

Gisele Mendes Brito

**SPORT COVID-19 – Um estudo sobre a COVID-19 em atletas: incidência,
sintomas agudos e persistentes e a importância do teste cardiopulmonar**

São Paulo

2024

Gisele Mendes Brito

SPORT COVID-19 – Um estudo sobre a COVID-19 em atletas: incidência,
sintomas agudos e persistentes e a importância do teste cardiopulmonar

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Prof. Bruno Gualano

(Versão corrigida. Resolução CoPGr n° 6018, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Brito, Gisele Mendes
SPORT COVID-19 - Um estudo sobre a COVID-19 em
atletas : incidência, sintomas agudos e
persistentes e a importância do teste cardiopulmonar
/ Gisele Mendes Brito. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientador: Bruno Gualano.

Descritores: 1.COVID-19 2.Síndrome pós-COVID-19
aguda 3.Esportes 4.Teste de esforço 5.Desempenho
atlético 6.Medicina esportiva

USP/FM/DBD-420/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Dedico esta teste àquelas pessoas que sempre incentivaram todo e qualquer passo na minha vida, principalmente neste, de vida acadêmica. Vocês investiram tempo, dinheiro e energia nessa jornada, acreditando ser um caminho promissor. Mamãe e titio, esta tese tem o dedo e a alma de vocês.

Agradeço imensamente ao meu marido Eduardo, que me deu suporte a mais esse desafio depois de 3 longas residências médicas, que compreendeu a realização que tenho ao evoluir do ponto de vista intelectual.

Acredito que ninguém trabalha sozinho. Cada pessoa que esteve ao meu lado na trajetória da construção desta tese tem minha gratidão. Agradeço ao meu orientador, Bruno, que tem o dom da pesquisa, da escrita, da oratória, do trato interpessoal e por quem tenho grande admiração. Agradecimento especial à Ana Lúcia, grande mentora nos últimos anos e que me trouxe para este grupo de pesquisa tão especial. À toda equipe do laboratório, que se dedicou com toda a intensidade junto a mim neste projeto sendo verdadeiros parceiros.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| RESUMO | 6 |
| ABSTRACT | 9 |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 2 OBJETIVOS | 17 |
| 3 MÉTODOS..... | 18 |
| 4 RESULTADOS..... | 27 |
| 5 DISCUSSÃO | 56 |
| 6 CONCLUSÕES | 67 |
| 7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS..... | 69 |
| 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 73 |

RESUMO

Brito, GM. *SPORT COVID-19 – Um estudo sobre a COVID-19 em atletas: incidência, sintomas agudos e persistentes e a importância do teste cardiopulmonar*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: O cenário da pandemia pela COVID-19 foi devastador, não só em termos de saúde pública, mas também no meio esportivo. Competições e treinamentos foram interrompidos. A segurança e a performance dos atletas, considerados saudáveis até então, foi colocada em dúvida. Além da sintomatologia aguda, foi identificada a presença de sintomas persistentes, que poderiam afetar o alto rendimento. A miocardite, uma das principais causas de morte súbita nesta população, passou a ser aventada como potencial risco em decorrência da infecção pelo Sars-Cov-2. Por fim, a forma de fazer a investigação nesta população passou a ter mais um desafio.

Métodos: Foi criada uma coalizão, determinada como SPORT COVID-19, que teve o intuito de estudar amplamente a população de atletas no que diz respeito desde a contaminação pelo Sars-Cov-2 até o retorno do atleta ao esporte. Foram realizados 3 estudos consecutivos. O estudo 1 foi uma coorte com os atletas e funcionários do futebol do estado de São Paulo, que determinou a taxa de ataque da COVID-19 nesta população no segundo semestre de 2020. O Estudo 2 foi uma revisão sistemática da literatura, que descreveu os sintomas

agudo e pós-agudos, bem como o risco de miocardite, já levantados pela literatura até janeiro de 2022. O estudo 3 avaliou a utilidade do teste cardiopulmonar para esta população, incluindo atletas de elite e pessoas fisicamente ativas, num estudo transversal com execução de anamnese, eletrocardiograma, espirometria, coleta de troponina T e a realização de teste cardiopulmonar após a recuperação da fase aguda da COVID-19 em esportistas com e sem sintomas persistentes da doença.

Resultados: O estudo 1 revelou que, apesar de amplamente testados, os participantes de uma competição (atletas e funcionários), num contexto de pandemia sem mitigação, tiveram altas taxas de contaminação (11,7% entre os atletas e 7,2% entre os funcionários), comparável a profissionais de saúde de alto risco. O estudo 2 revelou que a população de atletas tem, em sua maioria, sintomas leves, mas que uma proporção considerável (3,8% a 17%) pode apresentar sintomas persistentes, por pelo menos 30 dias após a contaminação. Este estudo mostrou também que a suspeita de taxas miocardite aumentadas em decorrência da infecção pelo Sars-Cov-2 não pôde ser confirmada até o dado momento. O estudo 3 encontrou alterações na eficiência ventilatória e na capacidade aeróbia em esportistas que tinham sintomas persistentes. Mostrou que o teste de esforço cardiopulmonar foi útil para identificar respostas fisiológicas anormais durante e após o exercício, como a frequência cardíaca de recuperação e o pico de fluxo expiratório. Além disso, revelou que entre os atletas de elite e altamente treinados não houve diferença na proporção de anormalidades do teste de esforço cardiopulmonar quando comparados os indivíduos com e sem sintomas persistentes.

Interpretação: A população de atletas demonstrou ter altas taxas de contaminação quando exposta ao vírus, não sendo evidente o fator de treinamento como protetor para a infecção. No entanto, os sintomas agudos aparentam ser menos presentes (94% de assintomáticos e oligossintomáticos) entre eles. Os sintomas persistentes, apesar de não terem comprovado risco de vida maior, podem ser um determinante na queda de performance e no atraso ao retorno ao esporte. O teste cardiopulmonar, por sua vez, se mostrou relevante para auxiliar na detecção de alterações fisiológicas e ventilatórias, mesmo entre os atletas que não apresentaram persistência de sintomas após a recuperação da fase aguda da doença, sendo uma ferramenta em potencial para otimizar o retorno à performance.

