

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Sander Luis Gomes Pimentel

**PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS PREDITORES DE MORTALIDADE
INTRA-HOSPITALAR EM PACIENTES COM COVID-19**

Belo Horizonte

2022

Sander Luis Gomes Pimentel

**PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS PREDITORES DE MORTALIDADE
INTRA-HOSPITALAR EM PACIENTES COM COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Coorientador: Prof. Dr. Bruno Ramos Nascimento.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG
2022

P644 Pimentel, Sander Luis Gomes.
Parâmetros Ecocardiográficos preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com COVID-19 [recursos eletrônicos]. / Sander Luis Gomes Pimentel. - - Belo Horizonte: 2022.
73f.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.
Coorientador (a): Bruno Ramos Nascimento.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Ecocardiografia. 2. COVID-19. 3. Mortalidade. 4. Leitos. 5. Doenças Cardiovasculares. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Nascimento, Bruno Ramos. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 141.5.E2

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS PREDITORES DE MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM PACIENTES COM COVID-19

SANDER LUÍS GOMES PIMENTEL

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia três de outubro de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Maria do Carmo Pereira Nunes - Orientadora
UFMG

Bruno Ramos Nascimento - Coorientador
UFMG

Cecilia Gómez Ravetti
UFMG

Vinícius Tostes Carvalho
UFMG

Belo Horizonte, 03 de outubro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Professora do Magistério Superior**, em 07/10/2022, às 15:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cecilia Gomez Ravetti, Professora do Magistério Superior**, em 17/10/2022, às 21:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vinicius Tostes Carvalho, Professor do Magistério Superior**, em 19/10/2022, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Ramos Nascimento, Professor do Magistério Superior**, em 02/11/2022, às 09:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1795719** e o código CRC **B8A8ECAC**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^ª. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro F. Moreira

Pró-Reitora da Pós-Graduação: Prof^ª. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof^ª. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^ª. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador Geral do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora Geral do Centro de Pós-Graduação: Prof^ª. Eli lola Gurgel
Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof^ª. Eliane Viana Mancuzo

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Prof^ª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (Coordenadora)

Prof^ª. Luciana Costa Faria (Vice-coordenador)

Prof^ª. Claudia Alves Couto

Prof^ª. Gilda Aparecida Ferreira

Prof^ª. Karina Braga Gomes Borges

Prof^ª. Luciana Costa Faria

Prof^ª. Luciana Diniz Silva

Prof^ª. Melissa Orlandin Premaor

Prof^ª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Primeiramente, a Deus.

A minha família,
por serem a alegria da minha vida, por todo amor, paciência, compreensão e apoio.

A minha mãe, pai e irmão,
por serem meu suporte e auxílio em todos os momentos de luta.

Vocês são muito especiais!

A minha esposa,
por não medir esforços e estar sempre me incentivando a dar o meu melhor.

A minha orientadora, Carminha, e ao grupo Provar,
por todo apoio e incentivo recebidos, serei sempre grato!

AGRADECIMENTOS

À minha professora, preceptora e orientadora, Maria do Carmo Pereira Nunes, pela orientação, carinho, pelo pensamento sempre positivo e alegre, dedicação e incentivo, os quais foram fundamentais para estar aqui hoje finalizando um mestrado no melhor centro de ensino e pesquisa de Minas Gerais. Saiba que você foi um exemplo para mim na área acadêmica, estudo e na profissão de ecocardiografista.

Ao meu coorientador, Bruno Ramos Nascimento, pela ajuda, dedicação, empenho em realizar e terminar este estudo e por sempre acreditar que tudo daria certo mesmo em um momento tão complicado como essa pandemia que enfrentamos.

Ao grupo PROVAR, que é formado por pessoas brilhantes com o intuito de produzir pesquisas que ajudem a população e que não medem esforços para ajudar todos os colegas e membros para que consigam realizar os seus sonhos.

Aos meus colegas de profissão, que sempre me ajudaram quando precisei trocar plantão, escala e sobreavisos para poder ter tempo de realizar este estudo.

A minha mãe, Led Vania, meu pai, Rene, meu irmão, Diego, e minha família. Queria dizer que sem vocês isso não seria possível, agradeço por todo o carinho, paciência, amor e incentivo para realizar esse sonho, por entenderem esses períodos longe de casa e saber que sempre poderia contar com vocês nos momentos tristes e difíceis. Amo vocês!

A minha esposa, Caroline, pela paciência quando chegava tarde a casa, cansado e estressado; pelo apoio nos momentos difíceis dessa caminhada; pelo carinho sempre ali presente; pelo incentivo para ser sempre uma pessoa melhor; e pela dedicação para que eu pudesse realizar esse sonho. Um homem não caminha sozinho, ele sempre precisa de suporte, carinho e amor para seguir em frente todos os dias. E com você sempre pude contar com isso. Te amo!

Aos meus amigos, por entenderem o tempo longe deles e sempre me apoiarem, mesmo que distante, sempre com pensamento positivo e incentivo.

*“Nada te perturbe,
Nada te amedronte.
Tudo passa.
Só Deus não muda.
A paciência tudo alcança.
A quem tem Deus, nada falta.
Só Deus basta!”*

Santa Teresa D'Ávila.

RESUMO

Embora o trato respiratório seja o principal alvo da nova síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2 (SARS-CoV-2), a doença do coronavírus 19 (COVID-19) acomete o sistema cardiovascular em um considerável número de casos, sendo um dos principais determinantes de mortalidade hospitalar. Muitos pacientes com a COVID-19 apresentam doença cardiovascular subjacente ou desenvolvem cardiopatia aguda durante a evolução da doença. As principais manifestações são arritmias, isquemia miocárdica, miocardite e choque. Entretanto, o conhecimento sobre a interação entre a doença cardiovascular e a COVID-19 é limitado. Uma das estratégias para se avaliar o acometimento cardiovascular nos pacientes graves com COVID-19, com alta taxa de infectividade, é a utilização de equipamentos portáteis que permitem a realização de protocolos simplificados de ecocardiografia à beira do leito. **Objetivos:** identificar os parâmetros ecocardiográficos obtidos por meio da ecocardiografia à beira do leito, preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes hospitalizados com COVID-19. **Métodos:** foram incluídos pacientes consecutivos internados em dois hospitais de referência em Belo Horizonte de julho a setembro/2020 com COVID-19 confirmada. O ecocardiograma à beira do leito (GE Vivid-IQ) foi realizado logo após a admissão hospitalar com interpretação remota. A associação entre dados demográficos, comorbidades clínicas e variáveis ecocardiográficas com mortalidade hospitalar foi analisada utilizando-se modelo de regressão logística. Variáveis com valores de $p < 0,10$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. **Resultados:** o total de 163 pacientes foi incluído, com idade de 64 ± 16 anos e 59% eram do sexo masculino; 107 (66%) necessitaram de internação em terapia intensiva. As comorbidades estavam presentes em 144 (88%) pacientes: hipertensão em 115 (71%), diabetes em 61 (37%) e insuficiência cardíaca em 22 (14%). A mortalidade intra-hospitalar foi de 34% ($n=56$). Na análise univariada, as variáveis ecocardiográficas significativamente associadas ao óbito foram: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE, *Odds ratio* - OR=0,94), fração de mudança de área do ventrículo direito (FAC-VD, OR=0,96), excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE, OR=0,83) e disfunção do VD (OR=5,3). Na análise multivariada, após ajuste para variáveis clínicas e demográficas, os preditores independentes de mortalidade foram idade (OR=1,05, intervalo de confiança - IC 95% 1,01–1,10, $p=0,023$), FEVE (OR=0,95, IC 95% 0,91–1,00, $p=0,048$) e TAPSE (OR=0,76, IC 95% 0,63–0,91, $p=0,005$). O modelo final apresentou boa discriminação, com estatística C de 0,78 (IC95% 0,68–0,88). **Conclusão:** marcadores de disfunção do VD e VE avaliados pelo ecocardiograma à beira do leito foram preditores independentes de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19, após ajuste para variáveis clínicas que expressam gravidade da doença.

Palavras-chave: COVID-19. Manifestações Cardiovasculares. Mortalidade. Ecocardiograma. Ecocardiograma à beira do leito.

ABSTRACT

Background: Although the respiratory tract is the main target of the new coronavirus (SARS-CoV-2), disease of coronavirus (COVID-19) affects the cardiovascular system in a considerable number of cases, being one of the main determinants of hospital mortality. Many patients with COVID-19 have underlying cardiovascular disease or develop acute heart disease during the course of the disease. The main manifestations are arrhythmias, myocardial ischemia, myocarditis and shock. However, knowledge about the interaction between cardiovascular disease and COVID-19 is limited. One of the strategies to assess cardiovascular involvement in critically ill patients with COVID-19, with a high infectivity rate, was the use of portable equipment that allows for simplified bedside echocardiography protocols. **Objectives:** To identify echocardiographic parameters obtained by bedside echocardiography as predictors of in-hospital mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Methods:** Patients admitted in two Reference Hospitals in Brazil between July to Sept/2020 with confirmed COVID-19 and moderate/severe presentations underwent clinical and laboratory evaluation, and focused bedside echo (GE Vivid-IQ), at the earliest convenience, with remote interpretation. The association between demographics, clinical comorbidities and echo variables with all-cause hospital mortality was assessed, and factors significant at $p < 0.10$ were entered into multivariable models. **Results:** A total of 163 patients were enrolled, mean age was 64 ± 16 years, 59% were men and 107 (66%) were admitted to intensive care. Comorbidities were present in 144 (88%) patients: hypertension 115 (71%), diabetes 61 (37%) and heart failure 22 (14%). In-hospital mortality was 34% (N=56). In univariate analysis, echo variables significantly associated with death were: LV ejection fraction (LVEF, OR=0.94), RV fractional area change (OR=0.96), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE, OR=0.83) and RV dysfunction (OR=5.3). In multivariate analysis, after adjustment for clinical and demographic variables, independent predictors of mortality were age (OR=1.05, 95%CI 1.01–1.10, $p=0.023$), LVEF (OR=0.95, 95%CI 0.91–1.00, $p=0.048$) and TAPSE (OR=0.76, 95%CI 0.63–0.91, $p=0.005$). The final model had good discrimination, with C-statistic of 0.78 (95%CI 0.68–0.88). **Conclusion:** Markers of RV and LV dysfunction assessed by bedside echo are independent predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients, after adjustment for clinical variables.

Keywords: COVID-19. Manifestações Cardiovasculares. Mortality Echocardiography. Bedside Echocardiography.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASE	<i>American society of echocardiography</i>
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CDC	Centro de controle de doença
COVID-19	<i>Disease of coronavirus</i>
CTI	Centro de tratamento intensivo
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ESC	Sociedade europeia de cardiologia
EUA	Estados Unidos da América
FAC	Variação fracional da área do ventrículo direito
FE	Fração de ejeção
FHEMIG	Fundação hospitalar do estado de Minas Gerais
FoCUS	Estudo de ultrassom cardíaco focado
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
MERS	Síndrome respiratória do Oriente Médio
NYHA	<i>New York heart association</i>
OMS	Organização mundial da saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
POCUS	Ultrassom focado no ponto de atendimento
PSAP	Pressão sistólica na artéria pulmonar
REDCap	<i>Research electronic data capture</i>
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Real time – reação em cadeia da polimerase
RUSH	<i>Rush university system for health</i>
S´	Onda sistólica
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SBC	Sociedade brasileira de cardiologia
SPSS	<i>Statistical package for social sciences</i>
TAPSE	Excursão sistólica do plano anular tricúspide
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFMG	Universidade federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de terapia intensiva

VD

Ventrículo direito

VE

Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Disfunção cardíaca em pacientes acometidos pela COVID-19.....	16
2.1.1 <i>Determinantes de gravidade da COVID-19</i>	17
2.2 Ecocardiografia na avaliação de pacientes hospitalizados com COVID-19.	19
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo primário.....	22
3.2 Objetivo secundário.....	22
4 METODOLOGIA.....	23
4.1 Delineamento do estudo.....	23
4.2 Caracterização da amostra.....	23
4.2.1 <i>Crítérios de inclusão</i>	23
4.2.2 <i>Crítério de exclusão</i>	23
4.3 Desfecho clínico.....	23
4.4 Avaliação clínica e laboratorial.....	24
4.5 Cálculo amostral e análise estatística.....	24
4.6 Considerações éticas.....	26
REFERÊNCIAS.....	27
5 RESULTADOS.....	30
5.1 Bedside echocardiography to predict mortality of COVID-19 patients beyond clinical data: Data from the PROVAR-COVID study.....	30

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E baseou-se em Normas Nacionais da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para formato e texto e em Normas Internacionais do *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE), estilo Vancouver, para as referências

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
APÊNDICES E ANEXOS.....	48

1 INTRODUÇÃO

No final de 2019, em dezembro, o mundo começava a acompanhar os primeiros casos de pneumonia de origem desconhecida que foram identificados em Wuhan, capital da província de Hubei, na China¹. O vírus foi identificado como um novo ácido ribonucleico (RNA) de betacoronavírus², atualmente denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2)³. A nova doença por coronavírus SARS-CoV-2 foi nomeada *disease of coronavirus* (COVID-19) pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁴.

A origem da COVID-19 ainda não foi totalmente determinada, investigações preliminares sugerem uma origem zoonótica, possivelmente de morcego⁵⁻⁶. Da mesma forma que a SARS-CoV e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), o novo vírus é transmitido por gotículas respiratórias de pessoa para pessoa. Muitos pacientes podem se apresentar assintomáticos e, entre os sintomas, destacam-se febre, tosse e dispneia após um período de incubação que pode variar de dois a 14 dias após a infecção, de acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)⁷⁻⁹.

A Organização Mundial de Saúde decretou a pandemia de COVID-19 em 11 de março de 2020, alertando para um grande potencial de contaminação global com a doença, com taxas muito significativas de mortalidade. Desde o seu primeiro caso confirmado no Brasil no dia 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo, atualmente existem mais de 600 milhões de casos confirmados e 6 milhões de mortes (21/08/2022)¹⁰.

Sabe-se que o trato respiratório é o principal alvo do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Entretanto, o acometimento do sistema cardiovascular pela COVID-19 é um dos principais determinantes de mortalidade pela doença¹¹. A prevalência e os mecanismos da disfunção cardíaca não se encontram claramente determinados, o que justifica mais estudos a respeito. A taxa de mortalidade da COVID-19 varia de acordo com a faixa etária e comorbidades, sendo estimada em 1%¹⁰.

Os mecanismos relacionados às complicações cardiovasculares associadas à COVID-19 foram objetivos de vários autores. Entre os estudos prévios, destacam-se a lesão direta miocárdica causada pela invasão viral dos cardiomiócitos, o aumento da demanda cardiometabólica causada pela infecção sistêmica, a hipóxia causada pela insuficiência respiratória, o aumento do estresse endotelial causada pelo

aumento do fluxo sanguíneo, que precipita a ruptura da placa levando ao infarto agudo do miocárdio e a distúrbios eletrolíticos¹². Algumas publicações sugerem que a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) tem afinidade de ligação à proteína *spike* do SARS-CoV-2, sendo um dos mecanismos de lesão cardíaca, já que a ECA2 também é altamente expressa no coração¹³.

Metanálise de seis estudos incluindo 1.527 pacientes destacou o impacto adverso de doenças cardiovasculares na evolução da COVID-19. Verificou-se que 17% dos pacientes tinham doença cardiovascular e pelo menos 8% dos portadores de COVID-19 apresentaram lesão cardíaca aguda. A incidência de lesão cardíaca aguda foi 13 vezes maior em pacientes internados em unidade de tratamento intensivo (UTI)¹⁴.

No Brasil, a principal causa de mortalidade é a doença cardiovascular¹⁵. Dessa forma, a COVID-19 é especialmente grave, pelo risco de acometer pacientes portadores de cardiopatias crônicas, o que alerta para a necessidade de estudos sobre a associação entre doenças cardiovasculares e COVID-19.

Estudo conduzido em Israel analisou 100 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 internados em um centro médico de Tel Aviv. Eles foram submetidos ao exame de ecocardiografia nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar. O estudo mostrou que 39% apresentavam disfunção e/ou dilatação do ventrículo direito (VD), 16% com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) e 10% com disfunção sistólica do VE¹⁶.

Alguns estudos já demonstraram que a disfunção do VD é preditor de morte dos pacientes com COVID-19. Em estudo incluindo pacientes pós-infarto agudo do miocárdico (IAM), aqueles que desenvolviam disfunção do VD tiveram aumento de 16% de mortalidade geral para cada 5% de queda na variação fracional da área do VD (FAC)¹⁷. Em metanálise que avaliou o valor prognóstico da disfunção do VD em indivíduos com embolia pulmonar, hemodinamicamente estáveis, a mortalidade total foi de até 16% naqueles com disfunção do VD¹⁸.

O ecocardiograma é um exame importante no diagnóstico da insuficiência cardíaca, especialmente para diagnóstico etiológico e avaliação da função dos ventrículos esquerdo e direito. Esse exame passou por grandes modificações desde o seu início. Anteriormente como modo M (unidimensional), seguido pela modalidade bidimensional, que avalia a morfologia cardíaca, esse estudo avalia junto com o Doppler dos fluxos sanguíneos nas diferentes câmaras cardíacas,

complementando o estudo da fisiologia e da hemodinâmica cardíaca. Mais recentemente, outras modalidades ecocardiográficas estão disponíveis na maioria dos equipamentos, incluindo imagens tridimensionais e *speckle tracking strain*.

O presente estudo foi realizado no início da pandemia da COVID-19, em que os pacientes manifestavam-se clinicamente com insuficiência respiratória e necessitavam de internação. Destacava-se nesse período a falta de conhecimento sobre os fatores determinantes da mortalidade hospitalar. Este estudo foi desenhado para avaliar o impacto do ecocardiograma à beira do leito na estratificação de risco dos pacientes hospitalizados com COVID-19.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Disfunção cardíaca em pacientes acometidos pela COVID-19

Uma disfunção cardíaca aguda pode ser definida como o aumento de enzimas cardíacas como a troponina, que é a complicação cardíaca mais relatada na COVID-19. Há vários mecanismos arrolados como responsáveis pelas complicações cardiovasculares associadas à COVID-19¹². Entre eles, tem-se a lesão miocárdica direta, causada pela invasão viral aos cardiomiócitos. Resposta inflamatória aguda sistêmica com alta concentração e liberação de citocinas inflamatórias que resultam em lesões em vários órgãos, presente na forma grave da COVID-19. A resposta inflamatória sistêmica também pode levar ao aumento do fluxo sanguíneo coronariano, que pode gerar mais turbulência e precipitar a ruptura de placa, resultando em mais chances de infarto agudo do miocárdico (IAM). A inflamação sistêmica também pode levar a um estado pró-trombótico, aumentando ainda mais o risco de IAM¹².

Outro mecanismo que pode ser encontrado em outras doenças é o aumento da demanda miocárdica por oxigênio, mas nesse caso ela está associada à baixa oferta de oxigênio originada pela insuficiência respiratória causada pela COVID-19, levando à lesão miocárdica aguda pela desregulação dessa balança¹². Entre outros mecanismos, tem-se o efeito colateral do tratamento da doença, como o uso de antivirais e corticoides, além de distúrbios hidroeletrólíticos, principalmente a hipocalemia, que pode precipitar arritmias graves¹².

