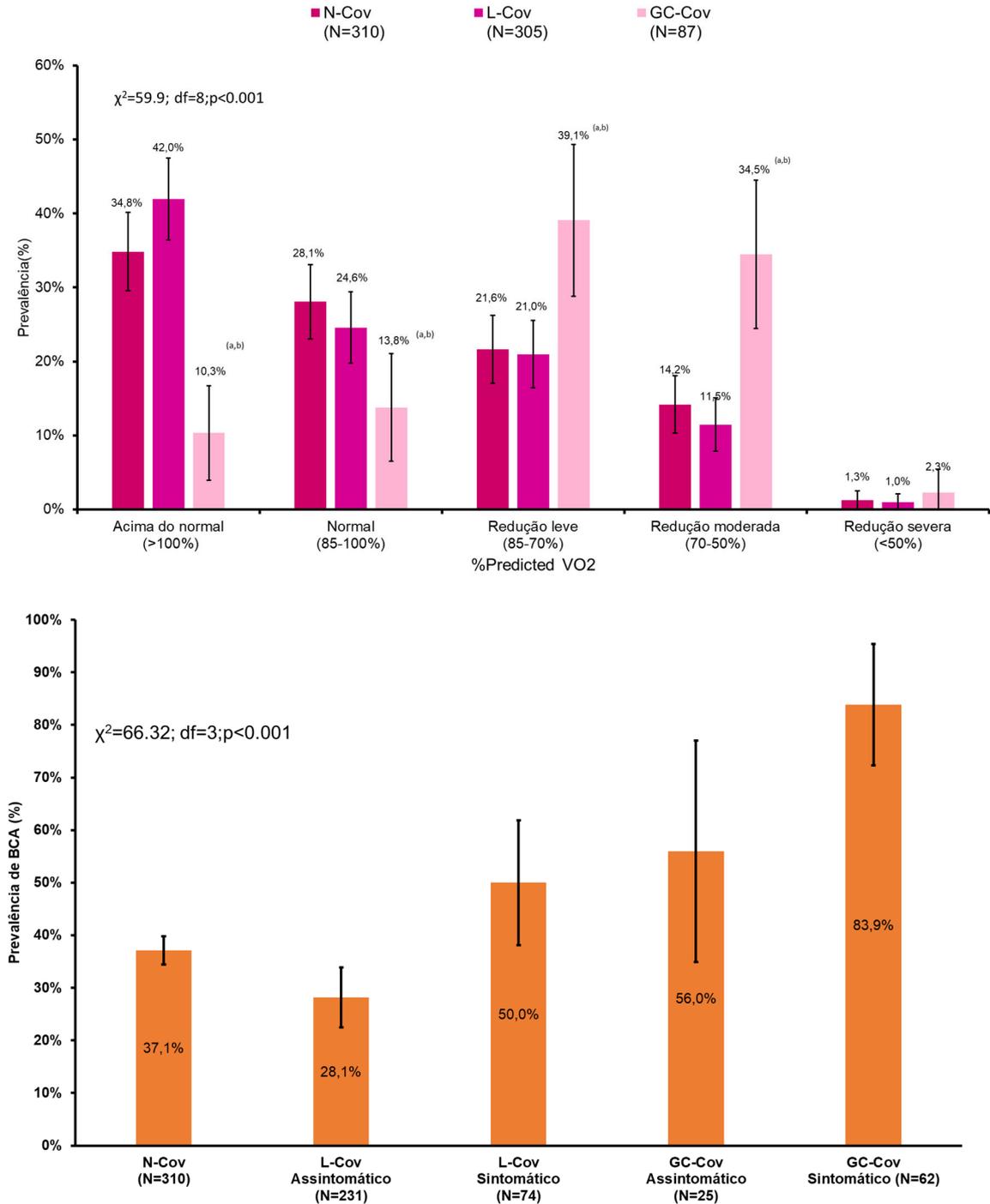
b= $p < 0,05$ comparação com “L-Cov” (correção de Bonferroni)

5.2 Alterações da fisiologia do exercício observadas

BCA foi observado em 283 pacientes (40,3%; IC 95%, 36,6-44,1); 115 (37,1%; IC 95%, 31,7-42,7), 102 (33,4%; IC 95%, 28,2-39) e 66 (75,6%; IC 95%, 65,5-84,4) para N-Cov, L-Cov e GC-Cov, respectivamente ($p < 0,001$). Além disso, 36,7% (32/87) dos pacientes GC-Cov apresentaram capacidade aeróbica $< 70\%$ dos valores previstos. As figuras 3A e 3B mostram a prevalência de cada grau de capacidade aeróbica de acordo com o status do COVID-19 e a ocorrência de BCA de acordo com a gravidade do COVID-19 e persistência dos sintomas. A mediana do tempo desde os primeiros sintomas de COVID-19 e TCPE foi de 49 (35;70) e 54,5 (40; 75,5) dias para COVID-19 com normal e BCA, respectivamente ($p=0,059$). Houve uma tendência crescente da prevalência de

BCA do primeiro ao quarto quartil de tempo entre o início dos sintomas do COVID-19 e o TCPE.

Figura 3 – Prevalência de A: Redução da capacidade aeróbica de acordo com o status do COVID-19 e B: a combinação da persistência dos sintomas e status do COVID-19.



Legendas: N-Cov: não COVID-19; L-Cov: COVID-19 leve; GC-Cov: COVID-19 grave ou crítico.

As linhas representam 95% IC.

A diferença estatística entre os grupos foi testada com o teste χ^2 .

a = P <0,05, comparação com “N-Cov” (correção de Bonferroni).

b = P <0,05, comparação com “L-Cov” (correção de Bonferroni).

A tabela 5 mostra as características de todos os participantes de acordo com a capacidade aeróbica. Maior prevalência de GC-Cov (23,3%) foi observada entre os pacientes com BCA em comparação com aqueles com capacidade aeróbica normal (5%). Além disso, uma BCA foi associada a um PGC mais alto, uma MME mais baixa, maior sedentarismo, maior prevalência de hipertensão, DAC, Diabetes e câncer, com CVF reduzida, maior FC e FR e menor SpO₂. Outras diferenças do TCPE entre pacientes com capacidade aeróbica normal e BCA estão resumidas na e-tabela 1.

Tabela 5 – Análise de comparação univariada entre pacientes com capacidade aeróbica normal e reduzida.

Variáveis	CAN (N=419)	BCA (N=283)	P valor
Demografia e antropometria			
Sexo masculino (%)	245(58.5)	184(65)	0,081
Idade (anos)	51.3±12.7	53.1±16.4	0,102
Peso (KG)	77.4±16.4	79.5±17.7	0,111
Altura (cm)	171.1±9.2	170.7±10.9	0,552
PGC (%)	29.1±9.1	34.6±9.3	<0.001
Massa Muscular Esquelética (Kg)	32.4(24.6;37.1)	29.5(23.3;34.8)	0,001
Nível de atividade física			
Sedentários	84(20)	167(59)	<0.001
Alguma atividade física	127(30.3)	84(29.7)	
Atividade física regular	164(39.1)	31(11)	
Atividade física intensa ou competitiva	44(10.5)	1(0.4)	
COVID-19			
N-Cov	195(62.9)	115(37.1)	<0.001
L-Cov	203(66.6)	102(33.4)	
GC-Cov	21(24.1))	66(75.9) ^{a,b}	

Continuação da tabela 5:

Variáveis	CAN (N=419)	BCA (N=283)	P valor
Comorbidades			
Hipertensão Arterial (%)	106(25.3)	95(33.6)	0,017
Diabetes (%)	28(6.7)	35(12.4)	0,01
DAC(%)	22(5.3)	41(14.5)	<0.001
Tabagista (%)	9(2.1)	2(0.7)	0,131
Ex tabagista (%)	45(10.7)	42(14.8)	0,106
Dislipidemia (%)	114(27.2)	96(33.9)	0,057
Asma (%)	39(9.3)	35(12.4)	0,195
Cancer(%)	9(2.1)	17(6)	0,008
Doenças da tireóide(%)	48(11.5)	25(8.8)	0,264
Teste de função pulmonar			
CVF (L)	3.98±1.03	3.52±1.12	<0.001
VEF1(L/s)	3.28±0.82	2.93±0.92	<0.001
Padrão Obstrutivo (%)	12(2.9)	7(2.5)	0,754
CVF Reduzida	12(2.9)	60(21.2)	<0.001
VEF1/CVF	82.8±5.8	83.6±6.7	0,127
Sinais vitais no repouso			
FC (bpm)	73.05±12.42	81.66±13.4	<0.001
PAS (mmHg)	124.72±14.76	125.29±14.7	0,616
PAD (mmHg)	79.07±7.72	78.61±8.84	0,471
SpO2 (%)	98.48±1.26	98.12±1.44	<0.001
FR (irpm)	16.32±3.89	17.72±4.75	<0.001

Legenda: A baixa capacidade aeróbia foi definida por um VO₂ de pico inferior a 85% do valor previsto com base no algoritmo de Wasserman. Os dados são apresentados como média ± DP, mediana (percentil 25 - 75) ou números (percentis). Para dados categóricos, a diferença estatística entre os grupos foi testada com o teste χ^2 . Para dados contínuos, as diferenças estatísticas entre os grupos foram testadas com testes t-student ou Mann-Whitney-U com base na distribuição normal de dados. Definição das abreviaturas: CAN: capacidade aeróbia normal; BCA: Baixa capacidade aeróbia; N-Cov: não-COVID-19; L-Cov: COVID-19 Leve; GC-Cov: COVID-19 grave ou crítico; PGC: percentual de gordura corporal; PC: peso corporal; MME: massa muscular esquelética; AF: atividade física; DAC: doença arterial coronariana; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; SPO₂ = saturação arterial de oxigênio; FR: frequência respiratória.

e-Table-1: Comparação de dados de exercícios entre pacientes com capacidade aeróbica normal e reduzida.

Valores do TCPE	Capacidade aeróbica		p valor
	CAN (N=419)	BAC (N=283)	
Repouso			
<i>VO₂/kg (ml/kg/min)</i>	5.06±1.09	4.80±1.03	0,002
<i>RER</i>	0.8±0.08	0.8±0.07	0,164
<i>FC (bpm)</i>	73.05±12.42	81.66±13.4	<0.001
<i>PAS (mmHg)</i>	124.72±14.76	125.29±14.7	0,616
<i>PAD (mmHg)</i>	79.07±7.72	78.61±8.84	0,471
<i>SpO₂ (%)</i>	98.48±1.26	98.12±1.44	<0.001
<i>Pulso de oxigênio (ml/bpm)</i>	5.42±1.64	4.73±1.39	<0.001
<i>FR (irpm)</i>	16.32±3.89	17.72±4.75	<0.001
<i>VC</i>	760(620;950)	750(600;910)	0,105
<i>V_E(L)</i>	12.75±3.54	13.34±4.42	0,062
<i>Ti/Ttotal (%)</i>	38.17±5.01	39.78±4.74	<0.001
<i>V_E/VCO₂</i>	32.94±4.32	34.14±5.94	0,004
Primeiro Limiar Ventilatório			
<i>VO₂/kg (ml/kg/min)</i>	15.46±4.98	10.65±2.78	<0.001
<i>Potência (W/kg)</i>	1(0.8;1.4)	0.6(0.5;0.9)	<0.001
<i>VO₂ Previsto (%)</i>	57.2±14	40.7±8.2	<0.001
<i>APr (%)</i>	38(9.1)	143(50.5)	<0.001
<i>Pulso de oxigênio(ml/bpm)</i>	11.12±3.45	8.25±2.48	<0.001
<i>V_E/VCO₂</i>	28.7±3.42	31.69±5.1	<0.001
<i>V_{inf} (%)</i>	81(19.3)	120(42.4)	<0.001
<i>PetCO₂ (mmHg)</i>	38.32±4.04	35.16±4.27	<0.001
<i>PetCO₂<34mmHg</i>	24(5.7)	75(26.5)	<0.001
<i>PetCO₂<30mmHg</i>	2(0.5)	26(9.2)	<0.001
Pico do exercício			
<i>VO₂/kg (ml/kg/min)</i>	29.2±8.28	19.04±5.92	<0.001
<i>RER</i>	1.15±0.07	1.16±0.1	0,446
<i>VO₂ Previsto (%)</i>	107±18	71±10	<0.001
<i>Potência(W/Kg)</i>	2.55±0.8	1.66±0.63	<0.001
<i>H_R (bpm)</i>	159.54±17.66	144.08±25.33	<0.001
<i>FC de reserva (%)</i>	0.09±0.15	0.28±0.22	<0.001
<i>Pulso de O₂(ml/bpm)</i>	14±4.1	10.39±3.04	<0.001
<i>PAS (mmHg)</i>	192.86±29.4	178.68±27.89	<0.001
<i>PAD (mmHg)</i>	81.77±12.34	82.61±11.56	0,364
<i>FR (irpm)</i>	40.7±7.97	36.69±7.8	<0.001
<i>V_T</i>	2.36±0.65	1.91±0.67	<0.001
<i>V_E(L)</i>	95.24±29.4	69.29±25.57	<0.001
<i>RR (%)</i>	28.4(17.4;38.1)	41.7(32.2;49.8)	<0.001
<i>SpO₂ (%)</i>	98.34±1.65	97.89±2.76	0,007
<i>EIH (%)</i>	6(1.4)	13(4.6)	0,011
<i>V_E/VCO₂ slope</i>	29.3±4.1	33.19±6.7	<0.001
<i>Classe ventilatória (%)</i>			<0.001
<i>Classe I</i>	245(58.5)	105(37.1)	
<i>Classe II</i>	145(34.6)	95(33.6)	
<i>Classe III</i>	29(6.9)	69(24.4)	
<i>Classe IV</i>	0(0)	14(4.9)	
<i>ΔVO₂/ΔWR slope(ml/W)</i>	9.32±1.15	7.95±1.57	<0.001
<i>OUES</i>	2.2(1.7;2.8)	1.6(1.2;2)	<0.001
<i>LFEE_x (%)</i>	57(13.6)	28(9.9)	0,139
<i>HD (%)</i>	36(8.8)	17(6.5)	0,287
<i>FCR (bpm)</i>	27(22;34)	23(16;30)	<0.001

Legenda: A baixa capacidade aeróbia foi definida por um VO₂ de pico inferior a 85% do valor previsto com base no algoritmo de Wasserman. Os dados são apresentados como média ± DP, mediana (percentil 25 - 75) ou números (percentis). Para dados categóricos, a diferença estatística entre os grupos foi testada com o teste χ^2 . Para dados contínuos, as diferenças estatísticas entre os grupos foram testadas com testes t-student ou Mann-Whitney-U com base na distribuição normal de dados. Definição das abreviaturas: CAN: capacidade aeróbia normal; BCA: baixa capacidade aeróbia; VO₂: consumo de oxigênio; RER: taxa de troca respiratória; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; SPO₂ = saturação arterial de oxigênio; O₂P: pulso de oxigênio; FR: frequência respiratória; VC: volume corrente; Ti / TTOT: relação entre o tempo inspiratório e o tempo inspiratório e expiratório total; VE: Ventilação por minuto; VCO₂: produção de dióxido de carbono; APr: anaerobiose precoce; InVen: ineficiência ventilatória; PetCO₂: pressão de dióxido de carbono expirado; BCA: baixa capacidade aeróbia; RR: reserva respiratória; EIH: hipóxia induzida por exercício; Δ VO₂ / Δ WR: relação entre consumo de oxigênio e taxa de trabalho; OUES: declive da eficiência de consumo de oxigênio; LFEE_x: limitação do volume de fluxo do exercício; HD: hiperinsuflação dinâmica; FCR: recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto.