ABSTRACT

Brito, GM. *SPORT COVID-19 – A study about COVID-19 in athletes: incidence, acute and persistent symptoms and the importance of cardiopulmonary testing*. [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: The COVID-19 pandemic scenario was devastating, not only in terms of public health, but also in the sports environment. Competitions and training were interrupted. The safety and performance of athletes, considered healthy until then, was put into question. In addition to the acute symptomatology, the presence of persistent symptoms was identified, which could affect their high yield. Myocarditis, one of the main causes of sudden death in this population, has been suggested as a potential risk due to Sars-Cov-2 infection. Finally, the way to carry out research in this population became another challenge.

Methods: A coalition was created, determined as SPORT COVID-19, which aimed to broadly study the population of athletes with regard to contamination by Sars-Cov-2 to the athlete's return to sport. Three consecutive studies were conducted. Study 1 was a cohort study of soccer athletes and employees in the state of São Paulo, which determined the COVID-19 attack rate in this population in the second half of 2020. Study 2 was a systematic review of the literature, which described the acute and post-acute symptoms, as well as the risk of myocarditis, already raised in the literature up to January 2022. Study 3 evaluated the usefulness of the cardiopulmonary testing for this population, including elite athletes and physically active people, in a cross-sectional study with anamnesis,

electrocardiogram, spirometry, troponin T collection and cardiopulmonary testing after recovery from the acute phase of COVID-19 in athletes with and without persistent symptoms of the disease.

Results: Study 1 revealed that, despite being widely tested, the participants of a competition (athletes and employees), in a context of a pandemic without mitigation, had high rates of contamination (11.7% among athletes and 7.2% among employees), comparable to high-risk healthcare professionals. Study 2 revealed that most athletes have mild symptoms, but that a considerable proportion (3.8% to 17%) may have persistent symptoms for at least 30 days after contamination. This study also showed that the suspicion of increased myocarditis rates due to SARS-Cov-2 infection could not be confirmed at this time. Study 3 found changes in ventilatory efficiency and aerobic capacity in athletes who had persistent symptoms. It showed that cardiopulmonary exercise testing was useful in identifying abnormal physiological responses during and after exercise, such as recovery heart rate and peak expiratory flow. In addition, it revealed that between elite and highly trained athletes there was no difference in the proportion of cardiopulmonary exercise test abnormalities when comparing individuals with and without persistent symptoms.

Interpretation: The athlete population has been shown to have high rates of contamination when exposed to the virus, and the training factor is not evident as protective against infection. However, acute symptoms appear to be less present (94% of asymptomatic and oligosymptomatic) among them. Persistent symptoms, although not proven to be life-threatening, can be a determinant of the drop in performance and the delay in returning to sport. The cardiopulmonary test, in turn, proved to be relevant to assist in the detection of physiological and

ventilatory changes, even among athletes who did not present persistence of symptoms after recovery from the acute phase of the disease, being a potential tool to optimize the return to performance.

1 INTRODUÇÃO

Passado o período mais crítico da pandemia por SARS-CoV-2 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), os conhecimentos a respeito da COVID-19 e as consequências por ela causadas ainda preocupam. Embora as manifestações clínicas da COVID-19 sejam prioritariamente associadas ao sistema respiratório, foram descritos danos cardiovasculares (1,2) e sintomas persistentes.

Em março de 2020, pouco após o estabelecimento das medidas de distanciamento social no estado de São Paulo, eventos esportivos foram suspensos, incluindo os campeonatos de futebol. A taxa de ataque da COVID-19 foi crescente na população do Brasil e o estado de São Paulo contribuiu significativamente com esses números, sendo responsável por cerca de 25% do total de infectados.(3) Até 31 de maio de 2020 foram registrados 514.000 casos de infecção e 29.314 óbitos pelo vírus no Brasil.

Ao redor do mundo todo, muito se discutiu sobre o retorno ao esporte e diferentes protocolos foram adotados para possibilitar a volta dos campeonatos.

Em junho de 2020 a União das Federações Europeias de Futebol (UEFA) e a Associação Nacional Americana de Baquete (NBA) anunciaram que voltariam a ter disputas a partir de julho daquele mesmo ano, com formato especial adaptado para a pandemia. Em julho de 2020 o futebol paulista também anunciou que os jogos voltariam de acordo com as medidas preconizadas pela Confederação Brasileira de Futebol (CBF). Foram adotadas as seguintes medidas: testes semanais de RT-PCR, aferição frequente de temperatura,

restrição do número de funcionários por jogos, distanciamento social, higienização de mãos e ambientes, uso de máscara fora dos jogos e dos treinos.

Moura e colaboradores(4) descreveram os protocolos utilizados por essas 3 instituições. A NBA foi a que adotou medidas mais conservadoras, no formato de bolha, além de testagens seriadas e rastreamento de sintomas. A UEFA utilizou isolamento das equipes durante a competição, mas não restringiu a um único centro como a NBA. A CBF não utilizou o formato bolha, mas utilizou o rastreamento clínico e a testagem seriada dos jogadores.

Um estudo dinamarquês(5) expôs a baixa taxa de infectividade entre os jogadores durante as partidas de futebol da liga nacional (0,53%), no entanto não expõe qual era a incidência de Sars-Cov-2 naquela população naquele período. Outro estudo, alemão,(6) apresentou baixas taxas de infectividade durante a Bundesliga em maio de 2020, também sem realizar o formato de bolha, propondo higienização adequada e rastreamento de sintomas, além de testagem seriada. No entanto, a incidência de COVID19 na população da Alemanha era muito baixa neste período.

Um estudo inglês, com equipes de Rugby(7), procurou a transmissão do vírus entre atletas que posteriormente às partidas apresentaram testes positivos e outros atletas que haviam entrado em contato com eles durante a partida. Estes atletas foram monitorados nos 14 dias subsequentes e não foi possível confirmar que a proximidade em jogos causava a contaminação do colega de time. Visto que a pandemia se tratava de um acontecimento inédito nos tempos atuais, que a literatura ainda se encontrava com muita divergência de métodos e de epidemiologia em cada região estudada, diversos formatos de prevenção à COVID-19 para possibilitar o retorno ao esporte foram adotadas.

A epidemiologia também se mostrou bastante variável em relação às complicações pós infecciosas. As complicações cardiovasculares foram uma pauta muito valorizada, uma vez que tem um potencial de gravidade elevado.