O coronavírus tem alta afinidade pelo receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA), através da sua proteína *spike*. Como a ECA2 é mais prevalente no pulmão e coração, pode-se ter acometimento e sintomas cardíacos e pulmonares¹⁹ consequentes a essa infecção. Assim como as vias aéreas e pulmões, o sistema cardiovascular está envolvido precocemente na infecção pela SARS-CoV-2. A troponina e o peptídeo natriurético são sensíveis marcadores do acometimento cardiovascular, principalmente quando apresenta curva ascendente. Usando esses marcadores de prognóstico precoce no tratamento e suporte aos pacientes infectados pelo coronavírus, pode-se ajustar seu tratamento, assim como iniciar um tratamento precoce das complicações cardíacas como a insuficiência cardíaca,

arritmias, síndrome coronariana aguda e trombose, com potencial impacto na sobrevida dessas pessoas¹⁹.

A inflamação do sistema cardiovascular decorrente da COVID-19 pode ser a causa de microangiopatias e trombose. A inflamação do miocárdio pode resultar em várias doenças, entre elas a miocardite, síndrome coronariana aguda, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, disfunção grave e até mesmo morte súbita¹⁹.

2.1.1 Determinantes de gravidade da COVID-19

A maioria dos pacientes infectados pelo coronavírus apresenta a forma leve, assintomática, da doença. Entre os sintomas mais comuns podem-se destacar febre, fadiga, tosse, mialgia e cefaleia. O período mais crítico geralmente inicia após sete dias de sintomas, com dispneia e hipoxemia como os principais marcadores da forma grave relacionada à insuficiência respiratória causada pela COVID-19. O período de incubação da doença é, em média, de cinco dias²⁰⁻²¹.

De acordo com revisão de literatura que visou compreender melhor os fatores de risco e a distribuição geográfica que contribuem para pior desfecho em pacientes com COVID-19, os idosos acima de 60 anos, sexo masculino, com comorbidades como diabetes e doenças cardiovasculares estavam associados a pior desfecho clínico. Outros fatores, como condições precárias de saneamento básico, alta densidade demográfica, alta poluição ambiental e baixa capacidade hospitalar, estavam também ligados a maior mortalidade por COVID-19²².

As complicações cardiovasculares relacionadas à COVID-19 são várias, podendo-se destacar entre elas miocardite, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, trombose venosa profunda, trombose arterial pulmonar e arritmias cardíacas²³. Estudo que avaliou pacientes hospitalizados por COVID-19 demonstrou lesão cardíaca aguda em 7%, choque em 8% e arritmia em 16% deles, sendo mais frequente nos pacientes internados em centro de tratamento intensivo (CTI)²¹. Esse mesmo estudo apurou que pacientes internados por COVID-19 tiveram dano cardíaco associado a troponina positiva e alteração no eletrocardiograma ou ecocardiograma em 7% dos pacientes e em 22% daqueles que necessitaram de internação em UTIs²¹. O monitoramento dessas complicações, assim como o diagnóstico precoce utilizando ferramentas como a troponina, eletrocardiograma e o ecocardiograma, pode ajudar no início de um tratamento direcionado, com impacto

no desfecho clínico da doença. Alguns estudos têm demonstrado a relação do dímero D elevado com pior desfecho clínico e mais gravidade nos portadores de COVID-19, sendo outro marcador utilizado nos hospitais²⁴.

Segundo análise de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a infecção pela COVID-19 tem mortalidade diferente de acordo com as doenças preexistentes ou comorbidades, sendo a principal as doenças cardiovasculares, com 10,5% de mortalidade, seguido por diabetes *mellitus* 7,3%; doença respiratória crônica 6,3%; hipertensão arterial 6,0%; câncer 5,6%; e pacientes sem comorbidades 0,9%. Pesquisa australiana que teve como objetivo descrever a incidência de complicações cardíacas em pacientes internados com COVID-19 comprovado incluiu 644 pacientes com idade média de 62 anos, 51% masculinos. Esse estudo obteve mortalidade global de 14% e prevalência de 3,6% de fibrilação atrial ou *flutter* atrial nova; e 1,6% desenvolveram insuficiência cardíaca ou cardiomiopatia durante a internação. A troponina positiva foi encontrada em 45% dos pacientes, associada a pior desfecho²⁵.

Em coorte retrospectiva realizada nos Estados Unidos da América (EUA), pacientes com doença cardiovascular prévia que eram admitidos com COVID-19 no *Rush University System for Health (RUSH)* foram avaliados para identificarem-se fatores de risco cardiovascular associados ao aumento da mortalidade e eventos cardiovasculares adversos com mais de 60 dias. Foram incluídos 1.682 pacientes e a mortalidade geral foi de 12% (202 indivíduos) em 60 dias, sendo mais prevalente naqueles maiores de 60 anos, com fibrilação atrial prévia e tromboembolismo venoso prévio²⁶.

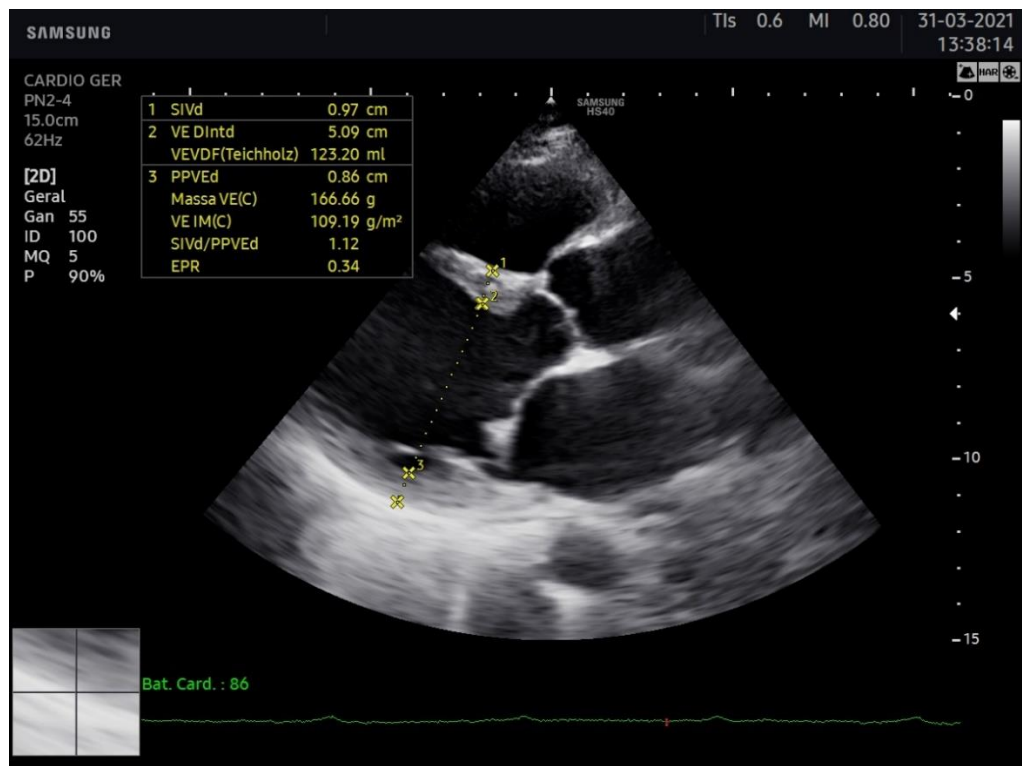
Em um importante artigo de revisão, as principais manifestações cardiovasculares agudas presentes em pacientes com COVID-19 que foram hospitalizados foram avaliadas. As seguintes complicações foram descritas: insuficiência cardíaca aguda (3%–33%), choque cardiogênico (9%–17%), síndrome coronariana aguda (0,9%–11%), disfunção ventricular esquerda (10%–41%), disfunção ventricular direita (33%–47%), disfunção biventricular (3%–15%), cardiomiopatia de estresse (2%–5,6%), arritmias (9%–17%) e tromboembolismo venoso (23%–27%)²⁷. Em outra pesquisa que avaliou diferentes tipos de cardiopatias preexistentes em pacientes que foram internados por COVID-19 associada a pior desfecho como mortalidade hospitalar, a insuficiência cardíaca,

principalmente em classe funcional III e IV da *New York Heart Association* (NYHA), apresentou mais mortalidade²⁸.

2.2 Ecocardiografia na avaliação de pacientes hospitalizados com COVID-19

O exame de ecocardiograma tem como objetivo analisar a função ventricular sistólica e diastólica, déficit segmentar, doenças valvares, diâmetros cavitários, estimar pressões de enchimento, pressão sistólica de artéria pulmonar e também o estado volêmico no quadro agudo²⁹.

Figura 1 - Imagem de um ecocardiograma à beira do leito, corte paraesternal longitudinal, em paciente admitido na UTI com quadro de choque



Fonte: do autor.

O ecocardiograma é indicado inicialmente para os pacientes cujo quadro clínico sugere disfunção cardíaca, também para quadros de descompensação, para avaliação evolutiva e resposta terapêutica. Existem três técnicas para realizar um ecocardiograma: transtorácica, transesofágica e intracardíaca²⁹.

O ecocardiograma tem papel fundamental no diagnóstico, prognóstico e classificação da insuficiência cardíaca³⁰.

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) endossada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), a realização do ecocardiograma em pacientes com COVID-19 confirmada deve focar apenas a aquisição de imagens necessárias para responder à pergunta clínica, reduzindo o tempo do exame e tentando diminuir, assim, a transmissão do paciente para o examinador³¹.

O ultrassom focado no ponto de atendimento (POCUS), o estudo de ultrassom cardíaco focado (FoCUS) e a ecocardiografia de cuidados intensivos realizados à beira do leito são as opções mais eficazes para rastrear complicações cardiovasculares em infectados pela COVID-19³¹.

Artigo de revisão encontrou que a lesão do miocárdio presente em exames de imagem como o ecocardiograma ou em biomarcadores elevados como a troponina, dímero D e peptídeo natriurético tipo B (BNP) associam-se a maior risco de mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19²⁷.

Entre as alterações ao exame de ecocardiograma, as mais prevalentes em pacientes hospitalizados com COVID-19 estão a disfunção do ventrículo direito (VD) (26,3%), anormalidades da movimentação da parede do VE (23,7%), disfunção global do VE (18,4%), disfunção diastólica grau II ou III (13,2%) e derrame pericárdico (7,2%)³². Além de serem complicações importantes em internados por COVID-19, essas alterações ao exame de ecocardiograma associam-se à mortalidade desses pacientes (31%). A taxa de mortalidade foi seis vezes mais alta, comparando com os que foram internados e que não apresentaram lesão miocárdica e alteração ao ecocardiograma (5%)³².

Pesquisa observacional, multicêntrica, prospectiva brasileira chamada E-COVID buscou identificar alterações ecocardiográficas em pacientes com COVID-19 com e sem doença cardiovascular prévia. Foram selecionados 223 hospitalizados por essa doença, em que as principais indicações de realizar o ecocardiograma foram suspeitar de insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda e instabilidade hemodinâmica. Aqueles sem doença cardiovascular prévia tiveram ecocardiograma normal em 52%. Por outro lado, entre os alterados os principais achados foram hipertrofia do VE (27%), disfunção sistólica do VD (17%) e disfunção sistólica do VE (13%). Entre os indivíduos com doença cardiovascular prévia, as alterações mais prevalentes foram hipertrofia do VE (52%), disfunção sistólica do VE (34%) e disfunção sistólica do VD (22%). Um dado importante deste estudo foi que a

realização do ecocardiograma mudou o tratamento de 25% dos pacientes examinados³³.

Dessa forma, a presente investigação avaliou o papel do ecocardiograma no contexto de pacientes graves hospitalizados por COVID-19 no início da pandemia, quando os conhecimentos eram muito limitados acerca dos fatores associados à gravidade da doença e à morte hospitalar.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar os parâmetros ecocardiográficos preditores de mortalidade intrahospitalar em pacientes com COVID-19 que necessitaram de internação hospitalar.

3.2 Objetivo secundário

Relatar, com base no ecocardiograma transtorácico realizado à beira do leito, as manifestações cardíacas prevalentes em pacientes com COVID-19, nos diferentes níveis de gravidade clínica.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Estudo observacional prospectivo.

4.2 Caracterização da amostra

Foram selecionados prospectivamente 163 pacientes maiores de 18 anos internados nas unidades de saúde Hospital Eduardo de Menezes (Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG) e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), seja em enfermaria ou em unidade de terapia intensiva, com diagnóstico laboratorial confirmado de COVID-19 incluídos consecutivamente a partir de contato prévio com equipe assistencial.

4.2.1 Critérios de inclusão

- a) Diagnóstico de COVID- 19 confirmado pelo *real time* - reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) positivo para SARS-CoV-2;
- b) idade igual ou maior de 18 anos;
- c) concordância voluntária e por escrito de participação no estudo via termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

4.2.2 Critério de exclusão

Inabilidade em adquirir as imagens ecocardiográficas, especialmente em pacientes pronados no momento da realização do ecocardiograma.

4.3 Desfecho clínico

O desfecho primário avaliado foi morte durante a internação hospitalar decorrente da COVID-19. Eventos cardiovasculares adversos maiores, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e tromboembolismo pulmonar não foram incluídos como desfechos separadamente.

4.4 Avaliação clínica e laboratorial

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica durante a internação hospitalar. Os dados clínicos e demográficos foram coletados sistematicamente pela equipe de pesquisa durante o período de internação nos dois hospitais. Alguns dados foram obtidos do prontuário e/ou consulta à equipe assistente.

Entre os dados clínicos coletados incluíram-se idade, condições cardíacas predisponentes e comorbidades, medicamentos em uso e sintomas. Posteriormente, todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma transtorácico, conforme protocolo preconizado para minimização de contágio pela SARS-CoV-2.

O exame de ecocardiograma foi realizado por 3 médicos ecocardiografistas, com 2 aparelhos de ecocardiograma portáteis (*GE Healthcare Vivid Q e Vivid IQ*) e as imagens foram adquiridas através das janelas habituais do exame sendo a paraesternal, apical, subcostal e supraesternal.

Foram sistematicamente avaliadas as medidas de função sistólica ventricular esquerda, com medição da fração de ejeção (FE), análise da função diastólica do VE, medidas objetivas dos diâmetros de câmaras, além de medidas utilizadas para analisar a função do VD, como a velocidade da onda sistólica do anel lateral tricúspide (S'), excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE), diâmetro do VD e fração de mudança de área do VD (FAC). A FAC foi obtida a partir da fórmula: $\text{área diastólica máxima} - \text{área sistólica máxima} / \text{área diastólica máxima} \times 100$, expressa em percentagem.

Outras medidas foram obtidas, como volume do átrio esquerdo e átrio direito, análise da morfologia e função valvar e existência de próteses valvares. Medidas da velocidade máxima da regurgitação tricúspide e o diâmetro da veia cava foram utilizados para a estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP). As imagens adquiridas foram analisadas por profissional experiente de acordo com os critérios padronizados pela *American Society of Echocardiography* (ASE). O laudo do exame foi elaborado de forma cega em relação aos dados clínicos, demográficos e desfechos dos pacientes.

4.5 Cálculo amostral e análise estatística

Para o cálculo amostral baseou-se em estudos preliminares, sugerindo que 20% da população de pacientes infectados pela SARS-CoV-2 tinham algum grau de disfunção do VD¹⁶. Considerando-se que essa proporção de 15% foi encontrada no presente estudo, independentemente da apresentação clínica inicial, obteve-se amostra total de 143 indivíduos.

O cálculo da amostra foi feito utilizando-se o *software* *G Power*, versão 3.1.0, considerando-se erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 95%. Apesar do cálculo amostral pré-especificado, planejou-se a continuidade da inclusão de pacientes durante o período de pico da pandemia na região metropolitana de Belo Horizonte, compreendido entre os meses de julho e setembro de 2020, nas duas unidades primariamente incluídas no estudo (Hospital Eduardo de Menezes e Hospital das Clínicas da UFMG), com a inclusão de outros centros adicionais. Os resultados do ecocardiograma foram disponibilizados para as unidades de saúde e correlacionados com o quadro clínico.

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando-se as ferramentas de captura eletrônica de dados *Research Electronic Data Capture* (REDCap), com entrada de dados pela equipe assistencial local e pela equipe do estudo, também responsável pela supervisão e manutenção do banco. As análises estatísticas foram realizadas com o *software* *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 23.0 para *MacOSX* (IBM®, EUA).

Variáveis categóricas foram expressas como valores absolutos e porcentagem, e variáveis contínuas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a sua distribuição. Variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos com o teste exato de Fisher, e as variáveis contínuas por meio dos testes de T de Student ou Mann-Whitney U, conforme apropriado. Associações entre as variáveis ecocardiográficas e a gravidade foram avaliadas em modelos de regressão logística. Os dados coletados foram anonimizados antes da exportação, e nenhum dado ou identificador pessoal será utilizado. Não houve qualquer tipo de interferência na condução dos casos a partir dos procedimentos da pesquisa. Os dados foram utilizados apenas para os propósitos da pesquisa e para subanálises adicionais pré-especificadas pela equipe da Universidade Federal de Minas Gerais. Os materiais e dados coletados foram de propriedade do grupo de pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.6 Considerações éticas

Antes da realização dos exames propostos, os pacientes receberam os esclarecimentos sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). As recomendações da Organização Mundial da Saúde e da Declaração de Helsinque, Brasil, 2013, sobre aos princípios éticos foram seguidas. Foram fornecidas orientações aos médicos e aos outros participantes de pesquisas clínicas envolvendo seres humanos. É dever do médico promover e salvaguardar a saúde de seus pacientes, guardar seus direitos, protegendo a vida, a saúde, a privacidade e a sua dignidade.

Todos os pacientes receberam os resultados dos exames realizados e as orientações pertinentes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

Os resultados serão apresentados a seguir no formato de artigo científico.

REFERÊNCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565-574.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-733.
4. WHO. World Health Organisation. Declaração da OMS sobre casos de pneumonia em Wuhan, China; 2020.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020. 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.27
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020. 10.1038/s41586-020-2012-7.
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1088%2F0951-7715%2F16%2F2%2F308>.
8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020. 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
9. Patel A, Jernigan D, nCoV CDC Response Team. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak, United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020. 10.15585/mmwr.mm6905e1.
10. Worldometer. Coronavirus 2022 Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
11. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-1134. Doi:10.1515/cclm-2020-0198.
12. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, *et al.* Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
13. Xin Z, Ke C, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human

- organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front Med*. Published online February 8, 2020.
- 14.Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, *et al*. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531- 538. Doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
 - 15.Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: Trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
 - 16.Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, *et al*. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: A systematic echocardiographic study. *Circulation*. 2020;(142):342-353.
 - 17.Zornoff LAM, Skali H, Pfeffer MA, Sutton MJ, Rouleau JL, Lamas GA, *et al*. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May;39(9):1450-1455.
 - 18.Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, *et al*. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*.2008;29(12):1569–1577. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn208>.
 - 19.Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142:68–78. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
 - 20.Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;(395):1054-1062.
 - 21.Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al*. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados com pneumonia infectada pelo novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069.
 - 22.Alves de Oliveira R, Santos Neto M, Ferreira AGN, Pascoal LM, Bezerra JM, Dutra RP, *et al*. Fatores de risco e distribuição espacial dos óbitos por COVID-19: revisão integrativa. *Rev Epidemiol Contr Infec*. 2022;12(1).
 - 23.Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Monrief T, Singh M, *et al*. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;(41):96-103. Doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048.
 - 24.Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer está associado à gravidade da doença coronavírus 2019: uma análise agrupada. *Thromb Haemost*. 2020;120(05):876-878.
 - 25.Bhatia KS, van Gaal W, Kritharides L, Chow CK, Bhindi R. The incidence of cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19 in Australia: AUS-COVID Study. *Med J Aust*. 2021;215(6):279. Doi: 10.5694/mja2.51225https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.10937.