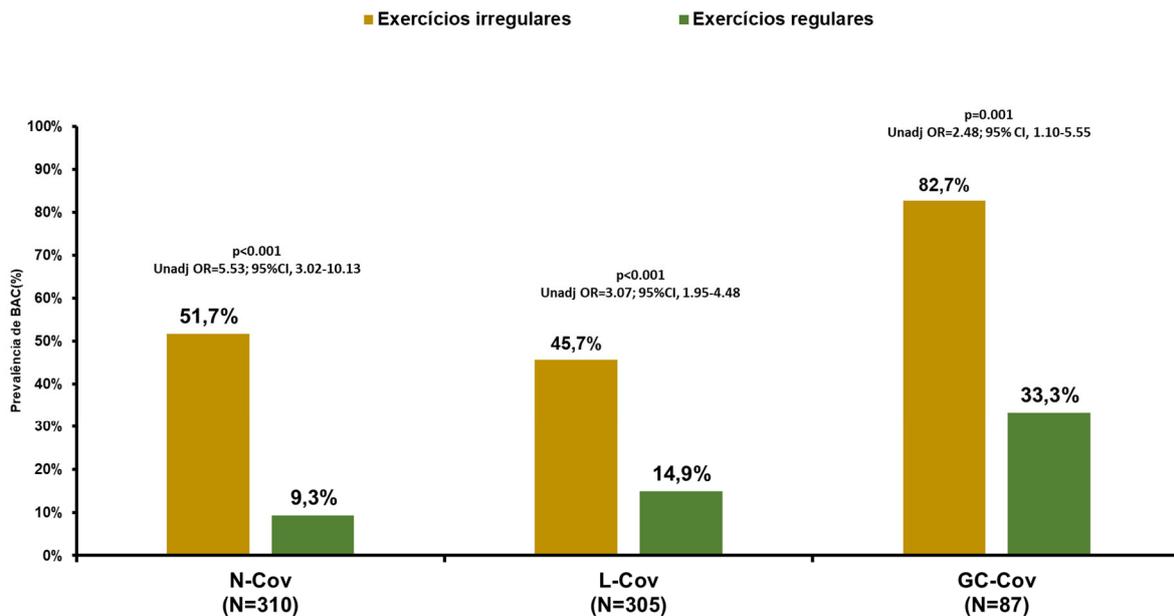
A tabela 3 mostra a análise multivariada. A AUC da probabilidade estimada do modelo de BCA foi de 0,873 (IC 95%, 0,846-0,900; p<0,001), portanto, um excelente poder discriminatório. Após o ajuste, um GC-Cov teve 2,76 (IC 95%, 1,35-5,66) vezes mais probabilidade de apresentar BCA do que o N-Cov. Nenhuma associação foi encontrada entre L-Cov e BCA (OR = 1,06; IC 95%, 0,68-1,66). Ressalta-se a associação negativa progressiva entre o nível de atividade física e a probabilidade de BCA. Em referência ao sedentarismo, OR para BCA foram 0,37 (IC 95%, 0,24-0,60), 0,17 (IC 95%, 0,10-0,30) e 0,02 (IC 95%, 0,01-0,18) para alguma atividade física, atividade física regular e atividade física para treinamento e competição, respectivamente. A e-figura 3 mostra a comparação entre os pacientes que se exercitam regularmente e os que não praticam exercício, de acordo com o status do COVID-19.

Tabela 6 – Análise multivariada de fatores de risco independentes para BCA.

	β	SE(β)	p valor	OR (95%CI)
Idade (anos)	-0,06	0,01	<0.001	0.943 (0.926-0.961)
Sexo masculino	-2,89	0,40	<0.001	17.857 (8.130-40.000)
Peso (kg)	-0,06	0,01	<0.001	0.941 (0.923-0.959)
PGC (%)	0,14	0,02	<0.001	1.146 (1.101-1.192)
MME (KG)	0,00	0,00	0,445	
FC de repouso (bpm)	0,03	0,01	0,000	1.035 (1.017-1.053)
FR de repouso (irpm)	0,06	0,03	<0.001	1.062 (1.009-1.119)
S _P O ₂ no repouso	0,00	0,09	0,996	
Passado de cancer	1,34	0,60	0,026	3.826 (1.171-12.505)
HAS	-0,06	0,26	0,820	
Diabetes	0,84	0,38	0,028	2.322 (1.095-4.923)
DAC	0,93	0,38	0,013	2.546 (1.221-5.311)
Nível de atividade física			<0.001	
<i>Sedentários (referência)</i>				1
<i>Alguma atividade física</i>	-0,98	0,24	<0.001	0.376 (0.237-0.596)
<i>Atividade física regular</i>	-1,76	0,29	<0.001	0.173 (0.098-0.303)
<i>Atividade física intensa ou competitiva</i>	-3,81	1,08	<0.001	0.022 (0.003-0.184)
CVF reduzida	1,90	0,41	<0.001	6.669 (2.966-14.993)
COVID-19			0,019	
<i>Não COVID-19 (referência)</i>				1
<i>Leve</i>	0,06	0,23	0,720	
<i>Grave ou Crítico</i>	1,02	0,37	0,006	2.763 (1.348-5.664)
Constante	1,04	8,79	0,906	

Veja e tabela 4 e 5 para legendas e abreviações

e-figura-3: Prevalência de BAC em pacientes que se exercitam regularmente ou não de acordo com o status do COVID-19.

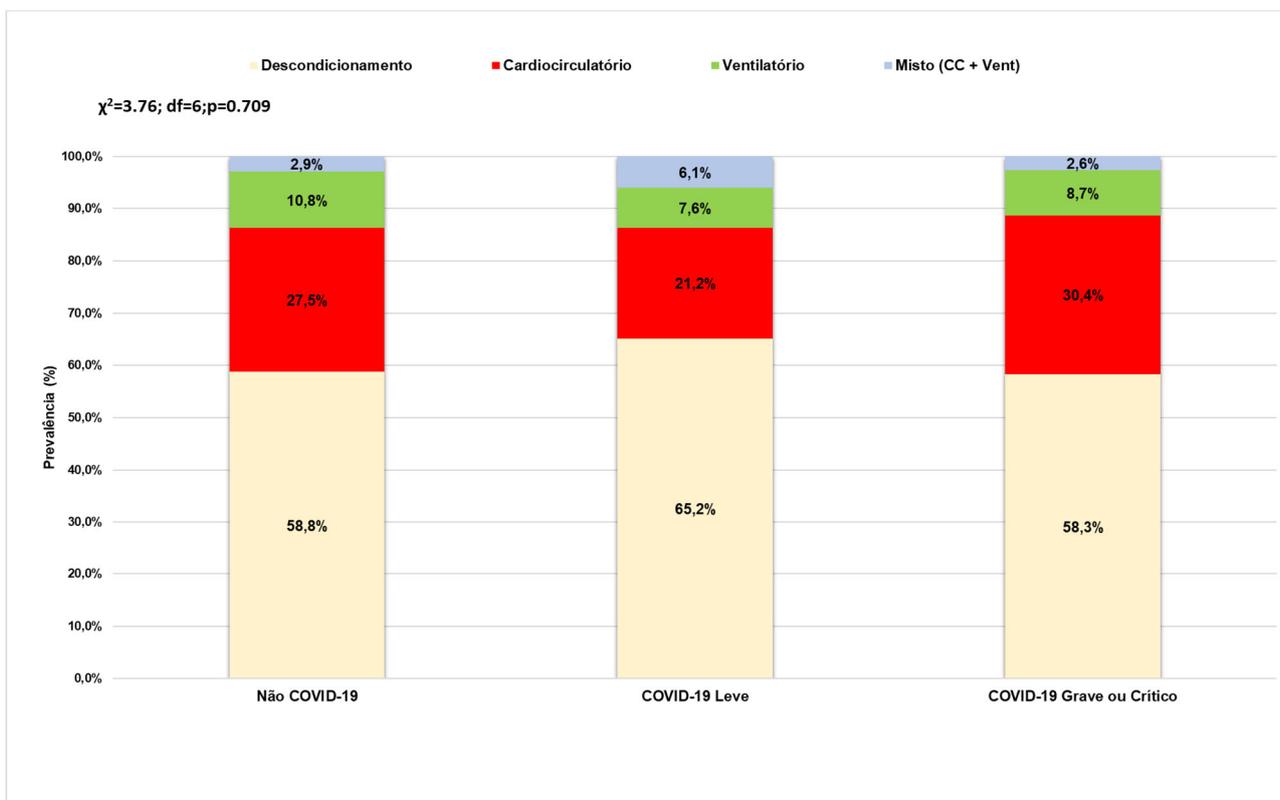


Legenda: A diferença estatística entre os grupos foi testada com o teste χ^2 . Definição das abreviaturas: N-Cov: não COVID-19; L-Cov: COVID-19 leve; GC-Cov: COVID-19 grave ou crítico.