Entre as complicações cardiovasculares agudas relatadas, a miocardite ganhou destaque. Um estudo com ressonância magnética em pacientes recuperados da COVID-19 identificou alterações em 78% da amostra estudada, com presença de achados compatíveis com miocardite e pericardite(8). Um ponto importante desse estudo foi o fato de os achados não terem apresentado relação com a gravidade e o curso geral da doença, doenças pré-existentes e nem com tempo do diagnóstico da COVID-19.

Outro estudo conduzido com 26 esportistas universitários, avaliados por ressonância magnética entre 11 a 53 dias após a quarentena recomendada, também demonstrou achados preocupantes. Embora a maioria fosse assintomática, os exames revelaram alterações cardíacas sugestivas de miocardite e injúria miocárdica em 46% dos jovens (9).

Com o retorno das práticas esportivas competitivas, esses achados trouxeram preocupação à comunidade científica relacionada ao exercício e ao esporte. Atletas assintomáticos parecem ser a maioria, mas a investigação clínica minuciosa sugere que muitos destes podem ter sido oligossintomáticos. A avaliação para o retorno da atividade esportiva habitualmente não inclui exames mais sofisticados, como a ressonância magnética, que é o padrão ouro para miocardite, que por sua vez está entre as principais causas de morte súbita. No entanto, casos de COVID-19 assintomáticos ou oligossintomáticos, são passíveis de evolução com miocardite.

Outro ponto relevante na saúde dos esportistas é a presença de sintomas de longo prazo após a resolução do quadro agudo da COVID-19. Alguns sintomas, como mialgia, fadiga, dispneia, dor torácica, podem afetar não só a performance, mas também o tempo para retorno ao esporte.

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) tem sido considerado uma ferramenta útil para avaliar a aptidão cardiorrespiratória e sua interação com manifestações fisiopatológicas e clínicas em indivíduos infectados por COVID-19. Para indivíduos regularmente envolvidos em exercícios, acredita-se que o TECP seja particularmente informativo, pois captura os impactos potenciais da COVID-19 (por exemplo, capacidade aeróbica diminuída e ineficiência ventilatória) que se manifestam apenas durante o esforço físico ou que se manifestam mais evidentemente durante este esforço(2) . Além disso, a ergometria possibilita avaliar o risco de arritmias no exercício, que é a principal preocupação em relação à miocardite e à morte súbita, além de ser um teste de maior acessibilidade quando comparado à ressonância magnética.

Diante do contexto de pandemia, do pouco conhecimento sobre os desfechos em longo prazo dessa doença e da alta prevalência de achados à ressonância compatíveis com miocardite, a avaliação da incidência da doença, dos sintomas agudos e de longo prazo e da avaliação dos atletas que tiveram exames positivos para SARS-CoV-2 poderá auxiliar na formulação de condutas mais seguras e benéficas para a liberação e performance esportiva.

Com o intuito de compreender os impactos da pandemia na saúde e no desempenho do atleta, foi criada a coalizão SPORT COVID-19, composta por profissionais da Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, Instituto

Dante Pazzanese de Cardiologia, Hospital Israelita Albert Einstein, Hospital do Coração e Núcleo de Alto Rendimento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Obter evidências sobre os impactos da pandemia na população atlética, nomeadamente as taxas de infecção, os sintomas agudos e pós-agudos, os riscos de retorno ao esporte e a avaliação de saúde e de desempenho por teste de esforço.

2.1.1 Estudo 1

Descrever a taxa de ataque de SARS-CoV-2 em uma coorte de 6.500 pessoas formada por atletas e funcionários envolvidos em campeonatos de futebol em São Paulo em 2020.

2.1.2 Estudo 2

Revisar, sistemática e quantitativamente, sintomas agudos e achados pós-agudos da COVID-19 em atletas.

2.1.3 Estudo 3

Investigar se atletas com sintomatologia apresentariam mais achados anormais durante o esforço físico e se o TECP também seria capaz de identificar espirometria anormal em alguns atletas sem sintomas cardiopulmonares.

3 MÉTODOS

3.1 Estudo 1

Este estudo foi uma coorte retrospectiva, que incluiu 4.269 jogadores e 2.231 funcionários de 122 times (sendo 16 deles femininos) envolvidos em 8 ligas organizadas pela Federação Paulista de Futebol (FPF). Os testes de RT-PCR (n=29.507) foram subsidiados pela FPF e foram realizados de 4 de julho a 21 de dezembro de 2020. A maioria das equipes estava localizada na capital, São Paulo (n=20), enquanto outras estavam espalhadas por 63 cidades do estado. Após a obtenção dos dados pela FPF, tivemos acesso retrospectivo a este banco de dados.

As amostras foram coletadas com swab nasal por profissionais habilitados e enviados ao mesmo laboratório, escolhido na época pela FPF. A análise foi realizada utilizando o Kit Cobas SARS-COV-2-RT-PCR (Roche Molecular Systems, Branchburg, USA) e o Kit Xpert Xpress SARS-Cov-2-RT-PCR (Cepheid, Sunnyvale, USA). Testes realizados por outros laboratórios foram excluídos desta análise.

Foram incluídos os jogadores que entravam em campo e os membros do *staff* que comporiam o banco de reservas.

Após a obtenção do banco de dados, entramos em contato com a equipe médica das equipes para coletar informações sobre a gravidade da doença dos casos cujos resultados de exame eram positivos. Foi utilizada a classificação da

OMS vigente, em que os casos leves foram definidos como assintomáticos ou infecção de vias aéreas superiores, sem sinais de desidratação, dispneia, sepsse ou disfunção de órgãos e sendo os principais sintomas: febre, tosse, dor na garganta, congestão nasal, cefaleia, mal-estar e mialgia, podendo também ter diarreia, náusea e anorexia como sintomas associados; os casos moderados foram os que apresentavam dificuldade para respirar ou pneumonia sem necessidade de internação hospitalar, e os graves foram os que tinham dessaturação de oxigênio abaixo de 90% ou necessitavam de internação hospitalar (10).