26. Kerolos MM, Ruge M, Gill A, Planek MI, Volgman AS, Du-Fay-De-Lavallaz JM, Gomez JMD, *et al.* Clinical outcomes of COVID-19 infection in patients with pre-existing cardiovascular disease. *Am Heart J Plus.* 2022 Aug;20:100189. Doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100189. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35946042; PMCID: PMC9354393.
27. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV, *et al.* COVID-19 and cardiovascular disease: From bench to bedside. *Circ Res.* 2021 Apr 16;128(8):1214-1236. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33856918; PMCID: PMC8048382.
28. The Capacity-COVID Collaborative Consortium and LEOSS Study Group, Clinical presentation, disease course, and outcome of COVID-19 in hospitalized patients with and without pre-existing cardiac disease: a cohort study across 18 countries, *Eur Heart J.* 2022;43(Issue 11):1104–1120. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab656>
29. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *JASE.* 2015. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
30. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, *et al.* Atualização de tópicos emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-1212. Doi: 10.36660/abc.20210367.
31. Task Force for the Management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022 Mar 14;43(11):1033-1058. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab696. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Dec 20;: PMID: 34791157; PMCID: PMC8690026.
32. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, *et al.* Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 3;76(18):2043-2055. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.069. PMID: 33121710; PMCID: PMC7588179.
33. Barberato SH, Borsoi R, Roston F, Miranda HLM, Patriota P, Otto ME, *et al.* Achados ecocardiográficos em pacientes com COVID-19 com e sem doença cardiovascular prévia. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(6):1207-1211.

5 RESULTADOS

5.1 Bedside echocardiography to predict mortality of COVID-19 patients beyond clinical data: Data from the PROVAR-COVID study

Sander Luis Gomes Pimentel[1], Bruno Ramos Nascimento[1],[2], Juliane Franco[1], Kaciane Krauss Bruno Oliveira[1], Clara Leal Fraga[2], Frederico Vargas Botinha de Macedo[2], Leonardo Arruda de Moraes Raso[1], Renata Eliane de Ávila[3], Luiza Pereira Afonso dos Santos[2], Rodrigo Tavares Lanna Rocha[2], Renan Mello Oliveira[2], Márcia de Melo Barbosa[1], Craig Sable[4], Antonio Luiz Pinho Ribeiro[1],[2], Andrea Zawacki Beaton[5] and Maria Carmo Pereira Nunes[1],[2]
Institutions:

- 1: School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil
- 2: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS Foundation), Belo Horizonte, Brazil

Address for correspondence: Prof^a. Maria Carmo P. Nunes

Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130-100 – Belo Horizonte, MG, Brazil

Phone: +55 31 34099746, Fax: +55 31 34099437

Email: mcarmo@waymail.com.br

INTRODUCTION

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, caused by widespread infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has had a striking impact on Brazilian health, with almost 8 million cases and > 200,000 deaths occurring through January 2021¹. Aside from the absolute number of cases and deaths directly attributable to the virus, the excess mortality - a metric to additionally evaluate the indirect impacts of the disease - was also remarkable in this period, including that associated with cardiovascular disease (CVD)².

There are ongoing investigations aimed at defining prognostic factors for patients with COVID-19, and risk factors (e.g., hypertension, diabetes, obesity), biomarkers (e.g., troponins, D-dimer, inflammatory markers), in addition to heart failure and disease-related cardiac disease, are associated with poor outcomes^{3,4}.

Echocardiography (echo) has emerged as a promising modality to improve outcome prediction in those with COVID-19, being simple, applicable at the bedside, and with a lower risk for contamination⁵. Echo-detected cardiac abnormalities are frequent in individuals with COVID-19. In a series involving > 1200 patients, 667 (55%) had abnormal echo results, with left (LV) and right ventricular (RV) abnormalities reported in 39% and 33%, respectively, and evidence of new myocardial infarction in 3%⁶. In addition, markers of RV dysfunction are associated with biomarkers of worse prognosis, such as troponin and D-dimer, and have been proposed as independent predictors of all-cause mortality^{7,8}. Echo screening for acute heart failure has been proposed for critically ill COVID-19 patients in international position statements⁹.

The mechanisms underlying these findings, however, are still under investigation. It is known that COVID-19 affects the cardiovascular system through different pathways, including direct myocardial injury due to viral invasion, systemic inflammatory response, and excessive cytokine release, resulting in multiple organ injury, plaque rupture, and thrombosis, and increased cardiometabolic demand¹⁰⁻¹². Acute cardiac disease occurs in 8% to 20% of all COVID-19 patients¹⁰⁻¹³.

Thus, prospective systematic studies investigating the impact of routine echo assessments are of the utmost importance in the context of the COVID-19 pandemic. In this study, we aimed to assess the prognostic value of several echocardiographic variables, evaluated using bedside echo, in patients with COVID-19 in Brazil who fulfilled the criteria for hospitalization.

METHODS

The PROVAR+ program has been conducted since 2017 in the state of Minas Gerais, southeastern Brazil, under the auspices of the Universidade Federal de Minas Gerais and the Telehealth Network of Minas Gerais¹⁴, in collaboration with the Children's National Health System, Washington, DC, USA, and the Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA. The program uses portable and ultra-portable echo devices for imaging acquisition and remote interpretation by telemedicine in different settings. The study protocol conformed to the ethics guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, and ethics approval was obtained from the Institutional Review Boards of Universidade Federal de Minas Gerais and Hospital Eduardo de Menezes. Data analytic methods and study materials will be

made available to other researchers for purposes of reproducing the results or replicating the protocol from the corresponding author upon reasonable request.

In this study, consecutive patients hospitalized in two reference hospitals (Hospital Eduardo de Menezes, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil and Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil) with confirmed COVID-19 (positive realtime polymerase chain reaction [RT-PCR] for SARS-CoV-2) and a clinical spectrum of moderate and severe clinical presentations according to the Berlin definition¹⁵, as defined by the medical staff, underwent a standardized and detailed clinical questionnaire and laboratory evaluation, including complete blood count, serology for COVID-19 (immunoenzymatic assay, immunoglobulin [Ig] M and IgG), and biochemistry (including liver and renal function tests, and inflammatory markers), analysed in central laboratories. All patients underwent bedside echocardiography (Vivid IQ and Vivid Q, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), with acquisition of standard parasternal and apical views by experienced cardiologists (SP, MCN, LMR) with local support from the study staff (nurses, physical therapists, medical students) for further remote consensus interpretation (MMB, MCN). Examinations were performed at the earliest convenience following admission, considering clinical and technical issues to acquire interpretable images and medical priorities defined by the intensive care staff.

Echocardiographic images were uploaded to a dedicated reading system (EchoPAC®, GE Healthcare) and reviewed by two expert cardiologists (MN and MMB), and discrepancies were consensually solved. The comprehensive echocardiographic protocol focused on LV and RV morphology and function, mitral, aortic and tricuspid valves, pulmonary artery pressure and morphology, segmental wall motion abnormalities, and pericardial effusion¹⁴.

Echocardiographic measurements were performed offline, according to the recommendations of the American Society of Echocardiography¹⁶⁻¹⁸. Global RV function was quantitatively assessed using fractional area change, peak systolic velocity at the tricuspid annulus using tissue Doppler imaging, and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) at the RV free wall, obtained using two-dimensional (2D) guided M-mode recordings. Systolic pulmonary artery pressure was measured using the tricuspid regurgitant velocity. Diastolic function was assessed using pulsed-wave Doppler examination of mitral inflow and tissue Doppler imaging.

Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using the modified Simpson method or, in cases with poor images, by linear dimensions with 2D-guided measurements¹⁶⁻¹⁸.

Objective and subjective observations were also reported. Preliminary reports were promptly made available to the hospital for clinical care. The main COVID-19 unit (Eduardo de Menezes), a public hospital operated by the State Board of Health, has very limited access to imaging and relies largely on echo screening for medical decisions, while the Hospital das Clínicas is a quaternary university hospital with local computed tomography and magnetic resonance imaging availability.

All data were entered into a RedCap database¹⁹. Statistical analysis was performed using SPSS version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) for Mac OSX (Apple Inc, Cupertino, CA, USA). Considering preliminary studies that suggested that approximately 20% of the population infected with SARS-CoV-2 present some degree of RV involvement, a 95% power and alpha error of 5%, a minimum sample of 163 patients was calculated. Considering losses and data completeness issues, consecutive eligible patients admitted over a two-month period (July and August 2020) were included during the first peak of the pandemic in Belo Horizonte, Brazil. The primary outcome was all-cause in-hospital mortality. Data are presented for all patients with RT-PCR-confirmed COVID-19. Categorical variables, expressed as number and percentage, were compared between groups (patients who recovered versus [vs.] those who died in the index hospitalization) using Fisher's exact test, whereas continuous data, expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range [IQR] i.e., 25%–75%), were compared using the Student's unpaired t-test or the Mann-Whitney U test, as appropriate. The association between demographic variables (age and sex), clinical comorbidities, and echocardiographic variables (Table 1) and the primary outcome was assessed using univariate logistic regression analysis. Factors significant at $p < 0.10$ were entered into the multivariable adjusted logistic models. Significant continuous variables in the final model were dichotomized, with optimal cut-offs defined from receiver operating characteristic (ROC) curves, and a new simplified model was adjusted. Differences with a two-tailed $p \leq 0.05$ were considered to be statistically significant.

RESULTS

A total of 163 patients (96 [59%] male; mean age 64 ± 16 years) were consecutively enrolled, of whom 107 (66%) had severe COVID-19 with admission to intensive care during the index hospitalization. The median time from symptom onset to admission was 7 days (range 4.0–9.0) days. Demographic, clinical, and echocardiographic characteristics of the study sample are summarized in Table 1. During hospitalization, 56 patients died, corresponding to an overall mortality rate of 34%.

Table 1: Demographic, clinical and echocardiographic characteristics of patients who survived and died during the index hospitalization

Variable	Survivors (N=107)	Hospital death (N=56)	P-value:
Demographics and risk factors:			
Age (median, [IQR])	62.0 [52.2 – 71.5]	68.2 [61.8 – 78.8]	0.01*
Sex (male, N (%)):	63 (58.9)	33 (58.9)	0.40
Any clinical comorbidities (N, %)	93 (86.9)	51 (91.1)	0.61
Hypertension (N, %):	75 (70.1)	40 (71.4)	1.00
Diabetes (N, %):	36 (33.6)	25 (44.6)	0.22
Heart failure (N, %):	15 (14.1)	7 (12.5)	0.81
Obesity (N, %):	13 (12.1)	5 (8.9)	0.79
Asthma (N, %):	5 (4.7)	4 (7.1)	0.72
Smoking (N, %):	26 (24.3)	13 (23.2)	1.00
COVID-19 symptoms at admission:			
Symptom onset to admission (days, median [IQR])	7.0 [4.0 – 9.0]	7.0 [5.0 – 11.0]	0.43
Fever at admission (>37.8 °C) (N, %):	65 (60.7)	34 (60.7)	0.74
Cough (N, %):	80 (74.8)	42 (75.0)	1.00
Dyspnea (N, %):	80 (74.7)	52 (92.9)	0.006*
Diarrhea (N, %):	19 (17.8)	4 (7.1)	0.10
Headache (N, %)	14 (13.1)	3 (5.4)	0.27
Abdominal pain (N, %):	5 (4.7)	3 (5.4)	1.00
Anosmia (N, %):	17 (15.9)	3 (5.4)	0.12
Taste loss (N, %):	18 (16.8)	2 (3.6)	0.04*
Respiratory support and vasopressors:			
Noninvasive ventilation (N, %)	14 (13.1)	10 (17.9)	0.49
Mechanical ventilation (N, %)	28 (26.2)	53 (94.6)	<0.001*
Days in mechanical ventilation (median, [IQR])	13.0 [6.0 – 23.0]	10.0 [7.0 – 16.0]	0.53
Tracheostomy (N, %)	10 (9.3)	15 (26.8)	0.62
Use of vasopressors (N, %)	21 (19.6)	51 (91.1)	<0.001*
Echo variables:			
Admission to echo (days, median [IQR])	6.0 [3.0 – 9.0]	7.0 [3 – 12]	0.20
LVEF (%)	65.0 [61.0 – 70.0]	61.0 [46.0 – 66.0]	<0.001*
LV diastolic diameter	45.0 [43.0 – 49.0]	45.0 [40.0 – 49.0]	0.21
LV systolic diameter	29.0 [26.0 – 32.0]	32 [28.0 – 36.0]	0.008*
RV dysfunction (any) (N, %)	11 (10.3)	21 (37.5)	<0.001*
LA diameter (mm) (mean±SD)	37.9±4.7	36.3±6.1	0.084
RV fractional area change (%)	39.8±10.0	35.6±11.4	0.046*
TAPSE (mm)	20.0 [18.0 – 23.0]	16.0 [14.0 – 19.0]	<0.001*
RV basal dimension (mm) (median [IQR])	34.0 [31.0 – 38.0]	38.0 [36.0 – 43.0]	<0.001*
Septal E/E'	9.3 [8.0 – 11.8]	10.3 [9.2 – 13.0]	0.08
Tricuspid velocity (m/s) (mean±SD)	2.8±0.4	3.0±0.4	0.19
Mitral regurgitation (moderate/severe) (N, %):	12 (11.2)	1 (1.8)	0.007*
LV wall-motion abnormalities (N, %):	7 (6.5)	6 (10.7)	0.37
Pericardial effusion (N, %):	15 (14.0)	10 (17.8)	0.49

Abbreviations: LA: left atrium; LV: left ventricle; LVEF: left ventricular ejection fraction; OR: odds-ratio; RV: right ventricle; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Clinical comorbidities were present in 144 (88%) patients, with hypertension in 115 (71%), diabetes in 61 (37%) and heart failure in 22 (14%), and were similar among those who died and survived in the index hospitalization. However, patients who recovered were significantly younger (Table 1). The most frequently reported symptoms at admission were dyspnea (n = 132 [81%]), cough (n =122 [75%]), and

fever (n = 99 [61%]). Dyspnea was more frequently reported by patients who died and, conversely, taste loss was more prevalent among those with favorable outcomes (Table 1).

The clinical course of patients who died was also less favorable, with a higher proportion of individuals requiring intubation and mechanical ventilation (94.6% versus [vs.] 26.2%, respectively; $p < 0.001$) and administration of vasopressors (91.1% vs. 19.6%; $p < 0.001$) (Table 1). In addition, this group had a higher burden of abnormalities in bedside echo, especially those associated with LV and RV function and dimensions. Moderate and severe mitral regurgitation, however, was more prevalent among survivors (Table 1). Pulmonary artery thrombosis was directly diagnosed in one case, with a mobile thrombus in the pulmonary artery (Figure 1).

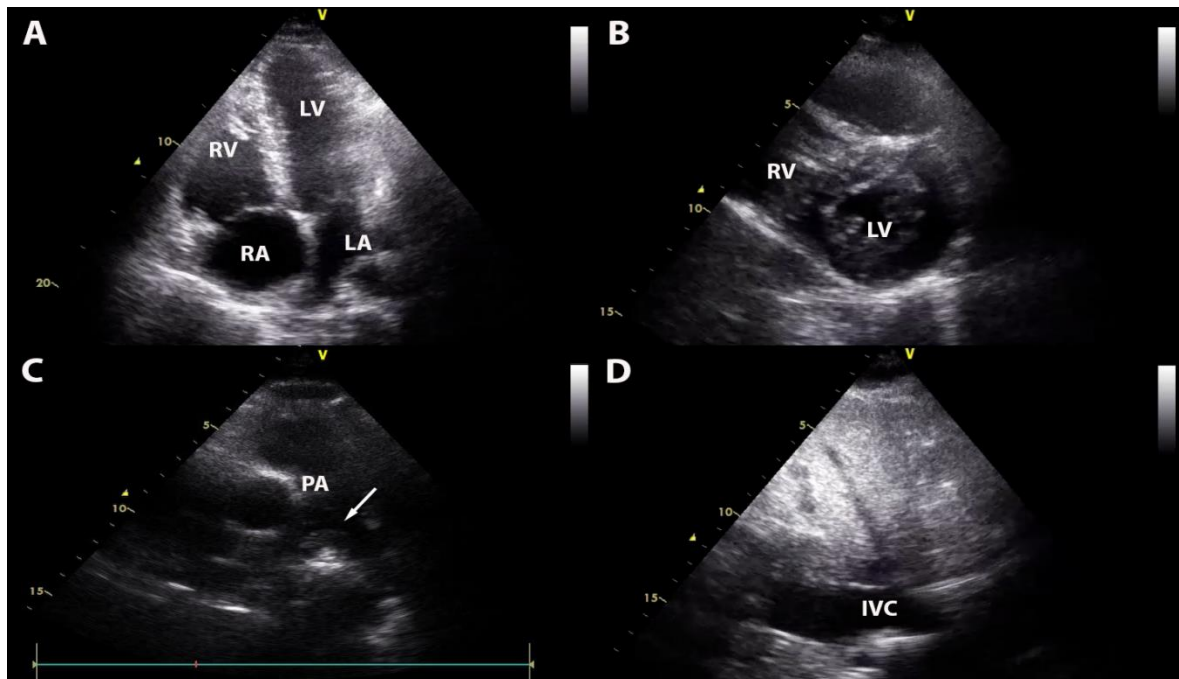


Figure 1: Echocardiographic images of a young (42 years-old) male patient who evolved with severe COVID-19, showing RV enlargement (A) with a D-shaped LV (B), a proximal mobile thrombus in the main pulmonary artery (C) and a dilated IVC (D).

This patient died during the index hospitalization. IVC: inferior vena cava; LA: left atrium; LV: left ventricle; PA: pulmonary artery; RA: right atrium; RV: right ventricle.

On univariate analysis, echocardiographic RV and LV function variables were significantly associated with death: LVEF (odds ratio [OR] 0.94 [95% confidence interval [CI] 0.92–0.98]; RV fractional area change (OR 0.96 [95% CI 0.93–0.99]); TAPSE (OR 0.83 [95% CI 0.74–0.93]) and any degree of RV dysfunction (OR 5.33 [95% CI 2.33–12.21]’; as well as age (hazard ratio [HR] 1.03 [95% CI 1.01– 1.05),

dyspnea at presentation (OR 4.39 [95% CI 1.45–13.29), and taste loss (OR 0.21 [95% CI 0.05–0.97]) (Table 2).