5.3 Mecanismos de limitação do exercício

Tanto no grupo COVID-19 quanto no grupo Não COVID-19 o mecanismo de limitação do exercício mais prevalente foi o descondicionamento aeróbico 58,8%; 65,2% e 58,3% ($p < 0,001$); seguido de limitação cardiocirculatória 27,5%; 21,2% e 30,4% ($p < 0,001$); limitação ventilatória 10,8%; 7,6% e 8,7% ($p < 0,001$) e, por último, limitação mista (CC+Vent) com 2,9%; 6,1% e 2,6% ($p < 0,001$) para N-Cov, L-Cov e GC-Cov respectivamente, como podemos ver na figura 4.

Figura 4 – Prevalência dos mecanismos de interrupção do exercício de acordo com o status do COVID-19.



No grupo COVID-19 identificamos 168 indivíduos com BCA. Destes, 103 foi por descondicionamento aeróbico, 42 por limitação cardiocirculatória, 16 por limitação ventilatória e apenas 7 por limitação mista. A tabela 7 ilustra os achados em relação aos mecanismos de limitação do exercício.

Tabela 7 - Comparação clínica, função pulmonar e dados do exercício entre os pacientes sobreviventes de COVID-19 com CA normal e reduzida por descondicionamento, cardiocirculatória, ventilatória e mista (CC+ Vent).

Características	Normal (n=224)	Descondicionamento (n=103)	Cardiocirculatória (n=42)	Ventilatória (n=16)	Mista (CC + Vent) (n=7)	p valor (All)
Demografia e antropometria						
Homem	129(57,6)	64(62,1)	20(47,6)	13(81,3)	6(85,7)	0.085
Idade (anos)	51±12,9	52±15,9	52,2±15,5	61,4±15,2	56,3±10,5	0.067
Peso (kg)	75,9±14,5	79,2±15,7	70,4±14,9	92,4±17,1	82,9±17,3	<0.001
Altura (cm)	171±9,1	170,8±10,9	167,3±11,1	171,3±9,5	170,9±11,2	0.258
PGC (%)	27,15(22;34,4)	34,8(28,7;42,2)	33,7(28,7;38,1)	40,2(33,9;43,7)	35,1(33,1;36,3)	<0.001
Massa Muscular Esquelética (Kg)	32,3(24,6;37,1)	29,1(23,4;34,3)	26,3(19,3;31,5)	33,1(27,5;35,7)	26,2(22,6;39)	<0.001
Nível de atividade física						
Sedentários	50(22,3)	61(59,2)	26(61,9)	6(37,5)	61(59,2)	
Alguma atividade física	63(28,1)	30(29,1)	7(16,7)	9(56,3)	30(29,1)	<0.001
Atividade física regular	85(37,9)	12(11,7)	8(19)	1(6,3)	12(11,7)	
Atividade física intensa ou competitiva	26(11,6)	0(0)	1(2,4)	0(0)	0(0)	
Características do COVID-19						
Severidade da doença						
Leve COVID-19	203(66,6)	60(19,7)	28(9,2)	11(3,6)	3(1,0)	<0.001
Grave ou Crítico COVID	21(24,4)	43(49,9)	14(16,1)	5(5,7)	4(4,6)	
Tempo do início dos sintomas (dias)	49(35;70)	55(40;85)	49,5(35;70)	56,5(46,5;67,5)	60(48;103)	0.261
Sintomáticos	47(21,0)	52(50,5)	23(54,8)	10(62,5)	4(57,1)	<0.001
Comorbidades						
Hipertensão Arterial (%)	53(23,7)	37(35,9)	8(19)	12(75)	37(35,9)	<0.001
Diabetes (%)	14(6,3)	15(14,6)	2(4,8)	5(31,3)	15(14,6)	0.001
DAC(%)	9(4,0)	9(8,7)	2(4,8)	3(18,8)	0(0,0)	0.082
Tabagista (%)	5(2,2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0.434
Ex tabagista (%)	19(8,5)	10(9,7)	6(14,3)	6(37,5)	10(9,7)	<0.001
Dislipidemia (%)	58(25,9)	37(35,9)	9(21,4)	8(50)	37(35,9)	0.09
Asma (%)	23(10,3)	13(12,6)	7(16,7)	5(31,3)	13(12,6)	0.144
Cancer(%)	3(1,3)	4(3,9)	5(11,9)	0(0)	4(3,9)	0.006
Doenças da tireóide(%)	30(13,4)	13(12,6)	3(7,1)	1(6,3)	13(12,6)	0.584
Teste de função pulmonar						
CVF (L)	3,97±1,04	3,53±1,13	3,30±1,1	3,30±1,03	3,01±0,97	<0.001
VEF1(L/s)	3,29±0,82	2,98±0,91	2,8±0,8	2,58±0,83	2,57±0,64	<0.001
Padrão Obstrutivo (%)	5(2,2)	0(0)	0(0)	2(12,5)	0(0)	0.009
CVF Reduzida	5(2,2)	22(21,4)	8(19)	6(37,5)	22(21,4)	<0.001
VEF1/CVF	83,4±5,7	85±5,5	85±5,3	78,2±10,1	87,6±9	<0.001
ECG no exercício						
Arritmia ventricular no exercício (%)	64(28,6)	28(27,2)	13(31)	3(18,8)	28(27,2)	0.797
Arritmia ventricular complexa no exercício (%)	16(7,1)	7(6,8)	4(9,5)	1(6,3)	7(6,8)	0.311
TVNS no exercício (%)	3(1,3)	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	0.925
Arritmia supraventricular no exercício (%)	15(6,7)	8(7,8)	5(11,9)	3(18,8)	8(7,8)	0.336
Arritmia ventricular na recuperação (%)	35(15,7)	15(14,7)	9(21,4)	3(18,8)	15(14,7)	0.756
Arritmia ventricular complexa na recuperação (%)	5(2,2)	5(4,9)	3(7,1)	1(6,3)	5(4,9)	0.434
TVNC na recuperação (%)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	0.587
Arritmia supraventricular na recuperação (%)	8(3,6)	6(5,9)	4(9,5)	1(6,3)	6(5,9)	0.390