Usando modelos de regressão logística (SAS, 9.4.), testamos se a probabilidade de infecção entre diferente entre os atletas e os funcionários envolvidos na temporada de competição. No mesmo molde de regressão logística testamos se a incidência de doença moderada e grave era diferente entre atletas e funcionários. Entre os atletas, também testamos se a idade e o gênero influenciaram o risco de infecção. O nível de significância foi estabelecido em $p \leq 0,050$.

3.2 Estudo 2

Foi realizada revisão da literatura, elaborada de acordo com os itens descritos nos guidelines PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)(11) e PERSiST (Prisma in exercise, rehabilitation and SporTs science) (12) . O protocolo para esta revisão foi registrado retrospectivamente no banco de dados PROSPERO (CRD42022301817).

3.2.1 Estratégia de pesquisa e critérios de inclusão

A busca por estudos relevantes foi realizada em 4 bases de dados (MEDLINE, EMBASE, SCOPUS e SPORTDiscus), sem restrição de idioma. Foi realizada a triagem das referências bibliográficas dos estudos incluídos e consultamos a Coalizão SPORTCOVID-19 sobre a existência de artigos que possivelmente não estavam entre os selecionados.

A estratégia de busca utilizou a combinação de termos relacionados à COVID19, a atletas e a sintomas. A pesquisa nas plataformas MEDLINE e EMBASE foram realizadas utilizando a plataforma OVID e via embase.com, respectivamente. A opção multi-purpose (.mp) foi usada para pesquisar de forma simultânea usando uma combinação de texto livre e tópicos específicos do assunto.

Os critérios de elegibilidade foram definidos de acordo com as variáveis qualitativas: População, Exposição, Desfecho e Desenho do estudo. Os estudos foram considerados elegíveis se 1) incluíssem atletas profissionais, amadores ou universitários; 2) apresentassem dados de sintomas ou de sequelas durante a fase aguda e pós aguda da doença; 3) tivessem um desenho observacional. Estudos baseados em atletas recreativos ou aqueles que investigaram a relação entre o nível de atividade física e os sintomas de SARS-CoV-2 não foram incluídos. Além disso, estudos que avaliaram problemas de saúde mental associados a pedidos de permanência em casa devido à pandemia não foram considerados (ou seja, consequências psicológicas do bloqueio ou quarentena).

3.2.2 Seleção de estudos e extração de dados

Dois revisores independentes aplicaram os critérios de inclusão e examinaram todos os títulos e resumos. Os textos completos foram avaliados quanto à possibilidade de inclusão e as discordâncias foram resolvidas por consenso. Se o consenso não foi alcançado, um terceiro revisor foi consultado.

Os mesmos dois revisores independentes realizaram a extração de dados dos estudos incluídos usando um formulário padronizado de extração de dados. Extraímos as seguintes informações de cada estudo incluído: país, características dos participantes (idade, sexo e nível de atividade física), tamanho da amostra de atletas infectados, modalidade esportiva, método diagnóstico de SARS-CoV-2, gravidade da doença, prevalência de resultados agudos e crônicos (sintomas e achados anormais). A gravidade dos sintomas foi extraída e categorizada de acordo com os critérios utilizados pelos autores dos artigos selecionados.

3.2.3 Desfechos

O desfecho primário foi a apresentação de sintomas agudos e pós-agudos de COVID-19. Isso incluiu taxas de eventos para COVID-19 assintomático, leve, moderado ou grave na fase aguda da doença; taxas de eventos de sintomas pós-agudos e tipo de sintomas agudos e pós-agudos. Os sintomas pós-agudos foram amplamente definidos como aqueles que surgiram, persistiram ou retornaram após a fase ativa da infecção (ou seja, após a resolução dos sintomas agudos, recuperação do COVID-19 ou período de quarentena apropriado). Os dados sobre sintomas agudos e pós-agudos foram extraídos conforme relatado pelos autores. O desfecho secundário foi o envolvimento do miocárdio (ou seja,

miocárdio anormal manifestado por ECG, ecocardiograma e/ou ressonância magnética cardíaca (RMC), com ou sem troponina cardíaca elevada (cTn).

3.2.4 Risco de viés

O risco de viés foi avaliado por 2 revisores, utilizando a ferramenta *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal*, com opção de selecionar cada tipo de desenho de estudo incluído especificamente.

3.2.5 Síntese de dados

Foram obtidas estimativas médias agrupadas (número de eventos/tamanho total da amostra de atletas infectados em cada estudo) de (i) casos assintomáticos, leves, moderados ou graves; (ii) presença de sintomas pós-agudos; (iii) tipo de sintomas agudos e pós-agudos e (iv) envolvimento do miocárdio; usando modelos de efeito aleatório (abordagem DerSimonian e Laird) para explicar a heterogeneidade entre os estudos individuais e apresentados como taxa de eventos e IC de 95%. A heterogeneidade foi examinada como variância entre os estudos e calculada como a estatística I^2 medindo a proporção de variação nas estimativas combinadas devido à variância do estudo. Um valor I^2 de 0% indica que não há inconsistência e um I^2 de 100% indica inconsistência máxima. As estimativas agrupadas do tipo de sintomas agudos e pós-agudos e do envolvimento do miocárdio foram baseadas apenas em estudos que relatam um ou mais sintomas/eventos. As metanálises foram realizadas usando o software Comprehensive Meta-Analysis, V.3 (Biostat, Englewood, Nova Jersey, EUA, 2013).

3.2.6 Desvio do protocolo

Análises de sensibilidade *post hoc*, seguindo os mesmos procedimentos estatísticos descritos acima, foram realizadas para investigar as taxas de eventos agrupados de apresentações de sintomas agudos ao incluir apenas atletas profissionais/de elite e apenas atletas universitários.

3.3 Estudo 3

Trata-se de um estudo observacional analítico, teve aprovação pelo Comitê de Ética Nacional e Institucional do Hospital das Clínicas HCFMUSP, CAAE: 39260620.7.0000.0068. O consentimento informado por escrito foi obtido antes da inscrição dos participantes.

Foram elegíveis os atletas de elite e altamente treinados, com ou sem sintomas persistentes da doença após a recuperação do quadro agudo.

Também foram elegíveis pessoas fisicamente ativas, que apresentavam sintomas persistentes (após a resolução do quadro agudo), que tivessem prejuízo na sua performance. Os participantes tinham idade ≥ 18 anos e o diagnóstico de COVID-19 foi comprovado por IgG/IgM quando ainda não havia vacinação disponível, ou por RT-PCR, há mais de 14 dias e há menos de 6 meses no momento da avaliação.