Table 2: Univariable and multivariable analysis of demographic, clinical and echocardiographic variables associated with in-hospital mortality

Univariable analysis:			
Variable:	OR:	95% CI:	P-value:
Demographics and risk factors:			
Age (each 1 year):	1.03	1.01 – 1.05	0.013*
Sex (male):	1.41	0.72 – 2.75	0.31
Hypertension:	0.98	0.41 – 2.28	0.93
Diabetes:	1.58	0.79 – 3.17	0.19
Heart failure:	0.85	0.32 – 2.24	0.74
Obesity:	0.73	0.24 – 2.24	0.59
Asthma:	1.50	0.38 – 5.85	0.56
Smoking:	0.94	0.44 – 2.02	0.88
COVID-19 symptoms at admission:			
Fever:	0.89	0.46 – 1.72	0.73
Cough:	1.09	0.51 – 2.33	0.82
Dyspnea:	4.39	1.45 – 13.29	0.009*
Diarrhea:	0.80	0.11 – 1.13	0.08
Abdominal pain:	1.16	0.27 – 5.07	0.84
Anosmia:	0.35	0.10 – 1.28	0.11
Taste loss:	0.21	0.05 – 0.97	0.045*
Echo variables:			
LVEF (%)	0.94	0.92 – 0.98	<0.001*
RV dysfunction (any)	5.33	2.33 – 12.21	<0.001*
LA diameter (mm)	0.94	0.88 – 1.00	0.06
RV fractional area change (%)	0.96	0.93 – 1.00	0.049*
TAPSE (mm)	0.83	0.74 – 0.93	0.001*
RV basal dimension (mm)	1.10	1.03 – 1.18	0.004*
Septal E/E'	1.07	0.97 – 1.17	0.20
Tricuspid velocity (m/s)	2.60	0.68 – 9.92	0.16
Multivariable analysis†:			
Age (each 1 year):	1.05	1.01 – 1.10	0.023*
LVEF (%):	0.96	0.91 – 1.00	0.048*
TAPSE (mm)	0.76	0.63 – 0.91	0.005*

Abbreviations: LA: left atrium; LVEF: left ventricular ejection fraction; OR: odds-ratio; RV: right ventricle; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. * p<0.05. † Multivariable analysis adjusted for sex, hypertension, diabetes, heart failure, asthma, obesity, fever, cough.

On multivariate analysis, the final model demonstrated good overall discrimination, with a C-statistic of 0.78 (95% CI 0.68–0.88) (Figure 2A). After adjustment for clinical and demographic variables, independent predictors of mortality included age (OR 1.05 [95% CI 1.01–1.10; p = 0.023), LVEF (OR 0.95 [95% CI 0.91–0.99]; p = 0.048) and TAPSE (OR 0.76 [95% CI 0.63–0.91]; p = 0.005) (Table 2). From the ROC curves, the optimal cut-offs and adjusted ORs for the significant variables included: age \geq 63 years (OR 5.53 [95% CI 1.52–20.17]), LVEF < 64% (OR 7.37 [95% CI 2.10–25.94) and TAPSE < 18.5 mm (OR 9.43 [95% CI

2.57–35.03]); the final simplified prediction model yielded a C-statistic of 0.83 (95% CI 0.75–0.91) (Figure 2B).

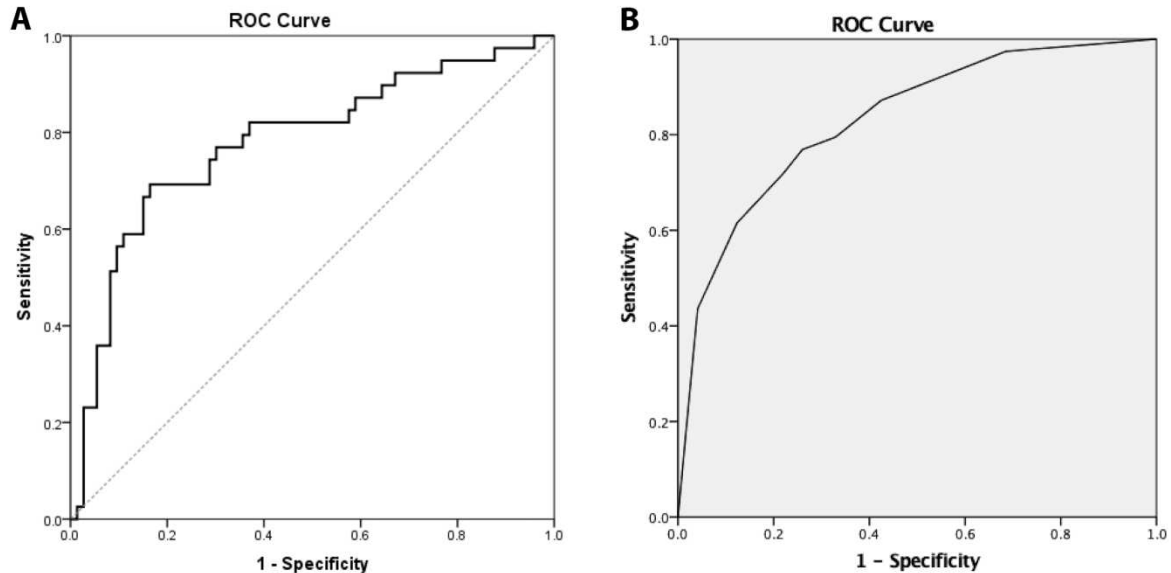


Figure 2: A: Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of the model including the significant variables in the multivariate logistic model to predict in-hospital mortality for patients with COVID-19.; C-statistic = 0.78 (95% CI 0.68 – 0.88). **B:** ROC curve of the simplified model with dichotomized predictors of in-hospital mortality (age ≥ 63 years, LVEF $< 64\%$ and TAPSE < 18.5 mm); C-statistic = 0.83 (95% CI 0.75 – 0.91).

DISCUSSION

Our data, obtained from a sample of inpatients with moderate and severe COVID-19 in Brazil, suggest that echocardiographic assessment performed at the bedside may be useful as a prognostic tool to improve early outcome prediction during the pandemic. Markers of RV dysfunction, combined with LVEF, may be used to predict mortality in addition to known clinical predictors. Being practical and easily applicable, comprehensive bedside echo may improve the access to early cardiac imaging, especially in resource limited institutions.

Since the onset of the COVID-19 pandemic, and the high mortality observed in the elderly and in patients with significant clinical comorbidities^{20,21}, efforts have been made to define independent predictors of adverse and fatal outcomes, as well as to refine prediction models. Published data indicate that patients with preexisting CVD are at highest risk for complications²⁰, and resemble findings from previous epidemics, such as the SARS-CoV and Middle Eastern Respiratory Syndrome coronavirus outbreaks, in which the association between pre-existing CVD and

disease-induced myocardial injury with worse outcomes was observed²². Thus, there appears to be a superposition of mechanisms directly linked to viral infection (e.g., cardiomyopathy induced by coronaviruses in animal models²³), the stress of infection, and a prothrombotic state, potentially inducing rapid decompensation in patients with heart failure or coronary artery disease²⁴. In this sense, our data reinforce these assumptions, highlighting the impact of ventricular impairment, especially the RV.

Our sample consisted of moderate and severe cases requiring hospital admission and medical care (66% intensive care); as such, these patients are a platform to look deeper into different aspects of the disease. Regardless of whether COVID-19 exacerbates preexisting CVD or causes new structural/functional abnormalities²⁴, early detection of such conditions may be valuable for patient management. Several symptoms of COVID-19, such as chest pain and marked dyspnea, overlap with those of acute CVD^{25,26}, and observational data suggest that electrocardiographic abnormalities and elevated biomarkers of cardiac injury are also prevalent, especially in severely ill individuals^{20,24,27}. This, along with the high cardiovascular risk profile of hospitalized individuals, as evidenced in our sample, may trigger requests for echo in a large majority of patients. In institutions with limited imaging capabilities, such as one of our COVID-19 centers, this indication is even more frequent in the absence of a more advanced propaedeutic. Considering this, incorporation of echo in the management of COVID-19 patients who require hospital admission - regardless of underlying cardiac disease - into prognostic models is crucial.

On the other hand, despite the growing body of evidence supporting the utility of echo in COVID-19, ideal imaging protocols need to be evaluated considering the shortage of personal protective equipment and the exposure of personnel. Considering the high-risk setting, especially in the intensive care environment, we opted to apply a fast-track comprehensive protocol. Although simplified to optimize screening time, it enabled a more accurate cardiac assessment compared with those proposed in recently published studies^{8,28}. Thus, functional portable machines - and selected handheld devices - can be used²⁹ to improve availability and reduce costs. Beyond limiting the exposure time of screeners, non-experts (i.e., clinical personnel already in contact with COVID-19 patients) may be trained to perform imaging acquisition, and telemedicine may enable remote interpretation. Similar equipment

and strategies may be applied to point-of-care lung ultrasound (POCUS)³⁰. Task shifting, however, requires a learning curve, and the echo variables of interest must be carefully evaluated in this case.

Our key findings, suggesting RV dysfunction as a predictor of death, align with preliminary data from China and the United Kingdom (UK)^{8,31}; however, those studies reported relative LV sparing, in contrast to our observations. Regarding the choice of parameters for RV assessment, Li and Cols successfully demonstrated RV free-wall strain to be a more accurate predictor of unfavorable outcomes compared with other traditional variables³¹. This choice, however, conflicts with recommendations for simple and easily applicable level-1 protocols during the pandemic^{32,33}. For this reason, we opted to systematically evaluate more practical and reproducible measures, as proposed by Moody and Argulian in the UK and the United States and supported by recent position statements^{7,8}.

As such, the RV variable independently associated with unfavorable outcomes in the present study was TAPSE, which has been previously correlated with acute-phase biomarkers such as troponins and D-dimer⁸. Moreover, RV dysfunction appears to independently predict death in COVID-19 patients, even after adjustment for D-dimer values³⁴, with more recent data reinforcing its association with high-sensitivity troponin, one of the strongest predictors of in-hospital mortality³⁵. The mechanisms behind this finding, however, remain controversial because RV dysfunction/ enlargement may result from pulmonary vascular involvement and respiratory support.

In a European study performed in hospital settings, pulmonary hypertension, but not RV dysfunction, was associated with the composite outcome of death and/or indication for intensive care³⁶. The study population, however, exhibited much less severe presentations, with 4% requiring intubation and < 10% mortality, compared to > 66% intensive care admissions and 34% mortality in our sample³⁶. Risk factors were also less prevalent. Thus, we hypothesize that infectious and inflammatory mechanisms presumably triggering RV impairment⁸ are more intensive, and baseline cardiac disease is more prevalent. In our study, the absence of elevated tricuspid velocity suggests mechanisms other than pulmonary hypertension to explain RV dysfunction. In fact, RV function is determined by intrinsic RV contractility and ventricular preload/afterload. Therefore, its dysfunction in the setting of COVID-19 is likely related to several mechanisms aside from elevated pulmonary artery pressure.

In addition, pulmonary pressure is multifactorial, with marked variations in response to hypoxemia-related vasoconstriction, increased positive end-expiratory pressure (PEEP), and other ventilator parameters³⁷ being more prone to bias in prediction models. Although pulmonary thrombosis resulting from hypercoagulation has been described in COVID-19, chest computed tomography and lung scintigraphy were not routinely performed in our patients, and proximal thrombus was observed in only one case (Figure 1).

Regarding LV involvement observed in our study, it has been previously reported in other viral infections with intense systemic manifestations, such as Dengue³⁸, Zika³⁹, Chikungunya⁴⁰, and yellow fever⁴¹, which are often associated with impaired systolic function. As with RV involvement, it remains unclear whether this results from direct viral infection or replication leading to cytokine dysregulation⁴² - mechanisms involved in severe COVID-19^{4,21} - or is derived from hemodynamic instability and shock decompensating underlying disease. Pathological evidence of myocarditis has also been reported⁴³. As expected, a much higher proportion of patients with unfavorable outcomes in our study (the subset with lower LVEF) required hemodynamic support with vasopressors (Table 1). For both LVEF and TAPSE, the conservative cut-offs in our final dichotomous prediction model were presumably associated with the hyperdynamic state of patients with moderate and severe COVID-19, resulting in tachycardia and high output.

In our sample, traditional cardiovascular risk factors for poor outcomes in epidemiological studies^{4,21} were not associated with mortality and were evenly distributed between survivors and those who died (Table 1). This may be due to our patient selection, consisting only of individuals requiring hospitalization with at least moderate symptoms, which may hinder the risk profile gradient between groups. For this reason, our model may not be generalizable to populations of mildly symptomatic patients. However, it is noteworthy that echo parameters remained as predictors even after adjusting for clinical variables. Finally, in addition to investigating predictive parameters, our program, with a fast-track imaging routine, improved access to healthcare because we prioritized screening for those who required immediate echo information, as indicated by the medical staff, which potentially facilitated lifesaving interventions in the short term. However, further studies examining the outcomes are warranted. With refinement of the model, this

experience from a Latin American country can be replicated in other under-sourced regions.

LIMITATIONS

Our study had several limitations. First, due to logistics at each hospital and the severity of cases, echos were performed at the earliest convenience following admission, and not at a standardized time point after severe symptoms presented. For this reason, the results may reflect different stages of systemic inflammation and cardiac involvement.

Second, no serial examinations were performed, precluding definitive conclusions regarding the longitudinal progression/regression of cardiac abnormalities in the course of COVID-19, and the study time was fixed (period of hospitalization). Thus, the cross-sectional nature of the data limits more definitive conclusions regarding prognosis.

Third, we opted to include patients with different degrees of oxygen supply and hemodynamic support, including those undergoing mechanical ventilation and/or vasopressor therapy at enrolment. Thus, hemodynamic responses to variable pulmonary pressures, including high PEEP and different patterns of systemic and pulmonary vascular resistance, may impact echo variables.

Finally, because severely ill patients – who were sometimes transferred from pre-hospital emergency units – were included, clinical data were prone to imprecision, being frequently informed by relatives or companions. Data collection was pragmatic and, as a result, variables, such as Chagas disease, an endemic infectious condition in Brazil that may affect right heart chambers, were not systematically collected. However, our data, from a pioneer analysis involving a Latin American sample, reflects the real-life approach to patients with moderate to severe COVID-19, and the clinical variability may reflect the heterogeneity observed in the management of such cases. Our model suggests that, even with the aforementioned heterogeneity, bedside focused echo was an useful tool for risk stratification, with predictive value in addition to clinical presentation.

CONCLUSION

Markers of RV and LV dysfunction evaluated using focused bedside echo were independently associated with all-cause mortality in hospitalized COVID-19 patients after adjustment for clinical variables. Further studies using longitudinal data to confirm these findings are warranted. Echocardiographic assessment of ventricular function can be potentially helpful for clinical risk stratification early following admission of patients with COVID-19, being a simple and widely available tool during the pandemic, especially in resource-limited settings.

REFERENCES

1. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic. 2020; 2020.
2. Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes M, Malta DC, Oliveira GMM, *et al.* Excess of cardiovascular deaths during the covid-19 pandemic in brazilian capital cities. *Heart.* 2020;106(24):1898-905.
3. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, *et al.* Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with covid-19 in europe: Initial report of the international risc-19-icu prospective observational cohort. *E Clin Med.* 2020;(25):100449.
4. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, *et al.* Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS one.* 2020;15(11):e0241955.
5. Capotosto L, Nguyen BL, Ciardi MR, Mastroianni C, Vitarelli A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography.* 2020;37(9):1454-64.
6. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, *et al.* Global evaluation of echocardiography in patients with covid-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020(21):949-958.
7. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, *et al.* Right ventricular dilation in hospitalized patients with covid-19 infection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;(13):2459-2461.
8. Moody WE, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, Gul U, Khan-Kheil AM, Horne S, *et al.* Impact of right ventricular dysfunction on mortality in patients hospitalized with covid-19 according to race. *CJC Open.* 2020.
9. Lal S, Hayward CS, De Pasquale C, Kaye D, Javorsky G, Bergin P, *et al.* Covid-19 and acute heart failure: Screening the critically ill - a position statement of the cardiac society of australia and new zealand (csanz). *Heart, Lung Circul.* 2020;29:e94-e98.

10. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;(14):247-250.
11. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on covid-19 in china. *Clin Res Cardiol: official Journal of the German Cardiac Society.* 2020;(109):531-538.
12. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with covid-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020.
13. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, *et al.* Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: A systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020;(142):342-353.
14. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MCP, Tompsett AR, Oliveira KKB, Diamantino AC, *et al.* Integration of echocardiographic screening by nonphysicians with remote reading in primary care. *Heart.* 2019;105(4):283-290.
15. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;(307):2526-2533.
16. American Society of Echocardiography. ASE Guidelines. 2018.
17. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, *et al.* Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the american society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *J Am Soc Echocard: official publication of the American Society of Echocardiography.* 2017;(30):303-371.
18. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, *et al.* Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the american society of echocardiography. *J Am Soc Echocard: official publication of the American Society of Echocardiography.* 2019;(32):1-64.
19. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (redcap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;(42):377-381.
20. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with covid-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;(5):802-810.
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;(395):1054-1062.

22. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA, 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;(11):372-393.
23. Alexander LK, Small JD, Edwards S, Baric RS. An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection. *J Infect Dis*. 1992;(166):978-985.
24. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with covid-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;(31):1003-1008.
25. Tahir F, Bin Arif T, Ahmed J, Malik F, Khalid M. Cardiac manifestations of coronavirus disease 2019 (covid-19): A comprehensive review. *Cureus*. 2020;(12):e8021.
26. Basu-Ray I, Almaddah N, Adeboye A, Soos MP. Cardiac manifestations of coronavirus. *Statpearls*. Treasure Island (FL); 2020.
27. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrief T, Singh M, *et al*. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;(41):96-103.
28. Rodriguez-Santamarta M, Minguito-Carazo C, Echarte-Morales JC, Del Castillo-Garcia S, Valdivia-Ruiz J, Fernandez-Vazquez F. Echocardiographic findings in critical patients with covid-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;(73):861-863.
29. Jenkins S, Garg P. Prime time for handheld echocardiography in COVID-19 pandemic. *Clin Med (Lond)*. 2020;(20):e132.
30. Picard MH, Weiner RB. Echocardiography in the time of covid-19. *J Am Soc Echocard: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2020;(33):674-675.
31. Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L, *et al*. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with covid-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;(13):2287-2299.
32. Jozsa C, Ussen B, Monteiro R, Bingcang R, Lloyd G, Bhattacharyya S. Impact of focused echocardiography on scan time and diagnostic quality in patients with covid-19. *J Am Soc Echocard: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2020;(33):1415-1416.
33. Ward RP, Lee L, Ward TJ, Lang RM. Utilization and appropriateness of transthoracic echocardiography in response to the covid-19 pandemic. *J Am Soc Echocard: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2020;(33):690-691
34. Gonzalez-Fernandez O, Ponz de Antonio I, Rosillo Rodriguez SO, Ruiz Cantador J, Figueira Iglesias JC, Lopez-Sendon Hentschel JL. D-dimer and right ventricular

- abnormalities as prognostic factors in critically ill covid-19 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(11):966-968.
35. Goudot G, Chocron R, Augy JL, Gendron N, Khider L, Debuc B, *et al*. Predictive factor for covid-19 worsening: Insights for high-sensitivity troponin and d-dimer and correlation with right ventricular afterload. *Front Med, Lausanne*. 2020;(7):586307.
 36. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, *et al*. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with covid-19. *Heart*. 2020;(106):1324-1331.
 37. Garcia-Cruz E, Manzur-Sandoval D, Rascon-Sabido R, Gopar-Nieto R, Barajas-Campos RL, Jordan-Rios A, *et al*. Critical care ultrasonography during COVID-19 pandemic: The oracle protocol. *Echocardiography*. 2020;(37):1353-1361.
 38. Nagaratnam N, Siripala K, de Silva N. Arbovirus (dengue type) as a cause of acute myocarditis and pericarditis. *Br Heart J*. 1973;(35):204-206.
 39. Minhas AM, Nayab A, Iyer S, Narmeen M, Fatima K, Khan MS, *et al*. Association of zika virus with myocarditis, heart failure, and arrhythmias: A literature review. *Cureus*. 2017;(9):e1399.
 40. Alvarez MF, Bolivar-Mejia A, Rodriguez-Morales AJ, RamirezVallejo E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic chikungunya virus infection: A systematic review. *F1000Res*. 2017;(6):390.
 41. Paixao GMM, Nunes MCP, Beato B, Sable C, Beaton AZ, Oliveira KKB, *et al*. Cardiac involvement by yellow fever(from the provar+ study). *Am J Cardiol*. 2019;(123):833-838.
 42. Silva ML, Espirito-Santo LR, Martins MA, Silveira-Lemos D, Peruhype Magalhaes V, Caminha RC, *et al*. Clinical and immunological insights on severe, adverse neurotropic and viscerotropic disease following 17d yellow fever vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(1):118-26.
 43. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, *et al*. Recognizing covid-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-71.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que o estudo foi realizado no ápice de uma pandemia em que as informações e estudos sobre a COVID-19 eram poucos, ainda não havia vacina, não se sabia como tratar nem como proceder frente ao paciente, o presente estudo foi conduzido almejando-se ajudar pacientes e médicos na avaliação e tratamento dos pacientes.