Continuação tabela 7

Características	Normal (n=224)	Descondiciona (n=103)	Cardiocirculatória (n=42)	Ventilatória (n=16)	Mista (CC + Vent) (n=7)	p valor (All)
TCPE						
<i>Repouso</i>						
VO2 repouso	5,17±1,08	4,82±0,98	5,04±1,03	4,67±0,96	4,75±1,09	0,032
RER	0,8±0,07	0,81±0,08	0,8±0,07	0,81±0,05	0,847±0,052	0,182
FC(bpm)	72,76±11,71	83,5±12,83	84±13,3	76,88±11,87	91,29±13,15	<0,001
PAS (mmHg)	123,61±14,94	125,74±14,61	119±12,5	130,63±10,63	130±11,55	0,026
PAD(mmHg)	78,66±7,63	77,65±9,86	78,1±6,7	80,63±6,8	78,57±3,78	0,668
SpO2 (%)	98,8±1,15	98,21±1,46	98,1±1,9	97,69±1,45	97,71±1,7	<0,001
Pulso de Oxigênio (ml/bpm)	5,52±1,73	4,62±1,31	4,3±1,3	5,63±1,37	4,36±1,41	<0,001
Frequência respiratória (irpm)	16,42±3,96	17,29±4,41	17,8±5,2	19,75±3,32	21,71±4,5	<0,001
Volume Corrente	780(625;965)	750(600;940)	71,5(590;830)	805(665;950)	750(660;820)	0,218
VE (L)	12,86±3,67	13,38±4,88	12,6±4,3	15,94±4,59	15,03±4,22	0,030
Ti/Ttotal (%)	38,18±5,26	39,68±5,22	41,1±4,2	41,13±3,42	38,14±3,58	0,289
VE/VCO2	32,71±4,4	33,89±6,36	34,6±7,2	36,72±7,79	34,49±6,11	0,015
<i>Primeiro Limiar Ventilatório</i>						
VO2/kg (ml/kg/min)	15,88±5,32	10,87±2,78	10,3±2,4	9,64±2,28	8,93±1,06	<0,001
Potência (W/kg)	1(0,8;1,4)	0,7(0,5;0,9)	0,6(0,4;0,8)	0,6(0,4;0,7)	0,5(0,4;0,7)	<0,001
VO2 previsto %	57,8±14,3	41,3±7,8	38,8±8,1	43,2±9	34,6±9	<0,001
Anaerobiose Precoce	19(8,5)	43(41,7)	30(71,4)	6(37,5)	43(41,7)	<0,001
Pulso de oxigênio (ml/bpm)	11,18±3,58	8,25±2,42	7,01±2,24	9,7±2,09	7,11±2,19	<0,001
VE/VCO2	28,69±3,71	31,35±5,11	32,24±5,76	35,05±6,84	32,77±5,31	<0,001
Eficiência ventilatória	45(20,1)	39(37,9)	18(42,9)	9(56,3)	39(37,9)	<0,001
PetCO2 (mmHg)	38,29±4,39	35,5±4,3	33,9±4,4	32,06±3,94	34,29±3,35	<0,001
PetCO2<34mmHg	17(7,6)	25(24,3)	15(35,7)	9(56,3)	25(24,3)	<0,001
PetCO2<30mmHg	1(0,4)	8(7,8)	6(14,3)	4(25)	8(7,8)	<0,001
<i>Pico do Exercício</i>						
VO2 (ml/Kg/min)	29,71±8,37	19,63±5,76	18,08±5,1	16,51±5,93	17,65±5,8	<0,001
RER	1,15±0,07	1,15±0,08	1,18±0,1	1,13±0,11	1,23±0,12	0,004
VO2 máximo previsto %	107±16	73±8	67,1±11,7	71,1±7,8	64±10	<0,001
Potência(W/Kg)	2,62±0,81	1,72±0,6	1,63±0,58	1,4±0,64	1,6±0,62	<0,001
FC(bpm)	160,51±16,7	146,36±23,71	149,17±23,72	135,56±28,04	148,43±26,32	<0,001
FC de reserva(%)	6,5(0;15,3)	23,3(13;38,2)	20,9(6,9;35,2)	24(12,1;49)	18,2(12,7;48,1)	<0,001
Pulso de oxigênio (ml/bpm)	13,98±4,19	10,59±3,01	8,51±2,62	11,01±2,23	9,6±2,65	<0,001
PAS(mmHg)	191,25±28,38	180,68±26,36	166,67±23,75	186,25±29,18	177,14±24,98	<0,001
PAD (mmHg)	81,25±12,17	82,33±11,39	81,19±10,41	81,88±11,67	81,43±10,69	0,957
FR (irpm)	40,62±7,85	35,99±6,55	36,36±7,49	41,06±13,02	40±10,38	<0,001
Volume corrente (L)	2,36±0,65	2±0,71	1,73±0,61	1,75±0,47	1,89±0,64	<0,001
VE (L/min)	95,07±30,6	70,62±24,69	62,05±22,35	71,91±28,48	75,96±35,36	<0,001
Reserva respiratória (%)	29,2(15,7;39,2)	41,1(33,1;48,8)	43,2(33,8;54,4)	26(15;47)	36,1(8,3;49,8)	<0,001
SpO2 (%)	98,51±1,64	97,69±3,15	97,95±3,17	97,13±4,69	97±2,52	0,013
Hipóxia no exercício (%)	3(1,3)	8(7,8)	2(4,8)	1(6,3)	8(7,8)	0,032
VE/CO2 slope	29,4±4,51	32,55±6,19	35,19±8,92	36,69±6,03	33,64±6,42	<0,001
<i>Classe Ventilatória</i>						
Classe I	131(58,5)	42(40,8)	13(31)	1(6,3)	42(40,8)	
Classe II	72(32,1)	30(29,1)	14(33,3)	8(50)	30(29,1)	
Classe III	21(9,4)	28(27,2)	10(23,8)	6(37,5)	28(27,2)	<0,001
Classe IV	0(0)	3(2,9)	5(11,9)	1(6,3)	3(2,9)	
VO2/Potência (ml/W)	9,24±1,09	8,21±1,3	7,22±1,45	7,56±1,81	8,09±0,2	<0,001
OUES	2,2(1,75;2,8)	1,6(1,2;2)	1,3(1;1,8)	1,85(1,65;2,05)	1,4(1,2;2,2)	<0,001
FC na recuperação (bpm)	27(23;34)	23,5(17;31)	22(16;30)	21,5(13,5;34,5)	21(6;23)	<0,001
Limitação de fluxo no exercício (%)	23(10,3)	0(0)	0(0)	11(68,8)	6(85,7)	<0,001
Hiperinsuflação dinâmica	16(7,2)	3(3,1)	0(0)	4(25)	3(3,1)	0,004

Legendas: Os dados são apresentados como média ± DP, mediana (percentil 25 - 75) ou números (percentis). Os dados do teste cardiopulmonar de exercício foram obtidos em repouso, no primeiro limiar ventilatório e no pico do exercício. Para dados categóricos, a diferença estatística entre os grupos foi testada com o teste χ^2 . Para dados contínuos, as diferenças estatísticas entre os grupos foram testadas com análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis com base na distribuição normal dos dados. Definição das abreviaturas: N-Cov: não COVID-19; L-Cov: COVID-19 leve; GC-Cov:

COVID-19 grave ou crítico; PGC: percentual de gordura corporal; PC: peso corporal; MME: massa muscular esquelética; AF: atividade física; DAC: doença arterial coronariana; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; VO2: consumo de oxigênio; RER: taxa de troca respiratória; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; SPO2 = saturação arterial de oxigênio; O2P: pulso de oxigênio; FR: frequência respiratória; VC: volume corrente; Ti / TTOT: relação entre o tempo inspiratório e o tempo inspiratório e expiratório total; VE: Ventilação por minuto; VCO2: produção de dióxido de carbono; % pVO2 pred: percentual do consumo máximo de oxigênio previsto; AP_r: anaerobiose precoce; InVen: ineficiência ventilatória; PetCO₂: pressão de dióxido de carbono expirado; BAC: baixa capacidade aeróbia; RR: reserva respiratória; EIH: hipóxia induzida por exercício; Δ VO₂ / Δ WR: relação entre consumo de oxigênio e taxa de trabalho; OUES: declive da eficiência de consumo de oxigênio; LFEE_x: limitação do volume de fluxo do exercício; HD: hiperinsuflação dinâmica; FRR: recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto.

a = P <0,05, comparação com “não COVID-19” (correção de Bonferroni).

b = P <0,05, comparação com “COVID-19 leve” (correção de Bonferroni).