Atletas de elite foram definidos como aqueles que competem em nível internacional, ou que estão em treinamento máximo, ou que são altamente proficientes na sua modalidade. Os atletas altamente treinados foram considerados como aqueles que competem em nível nacional, que estão em desenvolvimento da proficiência e que tem uma periodização de treino para

atingir o objetivo de performar em um dado esporte. Já as pessoas fisicamente ativas foram definidas como as que treinam regularmente pelo menos 3 vezes na semana, que se identificam com um esporte e que se propõem a competir (13)

A coleta de dados foi realizada entre março de 2021 e fevereiro de 2022, durante o predomínio das variantes delta e ômicron no Brasil.

Todos os participantes foram submetidos a uma avaliação que incluiu anamnese, exame físico, troponina T cardíaca (coletada do soro), eletrocardiograma (ECG) de repouso, espirometria e Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP). Os sintomas cardiopulmonares persistentes foram definidos como fadiga, dispneia, dor torácica, tontura, taquicardia e intolerância ao esforço persistindo por mais que 2 meses após o diagnóstico de COVID-19. Os participantes que relataram pelo menos um desses sintomas foram definidos a seguir como “sintomáticos”, enquanto aqueles que não relataram esses sintomas foram definidos como “assintomáticos”. A sintomatologia persistente detalhada (incluindo sintomas não cardiopulmonares) foi registrada por um médico.

Os TECPs foram realizados em esteira rolante pelo mesmo fisiologista do exercício, com protocolo de esforço máximo graduado em intensidade e troca gasosa contínua (Metalyzer IIIb/breath-by-breath). Foi utilizado o protocolo criado pela Coalizão, em que a esteira era iniciada com inclinação de 1% e a 5km/h e 4km/h para homens e mulheres, respectivamente, e tinha um incremento de 1km/h/min. A velocidade máxima era de 14 Km/h para homens e 13km/h para mulheres. A partir disto, havia aumento da inclinação da esteira em 2%/min. O término do teste foi determinado por exaustão referida e o esforço

máximo foi confirmado por uma taxa de troca respiratória de pico $> 1,10$, ou pela frequência cardíaca máxima $> 95\%$ dos valores previstos para idade/gênero, ou pela Escala de Percepção de Esforço (EPE), que variava de 6 a 20, sendo 6 o esforço mínimo e 20 o máximo, segundo a resposta do participante durante o teste. (14)

O teste de função pulmonar foi realizado antes do esforço e 6 minutos após o TECP, conforme as recomendações estabelecidas.(14) Capacidade vital forçada (CVF) (L), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) (L), VEF1 /CVF (%) e pico de fluxo expiratório (PFE) (L/s) foram avaliados.

Os desfechos foram valores absolutos e percentuais dos previstos de consumo de oxigênio no limiar ventilatório anaeróbio (VO_{2VAT}) (ml/kg/min), VO_{2pico} (ml/kg/min) e inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) (L/min).

Para avaliar a limitação e a eficiência ventilatória, medimos a reserva respiratória (relação de ventilação pulmonar máxima para ventilação voluntária máxima (VE/VVM), a inclinação da ventilação pulmonar para a produção de dióxido de carbono desde o início do exercício até o ponto de compensação respiratória (VE / VCO_2 rest-RCP) e o maior valor para a pressão expiratória final de dióxido de carbono ($PETCO_{2 Max}$) (mmHg). Para avaliar o grau de limitação do fluxo expiratório durante o TECP, utilizamos a alça fluxo-volume corrente obtida nos últimos 20 segundos para cada aumento de carga e plotamos dentro da CVF máxima obtida em repouso. Também avaliamos a porcentagem da relação fluxo de ar expiratório pelo volume corrente (EFL/VT) (%) que atende ou excede o limite expiratório da CVF. Para avaliar a eficiência cardiocirculatória, medimos o pulso de O_2 (ml/bpm), a relação frequência cardíaca/ VO_2 (FC/ VO_2)

(bpm/L/min) e a FC de reserva (FCR) (%). A economia de corrida foi calculada no limiar anaeróbico ventilatório (RE_{VAT}) e no ponto de compensação respiratória (PCR) sendo o consumo de oxigênio para correr uma determinada distância, usando a seguinte equação:(14)

$$EC \text{ (ml O}_2\text{.kg}^{-1}\text{.km}^{-1}\text{)} = VO_2 \text{ (ml.kg}^{-1}\text{.h}^{-1}\text{)} \times 60/\text{velocidade (Km.h}^{-1}\text{)}$$

Achados anormais foram definidos como aqueles que se desviaram dos valores de normalidade, de acordo com referências bem aceitas. (14,15)

Estatísticas descritivas foram usadas para resumir as características dos participantes. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão (DP), e as variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos e percentuais. A relação entre os sintomas cardiopulmonares persistentes (sim/não) e os valores de normalidade das variáveis do TECP e da espirometria foram avaliados pelo teste do qui-quadrado. Uma subanálise foi realizada incluindo apenas atletas de elite e altamente treinados (n=26). As análises foram realizadas no SPSS (versão 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e a significância estatística (valor de p) foi fixada em 0,05.

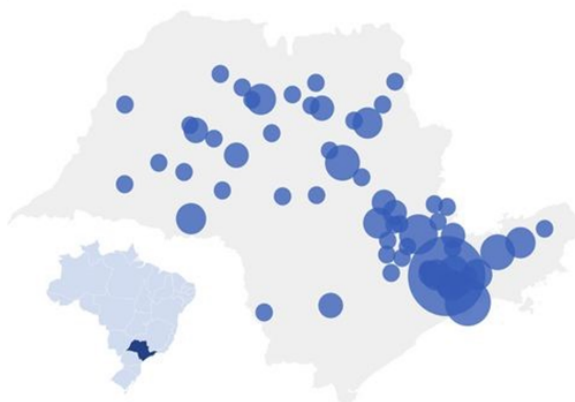
4 RESULTADOS

4.1 Estudo 1

Este estudo incluiu um total de 4269 jogadores, sendo 87% do gênero masculino, e 2231 funcionários. A idade média dos jogadores foi de 21,7 anos ($\pm 4,2$ anos) e dos funcionários foi de 42,6 anos ($\pm 11,9$ anos).