A pesquisa foi concebida e realizada durante a pandemia, quando este autor estava começando a residência de Ecocardiografia no Hospital das Clínicas da UFMG, participando ativamente na realização de exames ecocardiográficos de pacientes infectados pela SARS-CoV-2 junto com a orientadora Dr^a. Maria do Carmo, que apresentou o projeto do estudo. Com grande desejo de ajudar, a proposta foi aceita e esse novo desafio foi enfrentado.

No começo foi difícil a realização da coleta de dados e dos exames ecocardiográficos, pois todos os profissionais envolvidos tinham alguém esperando em casa o seu retorno, e o único pensamento deles era de realizar os exames com o máximo de cuidado possível, com todos os equipamentos de proteção individual (EPI) necessários, voltar para casa sem contaminação e não infectar a família.

Hoje, quase já passado o pior momento da pandemia, viu-se o quanto se é capaz de criar pesquisas, estudos, vacinas e de se reinventar em busca de melhores tratamentos para os pacientes.

Agora se vive a fase do pós-COVID-19, em que novamente têm-se as complicações cardiovasculares como a principal causa de mortalidade naqueles pacientes que sobreviveram à COVID-19.

Mas acredita-se que este estudo ajudou muitos pacientes a voltarem para as suas casas e famílias vivos e com saúde.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A – Laudo de ecocardiograma do projeto.

PROVAR - COVID

ECODOPPLERCARDIOGRAMA

NOME					
DATA NASC.		SEXO	F	IDADE	
N.º		DATA			
MÉDICO					

MEDIDAS

REGIÃO	PACIENTE	NORMAL/ADULTO (Sup. corp de 1,45 a 2,22 m ²)
Raiz de aorta (mm)		(20 - 37)
Átrio esquerdo (mm)		(19 - 40)
Ventrículo esquerdo em diástole (mm)		(40 - 55)
Ventrículo esquerdo em sístole (mm)		(24 - 37)
Septo interventricular (mm)		(06 - 11)
Parede inferolateral (mm)		(06 - 11)
Fração de ejeção (Teichholz/subjectiva)		(>54%)
Pressão sistólica estimada na artéria pulmonar (mmHg)		(<35 mmHg)

DESCRIÇÃO DOS ACHADOS AO ECOCARDIOGRAMA À BEIRA LEITO

Dimensões do ventrículo direito	Normal	Leve/moderado	Importante
Contratilidade subjetiva do ventrículo direito	Normal	Leve/moderado	Grave
Função sistólica do ventrículo esquerdo	Normal	Leve/moderado	Grave
Hipertrofia ventricular esquerda	Não	Leve/moderado	Grave
Dilatação do átrio esquerdo	Não	Leve/moderado	Importante
Regurgitação mitral	Não	Leve/moderado	Grave
Regurgitação tricúspide	Não	Leve/moderado	Grave
Lesão valvar aórtica	Não	Leve/moderado	Grave
Derrame pericárdico	Não	Pequeno	Volumoso
Alteração segmentar da contratilidade	Ausente	Questionável	Presente
Qualidade técnica das imagens	Adequada	Razoável	Inadequada

Outros achados relevantes e conclusões:



Dr.(a) Maria do Carmo Pereira Nunes/CRM:24434

Anexo B – Parecer ético

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ULTRASSONOGRAFIA E ECOCARDIOGRAFIA ULTRAPORTÁTEIS À BEIRA DO LEITO COM SUPORTE DE TELEMEDICINA PARA TRIAGEM DE PACIENTES COM

Pesquisador: Bruno Ramos Nascimento

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31833520.6.0000.5149

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.073.450

Apresentação do Projeto:

Segue o resumo do projeto apresentado pela pesquisadora responsável:

"A pandemia de Covid-19 foi decretada pela Organização Mundial de Saúde em 11 de março de 2020. Desde a notificação do primeiro caso no Brasil, a epidemia de Covid-19 vem evoluindo de forma significativa, e atualmente mais de 28.000 casos já foram notificados no país, com quase 1800 óbitos até então. O índice de pacientes críticos tem forte correlação com idade e presença de comorbidades clínicas, e este tem sido o maior fator para a saturação dos sistemas de saúde. Neste contexto, a incorporação de novas estratégias tem sido avaliada pelas diferentes esferas administrativas, desde recursos de telemedicina para aconselhamento e triagem de casos, até a avaliação de novas ferramentas para detecção de casos graves e definição sobre necessidade de hospitalização e/ou cuidados intensivos. Neste sentido, alguns grupos – sobretudo frente aos grandes impactos da pandemia sobre o sistema de saúde da Itália – iniciaram a avaliação do ultrassom de pulmão à beira do leito para triagem de casos graves: consolidações, coleções sub-pleurais e outros sinais de acometimento pulmonar incipiente. Tal estratégia permite uma racionalização do uso de exames de maior complexidade (sobretudo a tomografia computadorizada (TC) de tórax, que requer extenso procedimento de desinfecção da sala após o exame de um paciente potencialmente com Covid-19) e a maior disponibilidade de método de triagem em locais com recursos limitados, como hospitais de média e baixa complexidade e unidades de saúde de campanha. Além do aparelho respiratório,

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.073.450

primariamente envolvido, o sistema cardiovascular sofre alterações relacionadas ao novo coronavírus. A cardiopatia aguda, definida como elevação significativa das troponinas cardíacas, é a anormalidade cardíaca mais comumente relatada. Ocorre em aproximadamente 8 e 20% de todos pacientes afetados pela doença. Vários mecanismos foram propostos como possíveis responsáveis pelas complicações cardiovasculares associadas à COVID-19, como: lesão miocárdica direta pela invasão viral aos cardiomiócitos, resposta inflamatória aguda sistêmica com liberação excessiva de citocinas resultando em lesões em múltiplos órgãos, aumento da demanda cardiometabólica associada à infecção sistêmica e à hipóxia, inflamação sistêmica, bem como o aumento do estresse de cisalhamento devido ao aumento do fluxo sanguíneo coronário, podendo precipitar a ruptura da placa, resultando em infarto agudo do miocárdio. Além disso, são propostos efeitos deletérios dos medicamentos usados no tratamento da COVID-19, além de distúrbios eletrolíticos que podem ocorrer em qualquer doença sistêmica crítica, precipitando arritmias, especialmente em pacientes com cardiopatia subjacente. Finalmente, pacientes com doenças cardiovasculares pré-existentes parecem ter maior vulnerabilidade ao desenvolvimento da COVID-19 e tendem a ter formas mais graves. Sendo assim, os aparelhos de ultrassom ultraportáteis, além de sua aplicação para diagnóstico de acometimento pulmonar pelo Covid-19, podem também ser úteis para a realização de protocolos simplificados de ecocardiografia à beira do leito. Protocolos focados em alterações da função ventricular e doenças valvares, com aquisição de imagens por médicos e não-médicos, já foram aplicados com sucesso no Brasil para avaliação de doenças infectocontagiosas, como a Febre Amarela. Finalmente, o processamento automático de imagens médicas para diagnósticos rápidos tem se beneficiado do franco avanço das técnicas de Deep Learning aplicadas para criação de redes neurais convolucionais (CNNs). Essas redes se tornaram componentes onipresentes em eficientes e eficazes modelos de Inteligência Artificial (IA) para análise de imagens nos mais diversos espectros, como ecocardiogramas e ultrassonografias. Os bons resultados reportados ao longo dos últimos anos devem-se em boa parte à sua alta capacidade de detecção de estruturas em imagens e no caso de uso de vídeos padrões temporais anormais que possam indicar problemas de órgãos e tecidos. Com este estudo objetivamos, de uma forma geral, avaliar a utilização da ultrassonografia de pulmão e da ecocardiografia simplificada de rastreamento com aparelhos ultraportáteis e leitura a distância por telemedicina para diagnóstico precoce de complicações pulmonares e detecção de doenças cardíacas preexistentes ou decorrentes da infecção, para estratificação de risco de pacientes com Covid-19. Além disso, planejamos desenvolver aplicação para futuro diagnóstico automatizado de anormalidades ao ultrassom pulmonar, para aplicação em outras doenças respiratórias e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.073.450

epidemias. Especificamente, objetivamos Utilizar a telemedicina e ultrassonografia ultraportátil de rastreamento para: 1- Capacitar profissionais de saúde para aquisição e interpretação sumária de protocolos simplificados de ultrassonografia pulmonar e ecocardiograma focado de rastreamento, com aparelhos ultraportáteis. 2- Realizar, com o mesmo aparelho ultra portátil, ultrassonografia rápida de pulmão e ecocardiograma simplificado de rastreamento em pacientes com diagnóstico de Covid-19, para diagnóstico precoce de complicações pulmonares e cardiovasculares, estratificação de risco e definição sobre progressão de cuidados e alta. 3- Prover diagnóstico ultrassonográfico e ecocardiográfico remoto por telemedicina para pacientes com Covid-19 através de sistema dedicado, além de fluxo de discussão telefônica das imagens obtidas. 4- Desenvolver, com as imagens obtidas, sistema de aprendizado de máquina baseado em Deep Learning, para futuro diagnóstico automatizado de complicações ultrassonográficas pulmonares associadas a síndromes respiratórias agudas.”

Os pesquisadores partem da hipótese de que “A utilização do ultrassom e do ecocardiograma com protocolos simplificados de rastreamento à beira do leito podem potencialmente melhorar a assistência a pacientes internados com Covid-19, como ferramenta de estratificação de risco, progressão de tratamento, definição de alta e detecção de doenças cardíacas preexistentes. Existe correlação entre os achados destes exames e a evolução clínica dos pacientes com Covid-19” (informações básicas do projeto).

Metodologia proposta: “Tipo de desenho: estudo observacional de implementação, prospectivo, braço único, de rastreamento populacional. Considerando a prevalência de acometimento cardíaco de 15% entre infectados (Shi S et al, 2020), a amostra necessária para identificar qualquer alteração cardíaca através do eco simplificado é de 270 indivíduos, com erro alfa de 0,05, e poder estatístico de 90%, com 20% de perdas. No entanto, objetiva-se a inclusão de todos os pacientes com indicação pela equipe assistente, com projeção de 2.000 indivíduos. Fase atual: utilização do rastreamento ultrassonográfico de pulmão e do ecocardiograma simplificado de rastreamento com suporte por telemedicina em pacientes com diagnóstico presuntivo ou confirmado de Covid-19 para estratificação de risco e orientação clínica. Inclusão de centros: serão selecionadas unidades de saúde capacitadas para atendimento de pacientes com Covid-19 na região metropolitana de Belo Horizonte. Após a anuência da instituição, profissionais de saúde alocados diretamente na assistência a estes pacientes serão

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.073.450

selecionados para participação no estudo.

Metodologia: O presente estudo propõe a utilização da ultrassonografia pulmonar e da ecocardiografia de rastreamento à beira do leito realizada com aparelhos ultra portáteis (GE VScan® e VScan Extend®), com suporte e leitura por especialistas através de sistema de telemedicina existente, para triagem de risco, suporte à decisão sobre hospitalização, progressão de cuidados, definição de alta e diagnóstico de alterações cardiovasculares de pacientes com suspeita ou diagnóstico de Covid-19. Do ponto de vista de saúde pública a solução pode contribuir para gestão e utilização racional de leitos de internação e vagas de terapia intensiva. O projeto inclui as seguintes etapas de execução: a) Treinamento de profissionais médicos (20 profissionais) das unidades assistenciais sobre princípios básicos de aquisição de imagens de ultrassonografia pulmonar com aparelhos ultraportáteis: a) treinamento a distância com módulos online sobre princípios básicos de ultrassonografia e ecocardiografia, operação do aparelho e aquisição (4hs de educação à distância (EAD), com avaliação final); b) treinamento presencial (hands-on) de 4h com pacientes voluntários. b) Provisão de sistema de computação em nuvem (SigTel®) proprietário do Centro de Telessaúde, para fácil upload das imagens e dados clínicos e realização de interpretação a distância dos exames, com a funcionalidade de emissão de laudos com acesso online. c) Provisão de especialistas para laudo a distância dos exames de ultrassom torácico e ecocardiograma realizados nas unidades assistenciais, por 4 meses. Laudos realizados através de sistema de telemedicina em regime de plantão 24h/dia, com disponibilização para as unidades através do sistema SigTel®. Suporte telefônico para discussão e interpretação de imagens. d) Suporte de TI para operação dos aparelhos de ultrassom, upload dos exames e acesso ao sistema de laudo. e) Provisão dos aparelhos de ultrassom ultraportátil (10 equipamentos GE-Vscan® Extend) e suporte para operação dos mesmos pelos profissionais treinados, nas unidades de saúde, para realização sistemática de ultrassom pulmonar e ecocardiograma de rastreamento. f) Utilização das imagens ultrassonográficas obtidas, com desfechos clínicos, para alimentação de sistema computacional de aprendizado de máquina (Deep Learning) para possível futuro desenvolvimento de aplicação embarcada para diagnóstico automático de anormalidades em imagens ultrassonográficas pulmonares, para suporte a futuros agravos à saúde pública. Os achados dos estudos ultrassonográficos e ecocardiográficos serão correlacionados com os dados de evolução clínica (tempo de internação, evolução com choque hemodinâmico, período de utilização de aminas vasoativas, ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores e mortalidade) em 30 dias, para avaliação de seu valor prognóstico. Além disso, serão comparados com exames de imagem.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.073.450

Critério de Inclusão: Pacientes acima de 18 anos, ambos os sexos, admitidos nas unidades de saúde selecionadas com suspeita clínica ou confirmação laboratorial de infecção atual pelo Covid-19, nas situações clínicas: 1) definição de gravidade e critérios de internação em unidades de pronto atendimento ou acolhimento; 2) definição sobre progressão de cuidados em unidades de internação e terapia intensiva (mudança do suporte clínico, transferência de unidade, alteração de parâmetros de suporte ventilatório ou hemodinâmico; 3) definição sobre critérios de alta; 4) diagnóstico de doenças cardiovasculares preexistentes ou decorrentes da infecção.

Critério de Exclusão: Recusa em participar do estudo, incapacidade do paciente ou de familiares ou representantes legais de compreender os procedimentos do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e esclarecido, recusa ou impossibilidade do profissional de saúde assistente de realizar a ultrassonografia pulmonar" (informações básicas do projeto).

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos contidos no projeto são os seguintes:

"Objetivo Primário:

Avaliar a utilização da ultrassonografia de pulmão combinada com a ecocardiografia simplificada de rastreamento com aparelhos ultraportáteis e leitura a distância por telemedicina para diagnóstico precoce de complicações pulmonares e detecção de doenças cardíacas preexistentes ou decorrentes da infecção, para estratificação de risco de pacientes com Covid-19. Desenvolver aplicação para futuro diagnóstico automatizado de

anormalidades ao ultrassom pulmonar, para aplicação em outras doenças respiratórias e epidemias.

Objetivo Secundário:

Utilizar a telemedicina e ultrassonografia ultraportátil de rastreamento para:1- Capacitar profissionais de saúde para aquisição e interpretação sumária de protocolos simplificados de ultrassonografia pulmonar e ecocardiograma focado de rastreamento, com aparelhos ultraportáteis.2-Realizar, com o mesmo aparelho ultra portátil, ultrassonografia rápida de pulmão e ecocardiograma simplificado de rastreamento em pacientes consecutivos com diagnóstico de Covid-19, para diagnóstico precoce de complicações pulmonares e cardiovasculares, estratificação de risco e definição sobre progressão de cuidados e alta.3- Prover diagnóstico ultrassonográfico e ecocardiográfico remoto por telemedicina para pacientes consecutivos com Covid-19 através de sistema dedicado, além de fluxo de discussão telefônica das imagens obtidas. Os resultados poderão ser utilizados na prática clínica das instituições, uma vez que o método já teve validação inicial durante a pandemia, em diferentes locais, como Itália e Espanha. 4- Desenvolver, com as

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.073.450

imagens obtidas, sistema de aprendizado de máquina baseado em Deep Learning, para futuro diagnóstico automatizado de complicações ultrassonográficas pulmonares associadas a síndromes respiratórias agudas."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Abaixo os riscos e benefícios elencados pela pesquisadora: "Riscos:

Os riscos associados a este estudo são mínimos. O aparelho de ultrassonografia do estudo, usado para realizar as imagens, é muito parecido com aparelhos utilizados em outros tipos de exames ultrassonográficos, não emite radiação e tem a vantagem de ser portátil e de baixo custo. Não há qualquer dor ou desconforto durante o exame. O uso deste dispositivo de estudo apresenta os seguintes riscos adicionais, que são mínimos: as informações individuais de saúde (dados clínicos e as gravações de imagens da ultrassonografia) serão armazenadas; portanto, existe o risco remoto de que essas informações sejam compartilhadas acidentalmente com instâncias de fora da equipe de pesquisa. No entanto, o acesso a essas informações será exclusivo aos membros da equipe de pesquisa, sob coordenação e responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais. Os dados não terão identificação pessoal. Não será realizado nenhum procedimento adicional durante o estudo, interferência na linha de cuidados do paciente ou utilização/teste de outros equipamentos ou dispositivos.