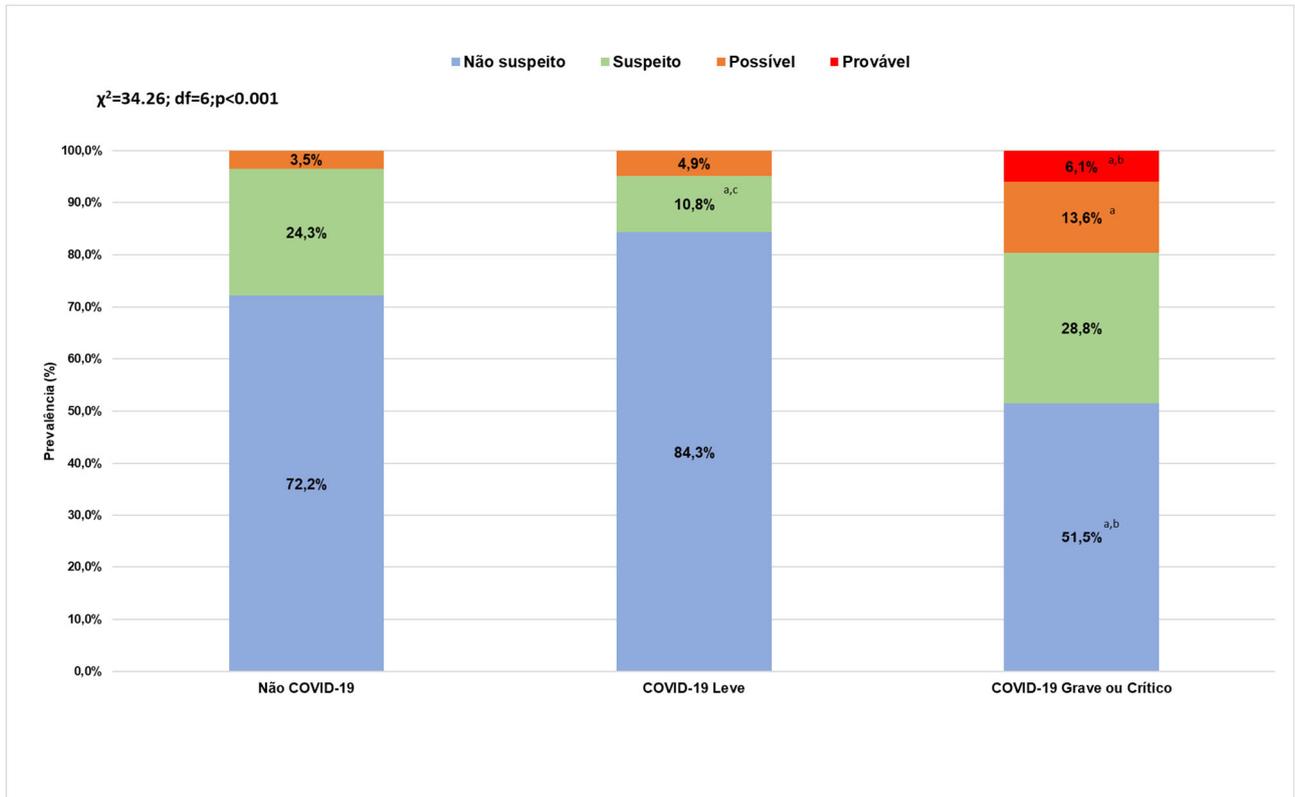
c = P <0,05, comparação com “não COVID-19” (teste de Dunn).

d = P <0,05, comparação com “COVID-19 leve” (teste de Dunn).

& = Dados baseados em 392 pacientes

O acometimento vascular pulmonar apresentou casos prováveis apenas no grupo GC-Cov com prevalência de 6,1%. Os casos não suspeitos tiveram prevalência de 51,5%; 84,3% e 72,2% para GC-Cov, L-Cov e N-Cov, respectivamente. A figura 5 ilustra a prevalência de acometimento vascular pulmonar de acordo com o status do COVID-19.

Figura 5 – Prevalência de acometimento vascular pulmonar de acordo com o status do COVID-19



6. DISCUSSÃO

Até o presente momento esta é a maior coorte de pacientes sobreviventes de COVID-19 avaliados através de TCPE.

Entre os mecanismos de limitação do exercício identificados no presente estudo, o que observamos a maior prevalência foi o descondicionamento aeróbico, seguido por limitação cardiocirculatória, limitação ventilatória e mista (CC+Vent). Esses achados foram identificados tanto no grupo COVID-19 quanto no grupo N-Cov. Tal resultado também foi observado no estudo de Rinaldo and cols.⁵³ que avaliou 75 pacientes sobreviventes de COVID-19 três meses após a alta hospitalar, com gravidade 52% e 24% para COVID-19 grave e crítico, respectivamente, e 63% dos pacientes apresentaram doença pulmonar parenquimatosa residual na TC de toráx. Os autores identificaram que os pacientes com BCA (definida pelo VO₂ de pico <85% do previsto) tiveram APr porém não apresentaram InVen (VE/VCO₂ slope de 28±3). Com base nessas descobertas, os autores concluíram que a BCA observada em sua coorte pós COVID-19 deve-se também ao descondicionamento.

Uma observação interessante relacionada ao estilo de vida dos indivíduos avaliados no presente estudo foi o nível de atividade física e o grau de acometimento da doença. A proporção de sedentarismo nos grupos N-Cov e L-Cov foi de 33,5% e 31,1% respectivamente, enquanto no grupo GC-Cov foi de 59,8%. Cramer et al⁵⁴ avaliou a capacidade aeróbica de um grupo de recrutas jovens após um surto de COVID-19. Os TCPEs foram realizados em média cerca de 45 dias após a convalescência e o mais interessante nesse estudo é que três meses antes do surto, foi realizado um TCPE em todo o batalhão. Desta forma, havia um método de comparar o antes e depois do COVID-19. Os pesquisadores observaram que os recrutas que tiveram COVID-19 sintomáticos não tiveram aumento no VO₂ de pico entre os exames, enquanto os recrutas que não tiveram COVID-19 apresentaram um aumento de 10% no VO₂ de pico. Tendo em vista que o grupo avaliado pelo nosso estudo é heterogêneo no que diz respeito a prática de atividade física enquanto o grupo do trabalho citado é mais homogêneo por serem militares, relatar os dois trabalhos é importante para compreender que há a possibilidade do vírus por si atuar na redução da capacidade aeróbica independente do nível de condicionamento de um indivíduo através dos mecanismos fisiopatológicos já descritos.

Considerando que os pacientes GC-Cov tiveram um tempo maior de convalescença, associado a um tempo maior de repouso no leito, era de se esperar que os resultados do TCPE nesse grupo fossem piores. Em destaque temos anaerobiose precoce, ineficiência ventilatória, VO₂ de pico abaixo do valor máximo previsto, ineficiência de trabalho aeróbico bem como um maior VE/VCO₂ Slope, variáveis alteradas já observadas nessa e em outras pesquisas relacionadas ao COVID-19.