A amostra foi proveniente de 122 times do estado de São Paulo, envolvidas em 6 ligas masculinas (sub-20, sub-23, Copa São Paulo, Campeonato paulista A1, A2 e A3) e 2 femininas (Campeonato Paulista e Paulista sub-17), organizadas pela FPF. Dos 122 times envolvidos, não foi possível acessar 6 equipes médicas e 12 equipes médicas desconheciam ou se recusaram a fornecer informações adicionais.

Figura 1: Distribuição dos times no estado de São Paulo que participaram do campeonato Paulista de 2020



Foi realizado um total de 29.507 testes, com positividade de 2,11% e 2,78% entre jogadores e funcionários, respectivamente. O total de casos de

infecção foi de 662. Entre eles, 501 (75,7%) eram atletas e 161 (24,3%) eram funcionários (staff). A taxa de ataque foi de 11,7% e 7,2% em jogadores e staff, respectivamente. (Tabela 1.2).

A média de indivíduos testados por equipe foi de $53,3 \pm 19,8$. O número de exames por equipe foi de $241,9 \pm 120,9$ e o de exames por pessoa foi de $4,5 \pm 3,1$.

Tabela 1 – Características dos participantes do estudo 1

| Características | Total (n=6.500) | Atletas (n=4.269) | Staff (n=2.231) |
|------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| Idade, n (%) | | | |
| 14 – 18 | 886 (13,6) | 886 (20,8) | - |
| 19 – 25 | 2.885 (44,4) | 2.769 (64,9) | 116 (5,2) |
| 26 – 30 | 648 (10,0) | 384 (9,0) | 264 (11,8) |
| 31 – 35 | 516 (7,9) | 190 (4,4) | 326 (14,6) |
| 36 – 40 | 385 (5,9) | 35 (0,8) | 350 (15,7) |
| 41 – 45 | 361 (5,6) | 5 (0,1) | 356 (16,0) |
| 46 – 50 | 234 (3,6) | - | 234 (10,5) |
| 51 – 55 | 234 (3,6) | - | 234 (10,5) |
| 56 – 60 | 158 (2,4) | - | 158 (7,1) |
| > 60 | 192 (3,0) | - | 192 (8,6) |
| Gênero, n (%) | | | |
| Masculino | 5.656 (86,9) | 3.713 (87,0) | 1.937 (86,8) |
| Feminino | 850 (13,1) | 556 (13,0) | 294 (13,2) |

Tabela 2 – Infecções e classificação de gravidade do estudo 1

| Características | Total (n=6.500) | Atletas (n=4.269) | Staff (n=2.231) |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| Infectados, n (%) | 662 (10,2) | 501 (11,7) | 161 (7,2) |
| Gravidade, n (%) | | | |
| Leve | 656 (99,1) | 500 (99,8) | 156 (96,9) |
| Moderado | 5 (0,8) | 1 (0,2) | 4 (2,5) |
| Grave | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 1 (0,6) |

Os atletas foram mais suscetíveis à infecção do que os funcionários (OR: 1,71, IC 95%: 1,42, 2,06, $p < 0,001$). Em contraste, os jogadores tiveram um risco menor de doença moderada a grave em relação à equipe (odds ratio [OR]: 0,06, IC 95%: 0,01, 0,54, $p = 0,012$). Apenas 1 atleta apresentou COVID-19 moderado (homem de 23 anos), enquanto 4 funcionários tiveram doença moderada (3 homens; idade: $55,3 \pm 9,7$) e 1 morreu (homem de 56 anos).

Entre os jogadores, o risco de infecção aumentou em função da idade (OR: 1,05, IC 95%: 1,03, 1,07, $p < 0,001$). A probabilidade de infecção não diferiu entre os sexos (OR: 1,27, IC 95%: 0,95, 1,71, $p = 0,113$).

Sete equipes tiveram ≥ 20 indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2, enquanto 19 equipes tiveram ≥ 10 casos confirmados. A equipe com maior número de infectados teve 37 casos, 32 dos quais testaram positivo em um intervalo de 5 semanas. Foram identificados 25 surtos em massa (definidos como mais de 5 casos positivos em um único time num período de 2 semanas).

A proporção de casos positivos não diferiu entre os atletas que ficavam na cidade de São Paulo e aqueles que ficavam em outras cidades do estado.

Durante o período do estudo, a taxa de infecção no estado de São Paulo variou de 0,7% a 3,1%, baseado nos resultados de RT-PCR coletados no período.