Benefícios:

- 1- Maior disponibilidade para avaliação de pacientes com quadro sugestivo de Covid-19 através de ultrassonografia ultraportátil e ecocardiografia de rastreamento, com suporte por telemedicina, para mitigação dos efeitos da pandemia de Covid-19 em Belo Horizonte. Entrega: após 45 – 60 dias de implantação.
- 2- Avaliação da eficácia da ultrassonografia ultraportátil enquanto ferramenta disponível para estratificação de risco, diagnóstico precoce de acometimento pulmonar grave e tomada de decisão quanto à internação, progressão de cuidados e alta para pacientes com Covid-19. Entrega: 8 meses.
- 3- Avaliação da eficácia da ecocardiografia simplificada de rastreamento enquanto ferramenta adicional de estratificação de risco através do diagnóstico de condições cardíacas pré-existentes e de acometimento cardíaco direto pelo Covid-19. Entrega: 8 meses.
- 4- Capacitação de profissionais de saúde para aquisição de protocolos simplificados de ultrassonografia e ecocardiografia, e interpretação sumária de resultados relacionados ao manejo do Covid-19. Entrega: 30 dias.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.073.450

5- Desenvolvimento de sistema de telemedicina com foco em suporte à decisão a partir de métodos de ultrassom, para futuras aplicação em outros agravos à saúde. Entrega: 2 meses.

6- Alimentação, treinamento e validação de sistema de Deep Learning e desenvolvimento de aplicação para diagnóstico automatizado de alterações pulmonares graves associadas a infecções respiratórias. Entrega: 12 meses.”

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com a temática do COVID-19, muito relevante para a área e que descreve benefícios importantes para os pacientes e para o desenvolvimento do conhecimento nesta área, além de desenvolvimento de uma metodologia que poderá ser utilizada em outras pandemias e que faz uso da telemedicina. Apresenta como objetivo primário Avaliar a utilização da ultrassonografia de pulmão combinada com a ecocardiografia simplificada de rastreamento com aparelhos ultraportáteis e leitura a distância por telemedicina para diagnóstico precoce de complicações pulmonares e detecção de doenças cardíacas preexistentes ou decorrentes da infecção, para estratificação de risco de pacientes com Covid-19. Desenvolver aplicação para futuro diagnóstico automatizado de anormalidades ao ultrassom pulmonar, para aplicação em outras doenças respiratórias e epidemias. Apresenta, também, os prazos para entrega dos benefícios de forma clara e com apoio institucional para o desenvolvimento do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos:

- Folha de rosto preenchida e assinada com data de 20/04/2020 (assinatura do pesquisador) e 12/05/2020 (assinatura da unidade acadêmica);
- Informações básicas do projeto – Plataforma Brasil;
- Projeto de pesquisa brochura completo;
- Parecer da Câmara Departamental do Departamento de Clínica Médica assinado e datado em 07/05/2020
- aprovação add referendum;
- Parecer do GEP/HCUFGM assinado e datado de 11/05/2020;
- Ficha de comprovação de submissão na PB;
- Carta ao COEP/UFMG solicitando análise e parecer;
- TCLE – atende aos pré-requisitos de forma completa.

Recomendações:

- Foi anexado apenas a declaração do HC-UFMG/EBSERH. Portanto, esta pesquisa foi analisada

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.073.450

apenas neste cenário. Como no projeto descreve que poderá haver outras unidades de saúde, estas devem ser anexadas na Plataforma Brasil, sob forma de emenda. Antes da pesquisa se realizar em outras instituições, deve-se anexar a carta de anuência das instituições (ou modelo) que serão incluídas como participantes (onde os pacientes serão recrutados).

- TCLE: (i) como há muitas informações no termo de consentimento é importante que seja resguardado o Processo de Consentimento Livre Esclarecido, tirando as dúvidas e explicando a pesquisa com uma linguagem acessível; (ii) retirar a parte em que se inclui "avaliação do risco da pesquisa"; e se aponta ser mínimo, pois exerce pressão e autoridade sobre o participante; (iii) incluir entre os direitos dos participantes da pesquisa o de ser indenizado pelos danos decorrentes da pesquisa; (iv) inserir as condições (modo, local, prazo, responsável) de armazenamento dos dados; (v) na parte final ("Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe será entregue"), trocar a palavra cópia por via; (vi) Se houver a intenção de incluir o paciente que seja curatelado, e que tenha um responsável legal, precisa ser inserido um TALE e um TCLE próprio ao responsável, em emenda. Caso contrário, retirar o "responsável legal" em IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL LEGAL.

TCLE_PROJETO_COVID19_REV1.pdf: Retirar esta parte do TCLE: "AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO X". Em POSSÍVEIS RISCOS, DESCONFORTOS E INCONVENIÊNCIAS, retirar os trechos: "Os riscos associados a este estudo são mínimos." e "Não há qualquer dor ou desconforto durante o exame.". Se este ultrassom fazer uso do gel, pode gerar um desconforto com a sensação de gelado, e deve ser explicitada no TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na condição que as recomendações serão atendidas pelo pesquisador, aprova-se o projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.073.450

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1547791.pdf	15/05/2020 16:33:33		Aceito
Outros	Carta_ao_COEP_POCUS_Covid_19.pdf	15/05/2020 16:33:09	Bruno Ramos Nascimento	Aceito
Declaração de concordância	POCUS_Parecer_DEPE.pdf	15/05/2020 16:28:54	Bruno Ramos Nascimento	Aceito
Outros	POCUS_Parecer_CLM.pdf	15/05/2020 16:28:30	Bruno Ramos Nascimento	Aceito
Folha de Rosto	POCUS_FR_Bruno_Ramos_assinada.pdf	15/05/2020 16:25:51	Bruno Ramos Nascimento	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_a_Camara_CLM_POCUS_Covid_19.pdf	29/04/2020 12:02:51	Bruno Ramos Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PROJETO_COVID19_REV1.pdf	29/04/2020 12:01:59	Bruno Ramos Nascimento	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_de_pesquisa_POCUS_Covid_19_REV1.pdf	29/04/2020 12:01:41	Bruno Ramos Nascimento	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Junho de 2020

Assinado por:

Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “ULTRASSONOGRRAFIA E ECOCARDIOGRAFIA ULTRAPORTÁTEIS À BEIRA DO LEITO COM SUPORTE DE TELEMEDICINA PARA TRIAGEM DE PACIENTES COM COVID-19”.

Protocolo clínico: *Ultrassonografia e ecocardiografia ultraportáteis para diagnóstico precoce de complicações pulmonares e detecção de doenças cardíacas preexistentes ou decorrentes da infecção, para estratificação de risco de pacientes com Covid-19: estudo observacional de implementação, prospectivo, braço único, de rastreamento populacional.*

IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: SEXO: .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO.....N°..... APTO:.....
 BAIRRO:..... CIDADE:
 CEP:.....TELEFONE: (.....).....
 2. RESPONSÁVEL LEGAL:.....
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:...../...../.....
 PROFISSÃO:.....
 ENDEREÇO:.....N°..... APTO:
 BAIRRO:.....CIDADE:
 CEP:.....TELEFONE: (.....).....

AValiação DO RISCO DA PESQUISA

RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

OBJETIVO DE PESQUISA

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo de pesquisa, que visa avaliar a utilização do ultrassom de pulmão e do ecocardiograma simplificado, feito no hospital, para diagnóstico precoce de complicações pulmonares e detecção de doenças do coração preexistentes ou decorrentes da infecção do coronavírus SARS-CoV-2 (que causa a COVID-19), para se avaliar o risco de pacientes com essa infecção, e a chance de complicações graves. O estudo utiliza aparelhos ultraportáteis, menores que um computador *tablet*, e com leitura do resultado dos exames à distância, por telemedicina. Esses exames serão também analisados por um sistema de computador. O objetivo desta pesquisa é melhorar a assistência a pacientes com infecção pelo novo coronavírus e desenvolver uma aplicação para ser utilizada no futuro para diagnóstico automático de anormalidades ao ultrassom pulmonar, para aplicação em outras doenças respiratórias e epidemias.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Sua decisão de não participar não terá qualquer efeito negativo sobre você ou seus cuidados médicos. Você pode decidir participar agora, mas pode retirar seu consentimento posteriormente a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem perda de benefícios ou assistência médica às quais tem direito.

DURAÇÃO DO ENVOLVIMENTO DO ESTUDO

Espera-se que este estudo leve menos de 20 minutos no total, durante um atendimento regular no hospital onde estiver internado, à beira do leito. Você e sua equipe médica receberão os resultados dos exames realizados, para auxiliar no seu tratamento.

PROCEDIMENTOS

Se você optar por participar, uma das nossas equipes de pesquisa coletará informações sobre você, suas doenças prévias e atuais, e usará à beira do leito aparelhos ultra portáteis (GE VScan® e VScan Extend®) para realização do ultrassom do pulmão e do coração (ecocardiograma). O exame não tem cortes ou dor e dura poucos minutos, e o profissional irá encostar um aparelho (transdutor) devidamente higienizado em seu peito, com um gel. O suporte para leitura e diagnóstico por médicos especialistas será a distância, a partir de sistema de telemedicina existente, e as imagens de seu exame serão enviadas por computador para esses especialistas. O exame será utilizado para triagem de risco de complicações decorrentes da doença, suporte à equipe médica para decisão sobre internação, progressão de cuidados, definição sobre alta e diagnóstico de alterações do coração de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19. Os resultados dos exames serão enviados a você e à equipe médica.

RETIRADA DO ESTUDO

Se você primeiro concordar em participar e depois mudar de ideia, poderá retirar seu consentimento e interromper sua participação a qualquer momento. Sua decisão não afetará sua capacidade de receber assistência médica para sua doença e você não perderá nenhum benefício ao qual teria direito.

Se você decidir retirar seu consentimento para participar deste estudo, você deve notificar ao Dr. Bruno Ramos Nascimento ou à Dr^a. Maria do Carmo Nunes em: ramosnas@gmail.com/ mcarmo@waymail.com.br ou pelo telefone (31)99988.xxxx (Dr. Bruno Nascimento).

O pesquisador responsável pelo protocolo também pode retirá-lo do estudo sem o seu consentimento por um ou mais dos seguintes motivos:

- O diretor do protocolo decide que continuar sua participação pode ser prejudicial a você.
- Falha em seguir as instruções do diretor do protocolo e da equipe de estudo.
- O estudo foi cancelado ou suspenso.
- Outras razões administrativas que impeçam a continuação do estudo.
- Circunstâncias imprevistas.

POSSÍVEIS RISCOS, DESCONFORTOS E INCONVENIÊNCIAS

Existem riscos, desconfortos e inconveniências associados a qualquer estudo de pesquisa. Eles merecem uma reflexão cuidadosa. Você deve conversar com o diretor do protocolo se tiver alguma dúvida.

Os riscos associados a este estudo são mínimos. O aparelho de ultrassonografia do estudo, usado para realizar as imagens, é muito parecido com aparelhos utilizados em outros tipos de exames ultrassonográficos, como o das gestantes, não emite radiação e tem a vantagem de ser portátil. Não há qualquer dor ou desconforto durante o exame.

O uso desse dispositivo de estudo apresenta os seguintes riscos adicionais, que são mínimos: suas informações de saúde (dados clínicos e as gravações de imagens da ultrassonografia) serão armazenadas; portanto, existe o risco remoto de que essas informações sejam compartilhadas acidentalmente com pessoas de fora da equipe de pesquisa. No entanto, as únicas pessoas que terão acesso a essas gravações são as pertencentes à equipe de pesquisa, sob coordenação e responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais. Os dados não terão identificação pessoal. Não será realizado qualquer procedimento adicional durante o estudo, como cortes, punções ou utilização de outros equipamentos.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Não há benefícios diretos esperados que possam razoavelmente resultar deste estudo em curto prazo. No entanto, as informações adicionais sobre sua saúde e o comprometimento do coração e pulmão pelo novo coronavírus poderão ajudar a equipe médica na condução de seu caso e na tomada de decisões.

Em longo prazo, o estudo pode ajudar no desenvolvimento de um protocolo de exame de ultrassom que possa auxiliar no diagnóstico precoce de complicações pulmonares e detecção de doenças cardíacas preexistentes ou decorrentes dessa infecção, para estratificação de risco e orientação de tratamento de pacientes com COVID-19, principalmente em locais com poucos recursos de saúde. Além disso, a pesquisa pode colaborar para o desenvolvimento, no futuro, de aplicativos de diagnóstico automático embutidos nos aparelhos de ultrassom, para detecção de anormalidades no pulmão causadas por doenças respiratórias, para aplicação em outras doenças e epidemias.

Não podemos e não garantimos ou prometemos que você receberá quaisquer benefícios deste estudo.

Do ponto de vista de saúde pública, a solução pode contribuir para gestão e utilização racional de leitos em hospitais de internação e vagas de terapia intensiva (CTI).

ALTERNATIVAS

Você não precisa participar do estudo se não quiser. A alternativa é não participar e comunicar à equipe do estudo. A não participação não interfere em seus cuidados por parte da equipe de saúde.

DIREITOS DO PARTICIPANTE

Você não deve se sentir obrigado a concordar em participar. Suas perguntas devem ser respondidas claramente e para sua satisfação. Se você decidir não participar, informe ao diretor do protocolo ou ao pesquisador responsável.

Você será informado sobre todas as novas informações importantes aprendidas durante o curso deste estudo, que podem afetar sua condição ou sua vontade de continuar participando deste estudo.

CONFIDENCIALIDADE

Os resultados desta pesquisa podem ser apresentados em reuniões científicas ou médicas ou publicados em revistas científicas. Sua identidade e/ou suas informações pessoais de saúde não serão divulgadas, exceto conforme autorizado por você ou conforme exigido por lei. No entanto, sempre há algum mínimo risco de que mesmo informações não identificadas possam ser reidentificadas.

As informações do paciente podem ser fornecidas às agências nacionais e a outras agências reguladoras, conforme necessário.

CONSIDERAÇÕES FINANCEIRAS

Pagamento / reembolso: você não será pago para participar deste protocolo de pesquisa.

Custos: Não há custo algum para você participar deste estudo.

INFORMAÇÕES DE CONTATO

Perguntas, preocupações ou reclamações: se você tiver alguma dúvida, preocupação ou reclamação sobre este estudo, seus procedimentos, riscos e benefícios ou cursos alternativos de tratamento, pergunte ao diretor do Protocolo, Dr. Bruno Ramos Nascimento (ramosnas@gmail.com), (31)99988-xxxx, ou à pesquisadora Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes, pelo telefone: (mcarmo@waymail.com.br), (31)99446-xxxx, ou no seguinte endereço: Hospital das Clínicas da UFMG: Av. Professor Alfredo Balena, 110, 5º andar – Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre a ética da pesquisa e sobre seus direitos, você deverá entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa (UFMG): Av. Antônio Carlos, 6.627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, *Campus Pampulha*, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901. Tel: 31-3409-4592, *Email:* coep@prpq.ufmg.br.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Como participante de pesquisa, você tem os seguintes direitos. Esses direitos incluem, entre outros, o direito do participante de:

- Ser informado da natureza e objetivo do experimento ou qualquer procedimento;
- receber uma explicação dos procedimentos a serem seguidos no experimento médico e qualquer medicamento ou dispositivo a ser utilizado;
- receber uma descrição de todos os desconfortos e riscos presentes razoavelmente esperados;
- receber uma explicação sobre quaisquer benefícios razoavelmente esperados para o sujeito, se aplicável;

- ter divulgadas todas as alternativas, medicamentos ou dispositivos apropriados que possam ser vantajosos para você, seus riscos e benefícios relativos;
- ser informado sobre os caminhos para receber tratamento médico, se disponíveis após o experimento, se surgirem quaisquer complicações decorrentes do estudo;
- ter a oportunidade de fazer perguntas sobre o experimento ou os procedimentos envolvidos;
- ser instruído de que o consentimento para participar do experimento médico pode ser retirado a qualquer momento e o sujeito pode interromper a participação sem prejuízo;
- receber uma cópia do formulário de consentimento assinado e datado;
- e ter a oportunidade de decidir consentir ou não em um experimento médico sem a intervenção de qualquer elemento de força, fraude, engano, coação, coerção ou influência indevida na decisão do sujeito.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o(a) Sr.(a) pode procurar pelos contatos descritos nas informações de contato acima.

Assinar seu nome significa que você concorda em participar deste estudo.

Assinatura do paciente/representante legal:

Data ___ / ___ / ___

Assinatura da testemunha:

Data ___ / ___ / ___

Para casos de pacientes, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo:

Data ___ / ___ / ___

Apêndice B – Artigo publicado

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
 Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine
 Vol.:54 | (e0382-2021) | 2021
<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0382-2021>



Major Article

Bedside echocardiography to predict mortality of COVID-19 patients beyond clinical data: Data from the PROVAR-COVID study

Sander Luis Gomes Pimentel^[1], Bruno Ramos Nascimento^{[1],[2]}, Juliane Franco^[1],
 Kaciane Krauss Bruno Oliveira^[1], Clara Leal Fraga^[2], Frederico Vargas Botinha de Macedo^[2],
 Leonardo Arruda de Moraes Raso^[1], Renata Eliane de Ávila^[3], Luiza Pereira Afonso dos Santos^[2],
 Rodrigo Tavares Lanna Rocha^[2], Renan Mello Oliveira^[2], Márcia de Melo Barbosa^[1],
 Craig Sable^[4], Antonio Luiz Pinho Ribeiro^{[1],[2]}, Andrea Zawacki Beaton^[5]
 and Maria Carmo Pereira Nunes^{[1],[2]}

[1]. Universidade Federal de Minas Gerais, Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas, Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[2]. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[3]. Hospital Eduardo de Menezes, Serviço de Infectologia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[4]. Cardiology, Children's National Health System, Washington, DC, United States of America.

[5]. The Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, United States of America.

Abstract

Introduction: Cardiac involvement seems to impact prognosis of COVID-19, being more frequent in critically ill patients. We aimed to assess the prognostic value of right ventricular (RV) and left ventricular (LV) dysfunction, evaluated by bedside echocardiography (echo), in patients hospitalized with COVID-19. **Methods:** Patients admitted in 2 reference hospitals in Brazil from Jul to Sept/2020 with confirmed COVID-19 and moderate/severe presentations underwent clinical and laboratory evaluation, and focused bedside echo (GE Vivid-IQ), at the earliest convenience, with remote interpretation. The association between demographics, clinical comorbidities and echo variables with all-cause hospital mortality was assessed, and factors significant at $p < 0.10$ were put into multivariable models. **Results:** Total 163 patients were enrolled, 59% were men, mean age 64 ± 16 years, and 107 (66%) were admitted to intensive care. Comorbidities were present in 144 (88%) patients: hypertension 115 (71%), diabetes 61 (37%) and heart failure 22 (14%). In-hospital mortality was 34% ($N=56$). In univariate analysis, echo variables significantly associated with death were: LV ejection fraction (LVEF, $OR=0.94$), RV fractional area change ($OR=0.96$), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE, $OR=0.83$) and RV dysfunction ($OR=5.3$). In multivariate analysis, after adjustment for clinical and demographic variables, independent predictors of mortality were age ≥ 63 years ($OR=5.53$, 95%CI 1.52–20.17), LVEF $< 64\%$ ($OR=7.37$, 95%CI 2.10–25.94) and TAPSE < 18.5 mm ($OR=9.43$, 95% CI 2.57–35.03), and the final model had good discrimination, with C-statistic = 0.83 (95%CI 0.75–0.91). **Conclusion:** Markers of RV and LV dysfunction assessed by bedside echo are independent predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients, after adjustment for clinical variables.

Keywords: COVID-19. Echocardiography. Prognosis. SARS-Cov-2. Mortality.

The authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

On behalf of the PROVAR+ (Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática e Outras Doenças Cardiovasculares) investigators.