Por se tratar de uma infecção viral que causa uma doença respiratória aguda, o alvo principal do SARS-Cov-2 é o trato respiratório, porém, o sistema cardiocirculatório pode também estar envolvido de maneiras diferentes. Na fase aguda da doença, a anormalidade cardiocirculatória mais comumente relatada foi a lesão cardíaca aguda com incidência média de 8 a 12%⁵⁵, caracterizada pela elevação da Troponina I. Tal alteração pode ocorrer por lesão miocárdica direta, pela inflamação sistêmica, pela incompatibilidade de oferta e demanda de oxigênio para o miocárdio, por evento coronário agudo ou por iatrogenia. Além do papel do vírus na fase aguda da doença, não podemos descartar o papel das comorbidades cardiocirculatórias subjacentes. Embora faltem dados, a prevalência de várias comorbidades CC e seu impacto nos desfechos clínicos parecem variar consideravelmente em diferentes locais geográficos. A taxa geral de mortalidade (TGM) foi menor na China fora da província de Hubei e em muitos outros países, mas muito maiores em alguns países europeus⁵⁶. Um pequeno relatório incluindo 21 pacientes de Washington, Estados Unidos da América, apresentou um cenário particularmente sombrio⁵⁷. Comorbidades foram comuns nesta coorte, com diabetes presente em 33,3% e insuficiência cardíaca congestiva em 42,9%. Disfunção cardíaca aguda ocorreu em 33,3% dos pacientes e 52,4% dos pacientes morreram. No entanto, a TGM nos Estados Unidos parece ser muito menor 1,69% (617.787 mortes em 36.410.213 casos confirmados)⁵⁸, embora seja provável que aumente, visto que muitos dos pacientes estão atualmente hospitalizados e ainda não tiveram o desfecho definitivo. Após a fase aguda da doença, as alterações CC mais observados foram miocardite, arritmias e eventos trombóticos⁵⁹.

No padrão cardiocirculatório de limitação ao exercício analisado, observamos indivíduos mais jovens do que no padrão pulmonar e, apesar de 38,1% dos pacientes com este padrão realizarem AF, 71,4% apresentaram APr. A eficiência de trabalho aeróbico medida pelo VO₂/W também foi abaixo do valor previsto. No total, 42 indivíduos foram

identificados com limitação cardiocirculatória. Levando em consideração as comorbidades que apresentavam relação com o aparelho cardiocirculatório, apenas 8 indivíduos relataram HAS, 2 relataram DAC, 6 eram ex-tabagistas e 9 tinham dislipidemia. Comparando o total de indivíduos neste grupo com as comorbidades relatadas por eles, fica o questionamento: somente as comorbidades foram efetivamente responsáveis pelo enquadramento destes indivíduos no grupo de limitação cardiocirculatória ou se, mais uma vez, a infecção pelo COVID-19 foi responsável pela limitação.

Pelo ponto de vista do teste de função pulmonar que realizamos, foi observado que tanto a CVF quanto o VEF1 foram significativamente reduzidos nos pacientes GC-Cov em comparação com os outros dois grupos. Huang et al⁶⁰, estudou o impacto do COVID-19 na função pulmonar na fase inicial da convalescença, e observou que aproximadamente três quartos dos pacientes com COVID-19 desenvolveram comprometimento da função pulmonar, sendo o mais comum deles, o comprometimento da capacidade de difusão e o declínio da relação VEF1/CVF. Um ponto relevante que deve ser salientado é que a grande maioria dos estudos relacionados à função pulmonar tem como base a avaliação através da Difusão Pulmonar para o Monóxido de Carbono (DLCO), o nosso estudo avaliou somente a espirometria.

Entre os indivíduos que tiveram como limitação o pulmão, 81,3% eram homens. A frequência das comorbidades relatadas por eles que possuem relação com o aparelho respiratório foram 37,5% de ex-tabagistas e 31,3% de asmáticos. Durante o TCPE, este grupo foi o que teve a menor reserva respiratória. Cerca de 68,8% tiveram obstrução do fluxo expiratório e 25% hiperinsuflação dinâmica. Apesar da eficiência ventilatória medida através do VE/VCO₂ Slope não ter sido uma variável incluída no momento de definir o tipo de limitação ao exercício, neste grupo foi identificado o maior valor de VE/VCO₂ Slope em relação a todos os outros. Em paralelo com o que já foi mencionado anteriormente, este grupo foi o que apresentou o maior percentual de gordura corporal, maior até do que os indivíduos do grupo de descondição, o que nos leva a pensar na contribuição mecânica da obesidade neste tipo de limitação.

Outro achado importante que observamos na limitação pulmonar ao exercício é a limitação vascular pulmonar. Higashi et al⁶¹ avaliou 155 pacientes que foram submetidos

a cateterismo cardíaco direito e TCPE, destes, 59 tinham Hipertensão Pulmonar (HP) e os resultados do estudo mostraram que a avaliação da PetCO₂ obtida através do TCPE é útil para detectar e avaliar HP. Entre os indivíduos avaliados no nosso estudo, através das variáveis PetCO₂ e VE/VCO₂, ambos medidos no LV1, consideramos casos prováveis de acometimento vascular pulmonar, os indivíduos que tivessem VE/VCO₂ >39 e o PetCO₂ <29. Identificamos casos prováveis de HP apenas no grupo GC-Cov. Nos demais grupos um percentual muito pequeno, inferior a 5% eram de casos suspeitos, como podemos ver na figura 5.

Quando observamos os indivíduos que tiveram como limitação a causa mista (cardiocirculatória e ventilatória), eles representam o menor número de indivíduos entre os grupos. Apenas 7 indivíduos foram classificados neste grupo. Mais uma vez tivemos uma proporção muito maior de homens (85,7%), um elevado percentual de sedentarismo (59,2%) e as comorbidades mais prevalentes nesse grupo foram HAS (35,9%) e dislipidemia (35,9%). Mais uma vez o elevado PGC se fez presente, colocando este grupo em segundo lugar entre os indivíduos com PGC elevado.

Além das limitações já citadas anteriormente, é relevante destacar: 1) Os pacientes que necessitaram de internação hospitalar foram internados em instituições distintas o que torna impossível a coleta das variáveis intra-hospitalares. 2) As comorbidades, a confirmação do diagnóstico e o nível de AF foram autorrelatados. Embora seja amplamente utilizado em pesquisas médicas, possui suas limitações. 3) A medida direta invasiva ou não invasiva do débito cardíaco e da circulação pulmonar não foi realizada. 4) Todos os pacientes eram oriundos da mesma região geográfica. O tipo de instituição frequentada, o tipo de cepa que predomina na região e as políticas públicas de controle da disseminação do vírus é a mesma e podem interferir nas variáveis estudadas. 5) Por não ter TCPE prévio dos pacientes do grupo COVID-19, comparamos este grupo com um grupo de indivíduos sem a infecção do vírus e com comorbidades, mas isso não se reflete ao status pré COVID-19 exato de cada paciente.

7. CONCLUSÃO – CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Os grandes estudiosos da ciência do exercício já compreendem os benefícios que os exercícios fornecem, assim como o que a ausência do exercício pode ocasionar nos indivíduos sedentários. Nosso estudo permite concluir que o descondicionamento aeróbico é um fator que contribuiu grandemente na limitação do exercício nos indivíduos sobreviventes de COVID-19 com BCA em qualquer grau de acometimento. Tal achado fortalece a importância de programas de reabilitação durante a convalescência da doença.

Em relação a fisiologia do exercício, observamos uma diferença importante nos resultados entre o grupo GC-Cov e os demais grupos. Independente do grau de acometimento dos sobreviventes de COVID-19, uma rotina de exercícios regular está associada a manutenção de uma capacidade aeróbica normal após a doença.

O TCPE mais uma vez se mostrou uma ferramenta importante, não apenas para identificar o comprometimento da aptidão física, mas também para esclarecer os mecanismos por trás dele e orientar estratégias para a recuperação do desempenho físico.

Uma vez que a grande totalidade das doenças já possui a sua fisiopatologia pré-determinada, o segmento das patologias já está bem estabelecido. Em relação ao COVID-19, o manejo da doença a longo prazo para os sobreviventes ainda permanece desconhecida e por isso é importante mais estudos relativos ao segmento desses pacientes.