Gráfico 1: Taxa de infecção por idade e gênero



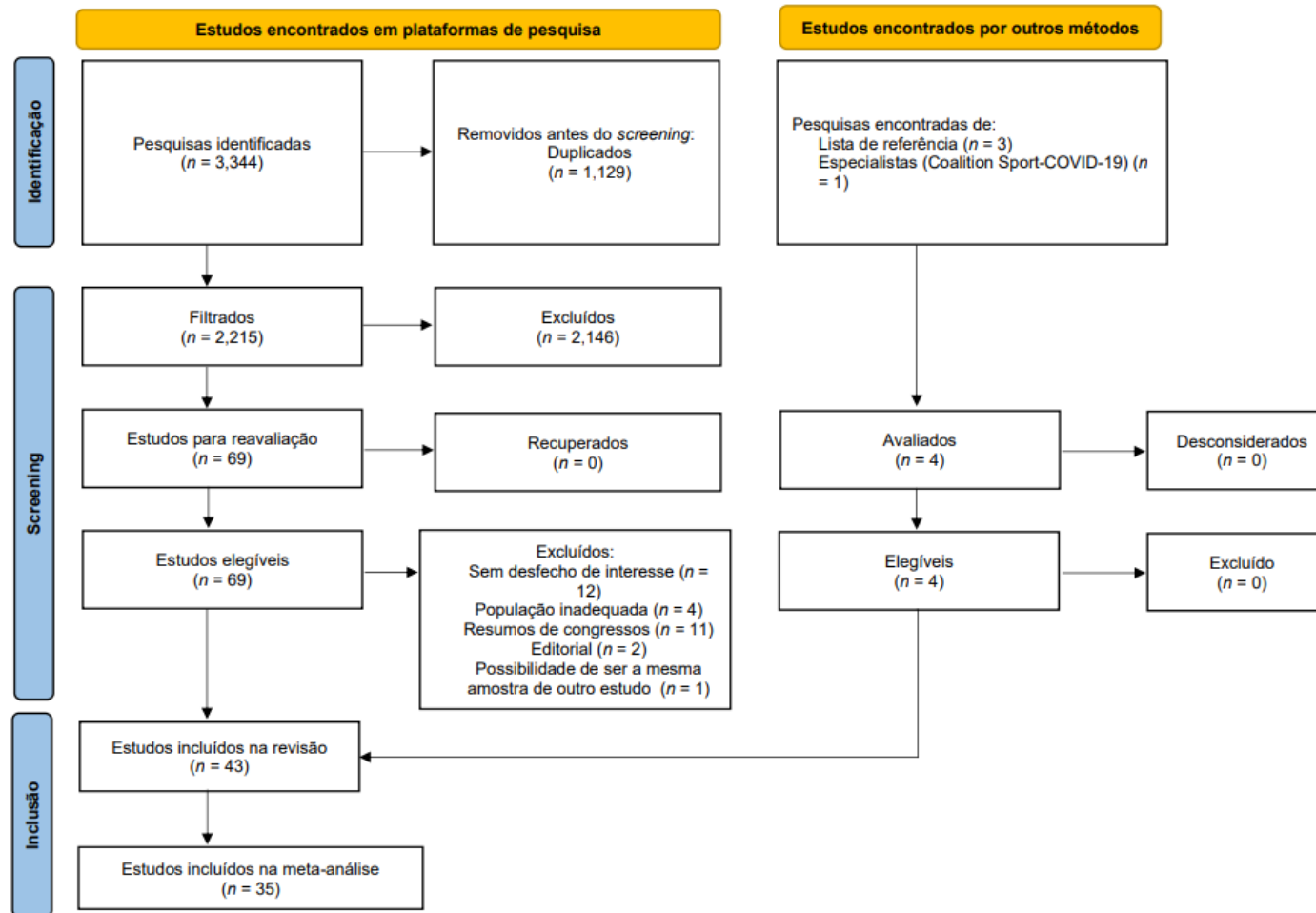
4.2 Estudo 2

4.2.1 Estudos incluídos

A estratégia de busca identificou 3344 estudos. Após a remoção das duplicatas, 2.115 estudos permaneceram. A triagem de títulos e resumos identificou 69 estudos potencialmente elegíveis e 29 desses estudos foram excluídos por: falta de desfecho de interesse (n=12), população inadequada (n=4), formato editorial (n=2) ou resumo de conferências (n=11). Outros 4 estudos foram incluídos ao realizar a triagem de referências bibliográficas de estudos incluídos ou ao consultar especialistas no assunto. 2 estudos podem ter

tido sobreposição de participantes, considerando os desenhos dos estudos e as características descritas dos atletas. Desta forma, na retenção de dados, optamos por incluir somente o estudo dentre estes que tinha a maior amostra. Por fim, 43 estudos foram incluídos para esta revisão. (Figura 2)

Figura 2 - Inclusão de estudos científicos do estudo 2



4.2.2 Características do estudo

Dos 43 estudos e 11.518 atletas infectados incluídos nesta revisão sistemática, o número médio de participantes por estudo foi de 26 (15-101). Os estudos incluídos foram realizados na Argentina(16), Austrália(17) Brasil(3,18), Dinamarca (5), Finlândia(19), Alemanha(6,20,21) , Hungria,(22–24), Itália(25–31), Polônia(32), Catar(33), Rússia(34), Sérvia(35), Turquia(36), Reino Unido(7,37) e EUA.(9,38–50), Um estudo foi uma colaboração multicêntrica liderada por pesquisadores na África do Sul(51) e um estudo foi realizado em diferentes países da Europa. (52)

Onze estudos (25%) incluíram apenas atletas homens(5–7,9,16,19–21,25,29,35,52), 2 estudos (5%) incluíram apenas atletas do sexo feminino(34,36) e 22 estudos (51%) incluíram atletas do sexo masculino e feminino(3,9,17,22–24,26–28,32,37,39–41,43–46,48,50,51). Oito estudos (19%) não relataram dados sobre sexo(18,20,30,31,38,42,46,53). Todos os estudos incluíram adultos jovens, exceto um (27) que incluiu atletas adolescentes (idade média $14,0 \pm 1,9$). Quatorze estudos não relataram a idade dos participantes (5–7,25,31,33,34,38,39,42,46,47,52,53). Dois estudos incluíram apenas atletas amadores(19,30), 12 estudos incluíram apenas atletas universitários, (9,39–42,44–46,48–50), 1 estudo incluiu ambos, atletas universitários e amadores,(27) e 23 estudos incluíram apenas atletas profissionais/de elite(3,5–7,16,17,21–26,29,31–38,43,52).

Três estudos incluíram atletas profissionais e não profissionais(28,51,53) e 1 estudo incluiu atletas profissionais, universitários e amadores(18). Um estudo incluiu academia profissional, semiprofissional e juvenil (20). Em relação ao diagnóstico de COVID-19, 28 estudos usaram apenas testes de PCR (em tempo

real ou transcrição reversa), 9 estudos usaram PCR e testes de anticorpos/antígenos e 2 estudos usaram PCR, anticorpos/antígenos e características clínicas. Em 4 estudos, os autores afirmaram que os participantes tiveram COVID-19, mas não forneceram informações sobre os testes diagnósticos.

Entre os estudos meta-analisados para gravidade da doença (n=26), cinco deles relataram claramente os critérios usados para definir doença leve/moderada/grave (21,23,27,48,50), enquanto 19 estudos não forneceram essa informação,(3,9,16,17,24,26,28,29,31,32,34,35,37,40–43,45,49) e 2 estudos tiveram apenas infecções assintomáticas (5,6).