Corresponding author: Bruno Ramos Nascimento, MD, MSC, PhD, FACC, FESC

e-mail: ramosnas@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5586-774X>

Received 22 June 2021

Accepted 11 August 2021

INTRODUCTION

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, caused by widespread infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has had a striking impact on Brazilian health, with almost 8 million cases and > 200,000 deaths occurring through January 2021¹. Aside from the absolute number of cases and deaths directly attributable to the virus, the excess mortality—a metric to additionally evaluate the indirect impacts of the disease—was also remarkable in this period, including that associated with cardiovascular disease (CVD)².



There are ongoing investigations aimed at defining prognostic factors for patients with COVID-19, and risk factors (e.g., hypertension, diabetes, obesity), biomarkers (e.g., troponins, D-dimer, inflammatory markers), in addition to heart failure and disease-related cardiac disease, are associated with poor outcomes^{3,4}. Echocardiography (echo) has emerged as a promising modality to improve outcome prediction in those with COVID-19, being simple, applicable at the bedside, and with a lower risk for contamination⁵. Echo-detected cardiac abnormalities are frequent in individuals with COVID-19. In a series involving > 1200 patients, 667 (55%) had abnormal echo results, with left (LV) and right ventricular (RV) abnormalities reported in 39% and 33%, respectively, and evidence of new myocardial infarction in 3%⁶. In addition, markers of RV dysfunction are associated with biomarkers of worse prognosis, such as troponin and D-dimer, and have been proposed as independent predictors of all-cause mortality^{7,8}. Echo screening for acute heart failure has been proposed for critically ill COVID-19 patients in international position statements⁹.

The mechanisms underlying these findings, however, are still under investigation. It is known that COVID-19 affects the cardiovascular system through different pathways, including direct myocardial injury due to viral invasion, systemic inflammatory response, and excessive cytokine release, resulting in multiple organ injury, plaque rupture, and thrombosis, and increased cardiometabolic demand¹⁰⁻¹². Acute cardiac disease occurs in 8% to 20% of all COVID-19 patients¹⁰⁻¹³.

Thus, prospective systematic studies investigating the impact of routine echo assessments are of the utmost importance in the context of the COVID-19 pandemic. In this study, we aimed to assess the prognostic value of several echocardiographic variables, evaluated using bedside echo, in patients with COVID-19 in Brazil who fulfilled the criteria for hospitalization.

METHODS

The PROVAR+ program has been conducted since 2017 in the state of Minas Gerais, southeastern Brazil, under the auspices of the *Universidade Federal de Minas Gerais* and the Telehealth Network of Minas Gerais¹⁴, in collaboration with the Children's National Health System, Washington, DC, USA, and the Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA. The program uses portable and ultra-portable echo devices for imaging acquisition and remote interpretation by telemedicine in different settings. The study protocol conformed to the ethics guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, and ethics approval was obtained from the Institutional Review Boards of *Universidade Federal de Minas Gerais* and *Hospital Eduardo de Menezes*. Data analytic methods and study materials will be made available to other researchers for purposes of reproducing the results or replicating the protocol from the corresponding author upon reasonable request.

In this study, consecutive patients hospitalized in two reference hospitals (*Hospital Eduardo de Menezes, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais*, Belo Horizonte, MG, Brazil and *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais*, Belo Horizonte, MG, Brazil) with confirmed COVID-19 (positive real-time polymerase chain reaction [RT-PCR] for SARS-CoV-2) and

a clinical spectrum of moderate and severe clinical presentations according to the Berlin definition¹⁵, as defined by the medical staff, underwent a standardized and detailed clinical questionnaire and laboratory evaluation, including complete blood count, serology for COVID-19 (immunoenzymatic assay, immunoglobulin [Ig] M and IgG), and biochemistry (including liver and renal function tests, and inflammatory markers), analysed in central laboratories. All patients underwent bedside echocardiography (Vivid IQ and Vivid Q, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), with acquisition of standard parasternal and apical views by experienced cardiologists (SP, MCN, LMR) with local support from the study staff (nurses, physical therapists, medical students) for further remote consensus interpretation (MMB, MCN). Examinations were performed at the earliest convenience following admission, considering clinical and technical issues to acquire interpretable images and medical priorities defined by the intensive care staff.

Echocardiographic images were uploaded to a dedicated reading system (EchoPAC®, GE Healthcare) and reviewed by two expert cardiologists (MN and MMB), and discrepancies were consensually solved. The comprehensive echocardiographic protocol focused on LV and RV morphology and function, mitral, aortic and tricuspid valves, pulmonary artery pressure and morphology, segmental wall motion abnormalities, and pericardial effusion¹⁴. Echocardiographic measurements were performed offline, according to the recommendations of the American Society of Echocardiography¹⁶⁻¹⁸. Global RV function was quantitatively assessed using fractional area change, peak systolic velocity at the tricuspid annulus using tissue Doppler imaging, and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) at the RV free wall, obtained using two-dimensional (2D) guided M-mode recordings. Systolic pulmonary artery pressure was measured using the tricuspid regurgitant velocity. Diastolic function was assessed using pulsed-wave Doppler examination of mitral inflow and tissue Doppler imaging. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using the modified Simpson method or, in cases with poor images, by linear dimensions with 2D-guided measurements¹⁶⁻¹⁸. Objective and subjective observations were also reported. Preliminary reports were promptly made available to the hospital for clinical care. The main COVID-19 unit (*Eduardo de Menezes*), a public hospital operated by the State Board of Health, has very limited access to imaging and relies largely on echo screening for medical decisions, while the *Hospital das Clínicas* is a quaternary university hospital with local computed tomography and magnetic resonance imaging availability.

All data were entered into a RedCap database¹⁹. Statistical analysis was performed using SPSS version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) for Mac OSX (Apple Inc, Cupertino, CA, USA). Considering preliminary studies that suggested that approximately 20% of the population infected with SARS-CoV-2 present some degree of RV involvement, a 95% power and alpha error of 5%, a minimum sample of 143 patients was calculated. Considering losses and data completeness issues, consecutive eligible patients admitted over a two-month period (July and August 2020) were included during the first peak of the pandemic in Belo Horizonte, Brazil. The primary outcome was all-cause in-hospital mortality. Data are presented for all patients with RT-PCR-confirmed

COVID-19. Categorical variables, expressed as number and percentage, were compared between groups (patients who recovered versus [vs.] those who died in the index hospitalization) using Fisher's exact test, whereas continuous data, expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range [IQR] i.e., 25%–75%), were compared using the Student's unpaired *t*-test or the Mann-Whitney U test, as appropriate. The association between demographic variables (age and sex), clinical comorbidities, and echocardiographic variables (**Table 1**) and the primary outcome was assessed using univariate logistic regression analysis. Factors significant at $p < 0.10$ were entered into the multivariable adjusted logistic models. Significant continuous variables in the final model were dichotomized, with optimal cut-offs defined from receiver

operating characteristic (ROC) curves, and a new simplified model was adjusted. Differences with a two-tailed $p \leq 0.05$ were considered to be statistically significant.

RESULTS

A total of 163 patients (96 [59%] male; mean age 64 ± 16 years) were consecutively enrolled, of whom 107 (66%) had severe COVID-19 with admission to intensive care during the index hospitalization. The median time from symptom onset to admission was 7 days (range 4.0–9.0) days. Demographic, clinical, and echocardiographic characteristics of the study sample are summarized in **Table 1**. During hospitalization, 56 patients died, corresponding to an overall mortality rate of 34%.

TABLE 1: Demographic, clinical and echocardiographic characteristics of patients who survived and died during the index hospitalization.

Variable:	Survivors (N=107)	Hospital death (N=56)	P-value:
Demographics and risk factors:			
Age (median, (IQR))	62.0 (52.2 – 71.5)	68.2 (61.8 – 78.8)	0.010*
Sex (male, N (%)):	63 (58.9)	33 (58.9)	0.402
Any clinical comorbidities (N, %)	93 (86.9)	51 (91.1)	0.608
Hypertension (N, %):	75 (70.1)	40 (71.4)	1.000
Diabetes (N, %):	36 (33.6)	25 (44.6)	0.217
Heart failure (N, %):	15 (14.1)	7 (12.5)	0.812
Obesity (N, %):	13 (12.1)	5 (8.9)	0.786
Asthma (N, %):	5 (4.7)	4 (7.1)	0.721
Smoking (N, %):	26 (24.3)	13 (23.2)	1.000
COVID-19 symptoms at admission:			
Symptom onset to admission (days, median (IQR))	7.0 (4.0 – 9.0)	7.0 (5.0 – 11.0)	0.432
Fever at admission (>37.8 °C) (N, %):	65 (60.7)	34 (60.7)	0.739
Cough (N, %):	80 (74.8)	42 (75.0)	1.000
Dyspnea (N, %):	80 (74.7)	52 (92.9)	0.006*
Diarrhea (N, %):	19 (17.8)	4 (7.1)	0.096
Headache (N, %)	14 (13.1)	3 (5.4)	0.269
Abdominal pain (N, %):	5 (4.7)	3 (5.4)	1.000
Anosmia (N, %):	17 (15.9)	3 (5.4)	0.121
Taste loss (N, %):	18 (16.8)	2 (3.6)	0.036*
Respiratory support and vasopressors:			
Noninvasive ventilation (N, %)	14 (13.1)	10 (17.9)	0.486
Mechanical ventilation (N, %)	28 (26.2)	53 (94.6)	<0.001*
Days in mechanical ventilation (median, (IQR))	13.0 (6.0 – 23.0)	10.0 (7.0 – 16.0)	0.525
Tracheostomy (N, %)	10 (9.3)	15 (26.8)	0.618
Use of vasopressors (N, %)	21 (19.6)	51 (91.1)	<0.001*
Echo variables:			
Admission to echo (days, median (IQR))	6.0 (3.0 – 9.0)	7.0 (3 – 12)	0.200
LVEF (%)	65.0 (61.0 – 70.0)	61.0 (46.0 – 66.0)	<0.001*
LV diastolic diameter (mm, median (IQR))	45.0 (43.0 – 49.0)	45.0 (40.0 – 49.0)	0.212
LV systolic diameter (mm, median (IQR))	29.0 (26.0 – 32.0)	32 (28.0 – 36.0)	0.008*
RV dysfunction (any) (N, %)	11 (10.3)	21 (37.5)	<0.001*
LA diameter (mm) (mean \pm SD)	37.9 \pm 4.7	36.3 \pm 6.1	0.084
RV fractional area change (%) (mean \pm SD)	39.8 \pm 10.0	35.6 \pm 11.4	0.046*
TAPSE (mm, median (IQR))	20.0 (18.0 – 23.0)	16.0 (14.0 – 19.0)	<0.001*
RV basal dimension (mm, median (IQR))	34.0 (31.0 – 38.0)	38.0 (36.0 – 43.0)	<0.001*
Septal E/E' (median (IQR))	9.3 (8.0 – 11.8)	10.3 (9.2 – 13.0)	0.079
Tricuspid velocity (m/s) (mean \pm SD)	2.8 \pm 0.4	3.0 \pm 0.4	0.188
Mitral regurgitation (moderate/severe) (N, %):	12 (11.2)	1 (1.8)	0.007*
LV wall-motion abnormalities (N, %):	7 (6.5)	6 (10.7)	0.369
Pericardial effusion (N, %):	15 (14.0)	10 (17.8)	0.493

Abbreviations: LA: left atrium; LV: left ventricle; LVEF: left ventricular ejection fraction; OR: odds-ratio; RV: right ventricle; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. * $p < 0.05$.

Clinical comorbidities were present in 144 (88%) patients, with hypertension in 115 (71%), diabetes in 61 (37%) and heart failure in 22 (14%), and were similar among those who died and survived in the index hospitalization. However, patients who recovered were significantly younger (**Table 1**). The most frequently reported symptoms at admission were dyspnea ($n = 132$ [81%]), cough ($n = 122$ [75%]), and fever ($n = 99$ [61%]). Dyspnea was more frequently reported by patients who died and, conversely, taste loss was more prevalent among those with favorable outcomes (**Table 1**).

The clinical course of patients who died was also less favorable, with a higher proportion of individuals requiring intubation and mechanical ventilation (94.6% versus [vs.] 26.2%, respectively; $p < 0.001$) and administration of vasopressors (91.1% vs. 19.6%; $p < 0.001$) (**Table 1**). In addition, this group had a higher burden of abnormalities in bedside echo, especially those associated with LV and RV function and dimensions. Moderate and severe mitral regurgitation, however, was more prevalent among survivors (**Table 1**). Pulmonary artery thrombosis was directly diagnosed in one case, with a mobile thrombus in the pulmonary artery (**Figure 1**).

On univariate analysis, echocardiographic RV and LV function variables were significantly associated with death: LVEF (odds ratio [OR] 0.94 [95% confidence interval [CI] 0.92–0.98]; RV fractional area change (OR 0.96 [95% CI 0.93–0.99]); TAPSE (OR 0.83 [95% CI 0.74–0.93]) and any degree of RV dysfunction (OR 5.33 [95% CI 2.33–12.21]); as well as age (hazard ratio [HR] 1.03 [95% CI 1.01–1.05]), dyspnea at presentation (OR 4.39 [95% CI 1.45–13.29]), and taste loss (OR 0.21 [95% CI 0.05–0.97]) (**Table 2**). On multivariate analysis, the final model demonstrated good overall discrimination,

with a C-statistic of 0.78 (95% CI 0.68–0.88) (**Figure 2A**). After adjustment for clinical and demographic variables, independent predictors of mortality included age (OR 1.05 [95% CI 1.01–1.10; $p = 0.023$]), LVEF (OR 0.95 [95% CI 0.91–0.99]; $p = 0.048$) and TAPSE (OR 0.76 [95% CI 0.63–0.91]; $p = 0.005$) (**Table 2**). From the ROC curves, the optimal cut-offs and adjusted ORs for the significant variables included: age ≥ 63 years (OR 5.53 [95% CI 1.52–20.17]), LVEF $< 64\%$ (OR 7.37 [95% CI 2.10–25.94]) and TAPSE < 18.5 mm (OR 9.43 [95% CI 2.57–35.03]); the final simplified prediction model yielded a C-statistic of 0.83 (95% CI 0.75–0.91) (**Figure 2B**).

DISCUSSION

Our data, obtained from a sample of inpatients with moderate and severe COVID-19 in Brazil, suggest that echocardiographic assessment performed at the bedside may be useful as a prognostic tool to improve early outcome prediction during the pandemic. Markers of RV dysfunction, combined with LVEF, may be used to predict mortality in addition to known clinical predictors. Being practical and easily applicable, comprehensive bedside echo may improve the access to early cardiac imaging, especially in resource-limited institutions.

Since the onset of the COVID-19 pandemic, and the high mortality observed in the elderly and in patients with significant clinical comorbidities^{20,21}, efforts have been made to define independent predictors of adverse and fatal outcomes, as well as to refine prediction models. Published data indicate that patients with preexisting CVD are at highest risk for complications²⁰, and resemble findings from previous epidemics, such as the

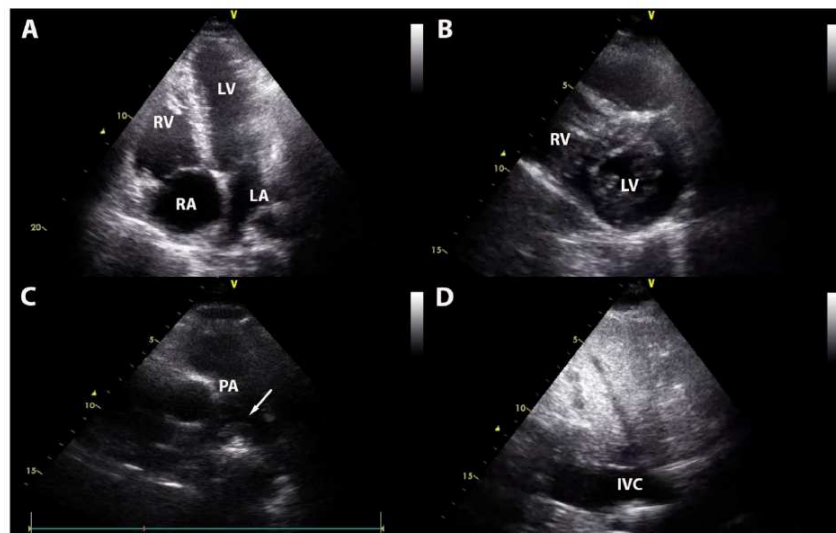


FIGURE 1: Echocardiographic images of a young (42 years-old) male patient who evolved with severe COVID-19, showing RV enlargement (**A**) with a D-shaped LV (**B**), a proximal mobile thrombus in the main pulmonary artery (**C**) and a dilated IVC (**D**). This patient died during the index hospitalization. IVC: inferior vena cava; LA: left atrium; LV: left ventricle; PA: pulmonary artery; RA: right atrium; RV: right ventricle.

TABLE 2: Univariable and multivariable analysis of demographic, clinical and echocardiographic variables associated with in-hospital mortality.

Univariable analysis:			
Variable	OR:	95% CI:	P-value:
Demographics and risk factors:			
Age (each 1 year):	1.03	1.01 – 1.05	0.013*
Sex (male):	1.41	0.72 – 2.75	0.312
Hypertension:	0.98	0.41 – 2.28	0.926
Diabetes:	1.58	0.79 – 3.17	0.194
Heart failure:	0.85	0.32 – 2.24	0.737
Obesity:	0.73	0.24 – 2.24	0.587
Asthma:	1.50	0.38 – 5.85	0.561
Smoking:	0.94	0.44 – 2.02	0.877
COVID-19 symptoms at admission:			
Fever:	0.89	0.46 – 1.72	0.732
Cough:	1.09	0.51 – 2.33	0.823
Dyspnea:	4.39	1.45 – 13.29	0.009*
Diarrhea:	0.80	0.11 – 1.13	0.080
Abdominal pain:	1.16	0.27 – 5.07	0.840
Anosmia:	0.35	0.10 – 1.28	0.112
Taste loss:	0.21	0.05 – 0.97	0.045*
Echo variables:			
LVEF (%)	0.94	0.92 – 0.98	<0.001*
RV dysfunction (any)	5.33	2.33 – 12.21	<0.001*
LA diameter (mm)	0.94	0.88 – 1.00	0.062
RV fractional area change (%)	0.96	0.93 – 0.99	0.049*
TAPSE (mm)	0.83	0.74 – 0.93	0.001*
RV basal dimension (mm)	1.10	1.03 – 1.18	0.004*
Septal E/E'	1.07	0.97 – 1.17	0.202
Tricuspid velocity (m/s)	2.60	0.68 – 9.92	0.161
Multivariable analysis†:			
Age (each 1 year):	1.05	1.01 – 1.10	0.023*
LVEF (%):	0.96	0.91 – 0.99	0.048*
TAPSE (mm)	0.76	0.63 – 0.91	0.005*

Abbreviations: LA: left atrium; LVEF: left ventricular ejection fraction; OR: odds-ratio; RV: right ventricle; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. *p<0.05. † Multivariable analysis adjusted for sex, hypertension, diabetes, heart failure, asthma, obesity, fever, cough.