8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Gloster, A. T. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on mental health: An international study. *PLoS ONE* **15**, (2020).
2. Brant, L. C. C. *et al.* Excess of cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in Brazilian capital cities. *Heart* **106**, 1898–1905 (2020).
3. Nieman, D. C. & Wentz, L. M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of Sport and Health Science* vol. 8 201–217 (2019).
4. Sallis, J. F., Adlakha, D., Oyeyemi, A. & Salvo, D. An international physical activity and public health research agenda to inform coronavirus disease-2019 policies and practices. *Journal of Sport and Health Science* vol. 9 328–334 (2020).
5. Huang, L. *et al.* Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging* **13**, 2330–2339 (2020).
6. Pan, F. *et al.* Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* **295**, 715–721 (2020).
7. Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* **395**, (2020).
8. Xu, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* **8**, (2020).
9. Hui, D. S. *et al.* *The 1-Year Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in a Cohort of Survivors**. www.chestjournal.org/CHEST/128/4/OCTOBER,2005.
10. Stam, H. J., Stucki, G. & Bickenbach, J. Covid-19 and post intensive care syndrome: A call for action. *Journal of Rehabilitation Medicine* vol. 52 (2020).
11. Ramos, R. P. *et al.* Clinical Usefulness of Response Profiles to Rapidly Incremental Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pulmonary Medicine* **2013**, (2013).
12. Adachi, H. Cardiopulmonary exercise test: The most powerful tool to detect hidden pathophysiology. *International Heart Journal* vol. 58 654–665 (2017).
13. Wasserman, K. *et al.* Principles of Exercise Testing and Interpretation. in vol. 1 01–59 (Lippincott Williams & Wilkins, 2012).

14. Serra, S. & Leão, R. Teste ergométrico, teste cardiopulmonar de exercício, cardiologia nuclear, reabilitação cardiopulmonar e metabólica e cardiologia do esporte e do exercício. in vol. 1 101–148 (Elsevier, 2020).
15. Palange P, Laveneziana P, Neder JA & Ward SA. *Clinical Exercise Testing*. (European Respiratory Society, 2018).
16. Chan, V. L., Lam, J. Y., Leung, W.-S., Lin, A. W. & Chu, C.-M. Exercise Limitation in Survivors of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Chest* **126**, 737S (2004).
17. Ong, K.-C. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *European Respiratory Journal* **24**, (2004).
18. Vainshelboim, B., Oliveira, J., Fox, B. D. & Kramer, M. R. The prognostic role of ventilatory inefficiency and exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Care* **61**, 1100–1109 (2016).
19. Johnson, B. D., Weisman, I. M., Zeballos, R. J. & Beck, K. C. Emerging Concepts in the Evaluation of Ventilatory Limitation During Exercise. *Chest* **116**, (1999).
20. Clavario P, de Marzo V & Lotti R. Assessment of functional capacity with cardiopulmonary exercise testing in non-severe COVID-19 patients at three months follow-up. *medRxiv*.
21. Cramer, G. A. G. *et al.* Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020. *Eurosurveillance* **25**, (2020).
22. Dorelli, G. *et al.* Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing amongst Subjects Recovering from COVID-19. *Diagnostics* **11**, (2021).
23. Singh, I. *et al.* Persistent Exertional Intolerance after COVID-19: Insights from Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest* (2021) doi:10.1016/j.chest.2021.08.010.
24. Baratto, C. *et al.* Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *Journal of Applied Physiology* **130**, (2021).
25. Oliveira, R. K. F. *et al.* Age-related upper limits of normal for maximum upright exercise pulmonary haemodynamics. *European Respiratory Journal* **47**, (2016).
26. KYLE, U. Bioelectrical impedance analysis?part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* **23**, (2004).
27. Grimby, G. *et al.* The “Saltin-Grimby Physical Activity Level Scale” and its application to health research. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* **25**, (2015).

28. Huang, C. *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet* **397**, (2021).
29. Graham, B. L. *et al.* Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **200**, (2019).
30. Morris, J. F. *PROGRESS Refer to: Morris JF: Spirometry in the evaluation of pulmonary function (Medical Progress). West J Med* vol. 125 (1976).
31. K Wasserman, J Hansen, D Sue & W Stringer BW. *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* (2012).
32. Rozenbaum, Z. *et al.* Discriminating Circulatory Problems From Deconditioning. *Chest* **151**, (2017).
33. Wasserman K, Stringer WW, Casaburri RH, Koike A & Cooper CB. Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical considerations, methodology and physiological effects. *Undefined* (1994).
34. Lucia, A. The slow component of VO₂ in professional cyclists. *British Journal of Sports Medicine* **34**, (2000).
35. Hansen, J. E., Casaburi, R., Cooper, D. M. & Wasserman, K. Oxygen uptake as related to work rate increment during cycle ergometer exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* **57**, (1988).
36. Hollenberg, M. & Tager, I. B. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *Journal of the American College of Cardiology* **36**, (2000).
37. Sun, X.-G., Hansen, J. E., Garatachea, N., Storer, T. W. & Wasserman, K. Ventilatory Efficiency during Exercise in Healthy Subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **166**, (2002).
38. Arena, R. *et al.* Development of a Ventilatory Classification System in Patients With Heart Failure. *Circulation* **115**, (2007).
39. Agostoni P & Butler, J. *Textbook os Respiratory Medicine.* (1994).
40. Nuche, J. *et al.* Effect of Coronavirus Disease 2019 in Pulmonary Circulation. The Particular Scenario of Precapillary Pulmonary Hypertension. *Diagnostics* **10**, (2020).
41. Provencher, S., Potus, F. & Bonnet, S. COVID-19 and the pulmonary vasculature. *Pulmonary Circulation* **10**, (2020).

42. Yasunobu, Y., Oudiz, R. J., Sun, X.-G., Hansen, J. E. & Wasserman, K. End-tidal Pco₂ Abnormality and Exercise Limitation in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Chest* **127**, (2005).
43. Higashi, A. *et al.* Evaluation of end-tidal CO₂ pressure at the anaerobic threshold for detecting and assessing pulmonary hypertension. *Heart and Vessels* **32**, (2017).
44. Paolillo, S. *et al.* Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *European Journal of Preventive Cardiology* **19**, (2012).
45. Guenette, J. A., Chin, R. C., Cory, J. M., Webb, K. A. & O'Donnell, D. E. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulmonary Medicine* **2013**, (2013).
46. Johnson, B. D., Weisman, I. M., Zeballos, R. J. & Beck, K. C. Emerging Concepts in the Evaluation of Ventilatory Limitation During Exercise. *Chest* **116**, (1999).
47. Radtke, T. *et al.* ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *European Respiratory Review* **28**, (2019).
48. Stubbing, D. G., Pengelly, L. D., Morse, J. L. & Jones, N. L. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *Journal of Applied Physiology* **49**, (1980).
49. Stickland, M. K., Butcher, S. J., Marciniuk, D. D. & Bhutani, M. Assessing Exercise Limitation Using Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pulmonary Medicine* **2012**, (2012).
50. Zhang, Z. Model building strategy for logistic regression: purposeful selection. *Annals of Translational Medicine* **4**, (2016).
51. Hosmer DW, Lemeshow S & Sturdivant RX. *Assessing the Fit of the model. In: Applied Logistic Regression.* (2013).
52. Arena, R. *et al.* Development of a Ventilatory Classification System in Patients With Heart Failure. *Circulation* **115**, (2007).
53. Rinaldo, R. F. *et al.* Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *European Respiratory Journal* (2021) doi:10.1183/13993003.00870-2021.
54. Cramer, G. A. G. *et al.* Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020. *Eurosurveillance* **25**, (2020).
55. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* **14**, (2020).

56. WHO. *The world health organization coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report*. (2020).
57. Arentz, M. *et al.* Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* **323**, (2020).
58. CDC Coronavirus cases report. (2021).
59. Guzik, T. J. *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research* **116**, (2020).
60. Huang, Y. *et al.* Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respiratory Research* **21**, (2020).
61. Higashi, A. *et al.* Evaluation of end-tidal CO₂ pressure at the anaerobic threshold for detecting and assessing pulmonary hypertension. *Heart and Vessels* **32**, (2017).