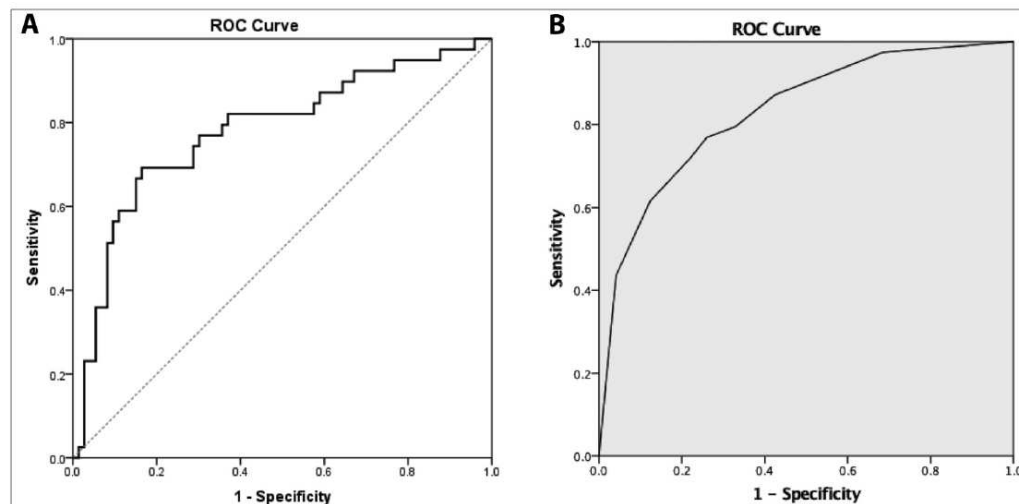


FIGURE 2: A: Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of the model including the significant variables in the multivariate logistic model to predict in-hospital mortality for patients with COVID-19; C-statistic = 0.78 (95% CI 0.68 – 0.88). B: ROC curve of the simplified model with dichotomized predictors of in-hospital mortality (age ≥63 years, LVEF <64% and TAPSE <18.5 mm); C-statistic = 0.83 (95% CI 0.75 – 0.91).

SARS-CoV and Middle Eastern Respiratory Syndrome coronavirus outbreaks, in which the association between pre-existing CVD and disease-induced myocardial injury with worse outcomes was observed²². Thus, there appears to be a superposition of mechanisms directly linked to viral infection (e.g., cardiomyopathy induced by coronaviruses in animal models²³), the stress of infection, and a prothrombotic state, potentially inducing rapid decompensation in patients with heart failure or coronary artery disease²⁴. In this sense, our data reinforce these assumptions, highlighting the impact of ventricular impairment, especially the RV.

Our sample consisted of moderate and severe cases requiring hospital admission and medical care (66% intensive care); as such, these patients are a platform to look deeper into different aspects of the disease. Regardless of whether COVID-19 exacerbates preexisting CVD or causes new structural/functional abnormalities²⁴, early detection of such conditions may be valuable for patient management. Several symptoms of COVID-19, such as chest pain and marked dyspnea, overlap with those of acute CVD^{25,26}, and observational data suggest that electrocardiographic abnormalities and elevated biomarkers of cardiac injury are also prevalent, especially in severely ill individuals^{20,24,27}. This, along with the high cardiovascular risk profile of hospitalized individuals, as evidenced in our sample, may trigger requests for echo in a large majority of patients. In institutions with limited imaging capabilities, such as one of our COVID-19 centers, this indication is even more frequent in the absence of a more advanced propaedeutic. Considering this, incorporation of echo in the management of COVID-19 patients who require hospital admission—regardless of underlying cardiac disease—into prognostic models is crucial.

On the other hand, despite the growing body of evidence supporting the utility of echo in COVID-19, ideal imaging protocols need to be evaluated considering the shortage of personal protective equipment and the exposure of personnel. Considering the high-risk setting, especially in the intensive care environment, we opted to apply a fast-track comprehensive protocol. Although simplified to optimize screening time, it enabled a more accurate cardiac assessment compared with those proposed in recently published studies^{8,28}. Thus, functional portable machines—and selected handheld devices—can be used²⁹ to improve availability and reduce costs. Beyond limiting the exposure time of screeners, non-experts (i.e., clinical personnel already in contact with COVID-19 patients) may be trained to perform imaging acquisition, and telemedicine may enable remote interpretation. Similar equipment and strategies may be applied to point-of-care lung ultrasound (POCUS)³⁰. Task shifting, however, requires a learning curve, and the echo variables of interest must be carefully evaluated in this case.

Our key findings, suggesting RV dysfunction as a predictor of death, align with preliminary data from China and the United Kingdom (UK)^{8,31}; however, those studies reported relative LV sparing, in contrast to our observations. Regarding the choice of parameters for RV assessment, Li and Cols successfully demonstrated RV free-wall strain to be a more accurate predictor of unfavorable outcomes compared with other traditional variables³¹. This choice, however, conflicts with recommendations for simple and easily applicable level-1 protocols during the pandemic^{32,33}.

For this reason, we opted to systematically evaluate more practical and reproducible measures, as proposed by Moody and Argulian in the UK and the United States and supported by recent position statements^{7,8}. As such, the RV variable independently associated with unfavorable outcomes in the present study was TAPSE, which has been previously correlated with acute-phase biomarkers such as troponins and D-dimer⁸. Moreover, RV dysfunction appears to independently predict death in COVID-19 patients, even after adjustment for D-dimer values³⁴, with more recent data reinforcing its association with high-sensitivity troponin, one of the strongest predictors of in-hospital mortality³⁵. The mechanisms behind this finding, however, remain controversial because RV dysfunction/enlargement may result from pulmonary vascular involvement and respiratory support.

In a European study performed in hospital settings, pulmonary hypertension, but not RV dysfunction, was associated with the composite outcome of death and/or indication for intensive care³⁶. The study population, however, exhibited much less severe presentations, with 4% requiring intubation and < 10% mortality, compared to > 66% intensive care admissions and 34% mortality in our sample³⁶. Risk factors were also less prevalent. Thus, we hypothesize that infectious and inflammatory mechanisms presumably triggering RV impairment⁸ are more intensive, and baseline cardiac disease is more prevalent. In our study, the absence of elevated tricuspid velocity suggests mechanisms other than pulmonary hypertension to explain RV dysfunction. In fact, RV function is determined by intrinsic RV contractility and ventricular preload/afterload. Therefore, its dysfunction in the setting of COVID-19 is likely related to several mechanisms aside from elevated pulmonary artery pressure.

In addition, pulmonary pressure is multifactorial, with marked variations in response to hypoxemia-related vasoconstriction, increased positive end-expiratory pressure (PEEP), and other ventilator parameters³⁷ being more prone to bias in prediction models. Although pulmonary thrombosis resulting from hypercoagulation has been described in COVID-19³⁶, chest computed tomography and lung scintigraphy were not routinely performed in our patients, and proximal thrombus was observed in only one case (**Figure 1**).

Regarding LV involvement observed in our study, it has been previously reported in other viral infections with intense systemic manifestations, such as Dengue³⁸, Zika³⁹, Chikungunya⁴⁰, and yellow fever⁴¹, which are often associated with impaired systolic function. As with RV involvement, it remains unclear whether this results from direct viral infection or replication leading to cytokine dysregulation⁴²—mechanisms involved in severe COVID-19⁴²—or is derived from hemodynamic instability and shock decompensating underlying disease. Pathological evidence of myocarditis has also been reported⁴³. As expected, a much higher proportion of patients with unfavorable outcomes in our study (the subset with lower LVEF) required hemodynamic support with vasopressors (**Table 1**). For both LVEF and TAPSE, the conservative cut-offs in our final dichotomous prediction model were presumably associated with the hyperdynamic state of patients with moderate and severe COVID-19, resulting in tachycardia and high output.

In our sample, traditional cardiovascular risk factors for poor outcomes in epidemiological studies^{4,21} were not associated with mortality and were evenly distributed between survivors and those who died (Table 1). This may be due to our patient selection, consisting only of individuals requiring hospitalization with at least moderate symptoms, which may hinder the risk profile gradient between groups. For this reason, our model may not be generalizable to populations of mildly symptomatic patients. However, it is noteworthy that echo parameters remained as predictors even after adjusting for clinical variables. Finally, in addition to investigating predictive parameters, our program, with a fast-track imaging routine, improved access to healthcare because we prioritized screening for those who required immediate echo information, as indicated by the medical staff, which potentially facilitated lifesaving interventions in the short term. However, further studies examining the outcomes are warranted. With refinement of the model, this experience from a Latin American country can be replicated in other under-sourced regions.

LIMITATIONS

Our study had several limitations. First, due to logistics at each hospital and the severity of cases, echos were performed at the earliest convenience following admission, and not at a standardized time point after severe symptoms presented. For this reason, the results may reflect different stages of systemic inflammation and cardiac involvement. Second, no serial examinations were performed, precluding definitive conclusions regarding the longitudinal progression/regression of cardiac abnormalities in the course of COVID-19, and the study time was fixed (period of hospitalization). Thus, the cross-sectional nature of the data limits more definitive conclusions regarding prognosis. Third, we opted to include patients with different degrees of oxygen supply and hemodynamic support, including those undergoing mechanical ventilation and/or vasopressor therapy at enrollment. Thus, hemodynamic responses to variable pulmonary pressures, including high PEEP and different patterns of systemic and pulmonary vascular resistance, may impact echo variables. Finally, because severely ill patients – who were sometimes transferred from pre-hospital emergency units – were included, clinical data were prone to imprecision, being frequently informed by relatives or companions. Data collection was pragmatic and, as a result, variables, such as Chagas disease, an endemic infectious condition in Brazil that may affect right heart chambers, were not systematically collected. However, our data, from a pioneer analysis involving a Latin American sample, reflects the real-life approach to patients with moderate to severe COVID-19, and the clinical variability may reflect the heterogeneity observed in the management of such cases. Our model suggests that, even with the aforementioned heterogeneity, bedside focused echo was an useful tool for risk stratification, with predictive value in addition to clinical presentation.

CONCLUSION

Markers of RV and LV dysfunction evaluated using focused bedside echo were independently associated with all-cause mortality in hospitalized COVID-19 patients after adjustment for clinical variables. Further studies using longitudinal data to confirm these findings are warranted. Echocardiographic assessment of ventricular

function can be potentially helpful for clinical risk stratification early following admission of patients with COVID-19, being a simple and widely available tool during the pandemic, especially in resource-limited settings.

Availability of data and material

Data analytic methods and study materials will be made available to other researchers for purposes of reproducing the results or replicating the protocol from the corresponding author upon reasonable request.

Ethics approval

The study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, and ethics approval was obtained from the Institutional Review Boards of *Universidade Federal de Minas Gerais and Hospital Eduardo de Menezes*.

Consent to participate

All included patients provided informed consent before enrollment.

Consent to publish

The corresponding author assures readers that all authors actively participated in this study. All of them have read and approved the manuscript submitted for publication, which reports unpublished work that is not under consideration elsewhere.

AUTHORS' CONTRIBUTION

BRN, CS, AZB, MCPN, ALPR: conception and design of the research; SLGP, KKBO, JF, MMB, CLF, FVBM, LAMR, REA, LPAS, RILR, RMO: acquisition of data; SLGP, BRN, MCPN, CS, AZB: analysis and interpretation of data; BRN, MCPN: statistical analysis; AZB, CS, BRN: obtaining financing; BRN, SLGP: writing of the manuscript; All authors: critical revision of the manuscript for intellectual content; BRN, AZB, ALPR, CS: authors responsible for the overall content as guarantors.

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

FINANCIAL SUPPORT

The PROVAR+ study is funded Edwards Lifesciences Foundation®, US, with complementary funding by FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, grant Seleção SEDE/FAPEMIG, APQ-000627-20). Echocardiography equipment is provided by General Electric Healthcare®. The Telehealth Network of Minas Gerais was funded by the State Government of Minas Gerais, by its Health Department (Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais) and FAPEMIG (Fundação

de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais), and by the Brazilian Government, including the Health Ministry and the Science and Technology Ministry and its research and innovation agencies, CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos). Dr. Ribeiro was supported in part by CNPq (310679/2016-8 and 465518/2014-1), by FAPEMIG (PPM-00428-17 and RED-00081-16) and CAPES (88887.507149/2020-00). Dr. Nascimento was supported in part by CNPq (Bolsa de produtividade em pesquisa, 312382/2019-7) and by FAPEMIG, grant APQ-000627-20. Medical students received scholarships from the National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS, project: 465518/2014-1).

ORCID

Sander Luiz Gomes Pimentel: 0000-0001-6597-8323
 Bruno Ramos Nascimento: 0000-0002-5586-774X
 Juliane Franco: 0000-0002-1621-3268
 Kaciane Krauss Bruno Oliveira: 0000-0002-2620-6627
 Clara Leal Fraga: 0000-0002-9699-5123
 Frederico Vargas Botinha Macedo: 0000-0002-7408-4935
 Leonardo Arruda de Moraes Raso: 0000-0002-5488-7124
 Renata Eliane de Ávila: 0000-0003-0825-8375
 Luiza Pereira Afonso Santos: 0000-0002-7418-1903
 Rodrigo Tavares Lanna Rocha: 0000-0001-8451-8242
 Renan Mello Oliveira: 0000-0002-7586-0799
 Márcia Melo Barbosa: 0000-0001-9663-2966
 Craig Sable: 0000-0002-6798-2737
 Antonio Luiz Pinho Ribeiro: 0000-0002-2740-0042
 Andrea Zawacki Beaton: 0000-0002-4963-355X
 Maria Carmo Pereira Nunes: 0000-0001-8801-1828

REFERENCES

1. Worldometer. Worldometer - coronavirus. COVID-19 Coronavirus Pandemic. 2020;2020.
2. Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes M, Malta DC, Oliveira GMM, et al. Excess of cardiovascular deaths during the covid-19 pandemic in brazilian capital cities. *Heart*. 2020;106(24):1898-905.
3. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with covid-19 in europe: Initial report of the international risc-19-icu prospective observational cohort. *E Clinical Medicine*. 2020(25):100449.
4. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with covid-19: A systematic review. *PLoS one*. 2020;15(11):e0241955.
5. Capotosto L, Nguyen BL, Ciardi MR, Mastroianni C, Vitarelli A. Heart, covid-19, and echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37(9):1454-64.
6. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with covid-19. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2020(21):949-958.
7. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with covid-19 infection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020(13):2459-2461.
8. Moody WE, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, Gul U, Khan-Kheil AM, Horne S, et al. Impact of right ventricular dysfunction on mortality in patients hospitalized with covid-19 according to race. *CJC Open*. 2020.
9. Lal S, Hayward CS, De Pasquale C, Kaye D, Javorsky G, Bergin P, et al. Covid-19 and acute heart failure: Screening the critically ill - a position statement of the cardiac society of australia and new zealand (csanz). *Heart, Lung & Circulation*. 2020;29:e94-e98.
10. Bansal M. Cardiovascular disease and covid-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020(14):247-250.
11. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on covid-19 in china. *Clinical Research in Cardiology: official Journal of the German Cardiac Society*. 2020(109):531-538.
12. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with covid-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020.
13. Szekeley Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of cardiac manifestations in covid-19: A systematic echocardiographic study. *Circulation*. 2020(142):342-353.
14. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MCP, Tompsett AR, Oliveira KKB, Diamantino AC, et al. Integration of echocardiographic screening by non-physicians with remote reading in primary care. *Heart*. 2019;105(4):283-290.
15. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *JAMA*. 2012(307):2526-2533.
16. American society of echocardiography. ASE Guidelines. 2018.
17. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the american society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2017(30):303-371.
18. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the american society of echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2019(32):1-64.
19. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (redcap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009(42):377-381.
20. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with covid-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020(5):802-810.
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020(395):1054-1062.
22. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA, 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017(11):372-393.

23. Alexander LK, Small JD, Edwards S, Baric RS. An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection. *J Infect Dis.* 1992(166):978-985.
24. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with covid-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020(31):1003-1008.
25. Tahir F, Bin Arif T, Ahmed J, Malik F, Khalid M. Cardiac manifestations of coronavirus disease 2019 (covid-19): A comprehensive review. *Cureus.* 2020(12):e8021.
26. Basu-Ray I, Almaddah N, Adebayo A, Soos MP. Cardiac manifestations of coronavirus. *Statpearls.* Treasure Island (FL); 2020.
27. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrief T, Singh M, et al. Electrocardiographic manifestations of covid-19. *Am J Emerg Med.* 2020(41):96-103.
28. Rodriguez-Santamarta M, Minguito-Carazo C, Echarte-Morales JC, Del Castillo-Garcia S, Valdivia-Ruiz J, Fernandez-Vazquez F. Echocardiographic findings in critical patients with covid-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020(73):861-863.
29. Jenkins S, Garg P. Prime time for handheld echocardiography in covid-19 pandemic. *Clin Med (Lond).* 2020(20):e132.
30. Picard MH, Weiner RB. Echocardiography in the time of covid-19. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography.* 2020(33):674-675.
31. Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with covid-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020(13):2287-2299.
32. Jozsa C, Ussen B, Monteiro R, Bingcang R, Lloyd G, Bhattacharyya S. Impact of focused echocardiography on scan time and diagnostic quality in patients with covid-19. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography.* 2020(33):1415-1416.
33. Ward RP, Lee L, Ward TJ, Lang RM. Utilization and appropriateness of transthoracic echocardiography in response to the covid-19 pandemic. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography.* 2020(33):690-691.
34. Gonzalez-Fernandez O, Ponz de Antonio I, Rosillo Rodriguez SO, Ruiz Cantador J, Figueira Iglesias JC, Lopez-Sendon Hentschel JL. D-dimer and right ventricular abnormalities as prognostic factors in critically ill covid-19 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73(11):966-968.
35. Goudot G, Chocron R, Augy JL, Gendron N, Khider L, Debuc B, et al. Predictive factor for covid-19 worsening: Insights for high-sensitivity troponin and d-dimer and correlation with right ventricular afterload. *Front Med (Lausanne).* 2020(7):586307.
36. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanes V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with covid-19. *Heart.* 2020(106):1324-1331.
37. Garcia-Cruz E, Manzur-Sandoval D, Rascon-Sabido R, Gopar-Nieto R, Barajas-Campos RL, Jordan-Rios A, et al. Critical care ultrasonography during covid-19 pandemic: The oracle protocol. *Echocardiography.* 2020(37):1353-1361.
38. Nagaratnam N, Siripala K, de Silva N. Arbovirus (dengue type) as a cause of acute myocarditis and pericarditis. *British Heart Journal.* 1973(35):204-206.
39. Minhas AM, Nayab A, Iyer S, Narmeen M, Fatima K, Khan MS, et al. Association of zika virus with myocarditis, heart failure, and arrhythmias: A literature review. *Cureus.* 2017(9):e1399.
40. Alvarez MF, Bolivar-Mejia A, Rodriguez-Morales AJ, Ramirez-Vallejo E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic chikungunya virus infection: A systematic review. *F1000Res.* 2017(6):390.
41. Paixao GMM, Nunes MCP, Beato B, Sable C, Beaton AZ, Oliveira KKB, et al. Cardiac involvement by yellow fever (from the provir+ study). *Am J Cardiol.* 2019(123):833-838.
42. Silva ML, Espirito-Santo LR, Martins MA, Silveira-Lemos D, Peruhype-Magalhaes V, Caminha RC, et al. Clinical and immunological insights on severe, adverse neurotropic and viscerotropic disease following 17d yellow fever vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(1):118-26.
43. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing covid-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463-71.