Quinze estudos relataram infecções entre atletas após reabertura ou durante competições esportivas,(3,5–7,16,17,19,20,26,29,31,33,34,52,53) 9 estudos tratavam sobre infecções após protocolos de retorno ao esporte,(27,28,38,40–42,45,46,48) 11 estudos incluíram análises de dados coletados anteriormente (ou seja, registros médicos), (21,25,32,37,39,43,44,47,49–51) 7 estudos incluíram atletas previamente infectados (9,22–24,30,35,36) e 1 estudo foi uma pesquisa online.(18)

4.2.3 Risco de viés

A ferramenta específica JBI foi aplicada de acordo com o desenho do estudo (ou seja, transversal (n=7), caso-controle (n=5), série de casos (n=3), coorte (n=28)). Entre os estudos transversais, 86% não descreveram detalhadamente os participantes e os contextos, não identificaram fatores de confusão e não definiram estratégias para lidar com os estes. No entanto, a exposição foi medida de forma válida e confiável e a análise estatística

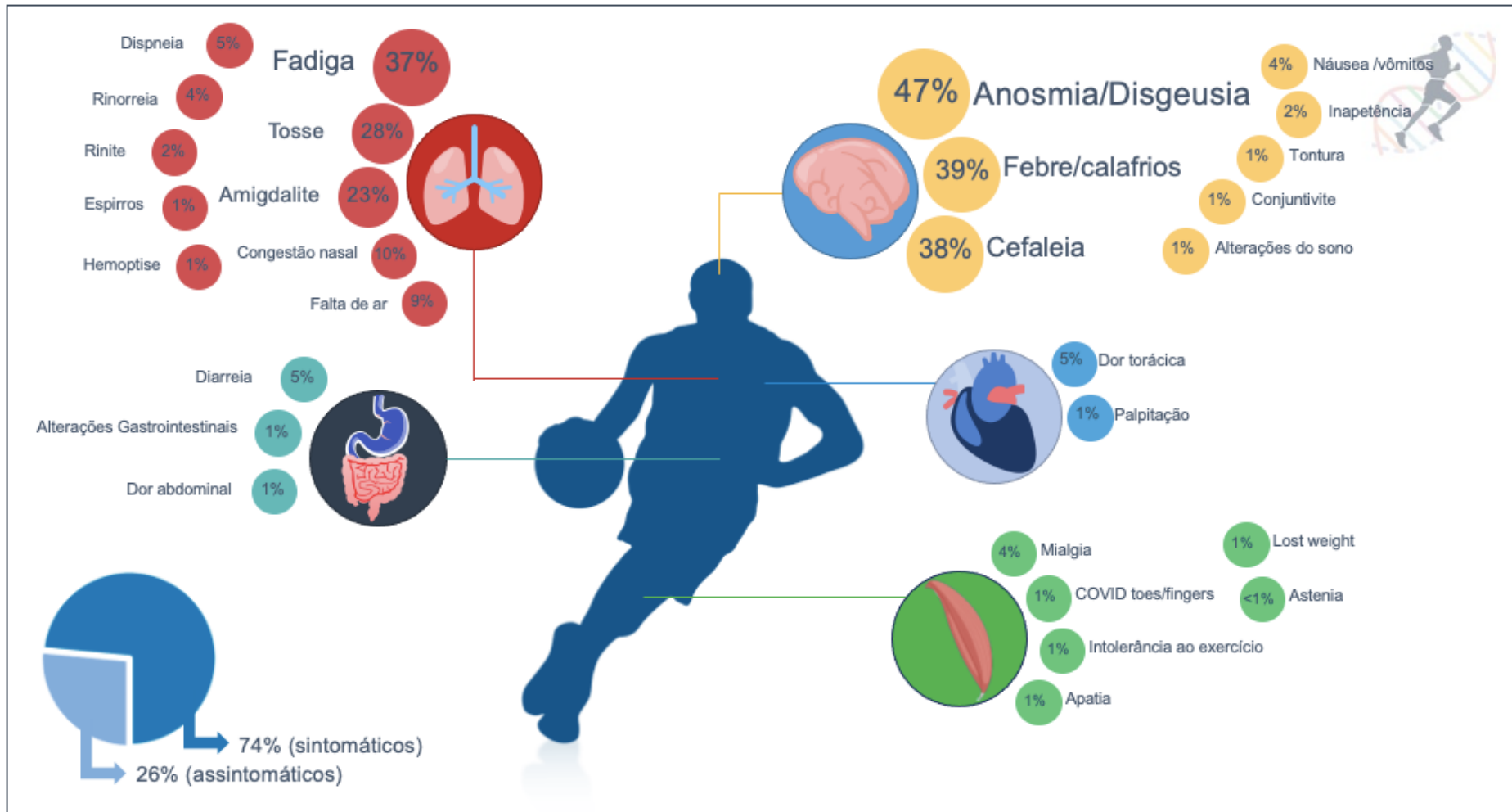
apropriada foi utilizada na maioria dos estudos transversais (86%). Quanto aos estudos caso-controle, fatores de confusão e estratégias para lidar com eles não foram identificados em 80%, ao passo que todos os estudos tiveram a exposição medida de forma padronizada, válida e confiável; tiveram período de exposição suficientemente longo para serem significativos e utilizaram análise estatística adequada. Entre os desenhos de séries de casos, nenhum estudo apresentou critérios de inclusão claros e nem informações demográficas específicas do local; no entanto, todos os estudos tiveram a condição medida de forma padrão, válida e confiável, e resultados claramente relatados ou resultados de seguimento. Em relação aos estudos de coorte, 89% deles não identificaram fatores de confusão e 96% não informaram as estratégias para lidar com eles; entretanto, 89% tiveram a exposição medida de forma válida e confiável.

4.2.4 Apresentações agudas da COVID-19

Trinta e cinco (n=5.709) estudos forneceram dados de atletas assintomáticos, e 26 (n=5.091) destes também relataram dados de atletas sintomáticos (ou seja, leve, moderado, grave). Oito estudos não descreveram a gravidade da doença e não foram incluídos na estimativa de taxa de eventos agrupada.(19,25,36,38,39,44,51,53) Os atletas assintomáticos e oligossintomáticos do estudo de Martinez e cols.(43) foram agrupados como assintomáticos nesta revisão.

A figura 3 resume o quadro de sintomas agudos dos atletas que foram incluídos nesta revisão.

Figura 3 - Sintomas agudos na população de atletas com COVID-19 no Estudo 2 (18 estudos, n=4115)

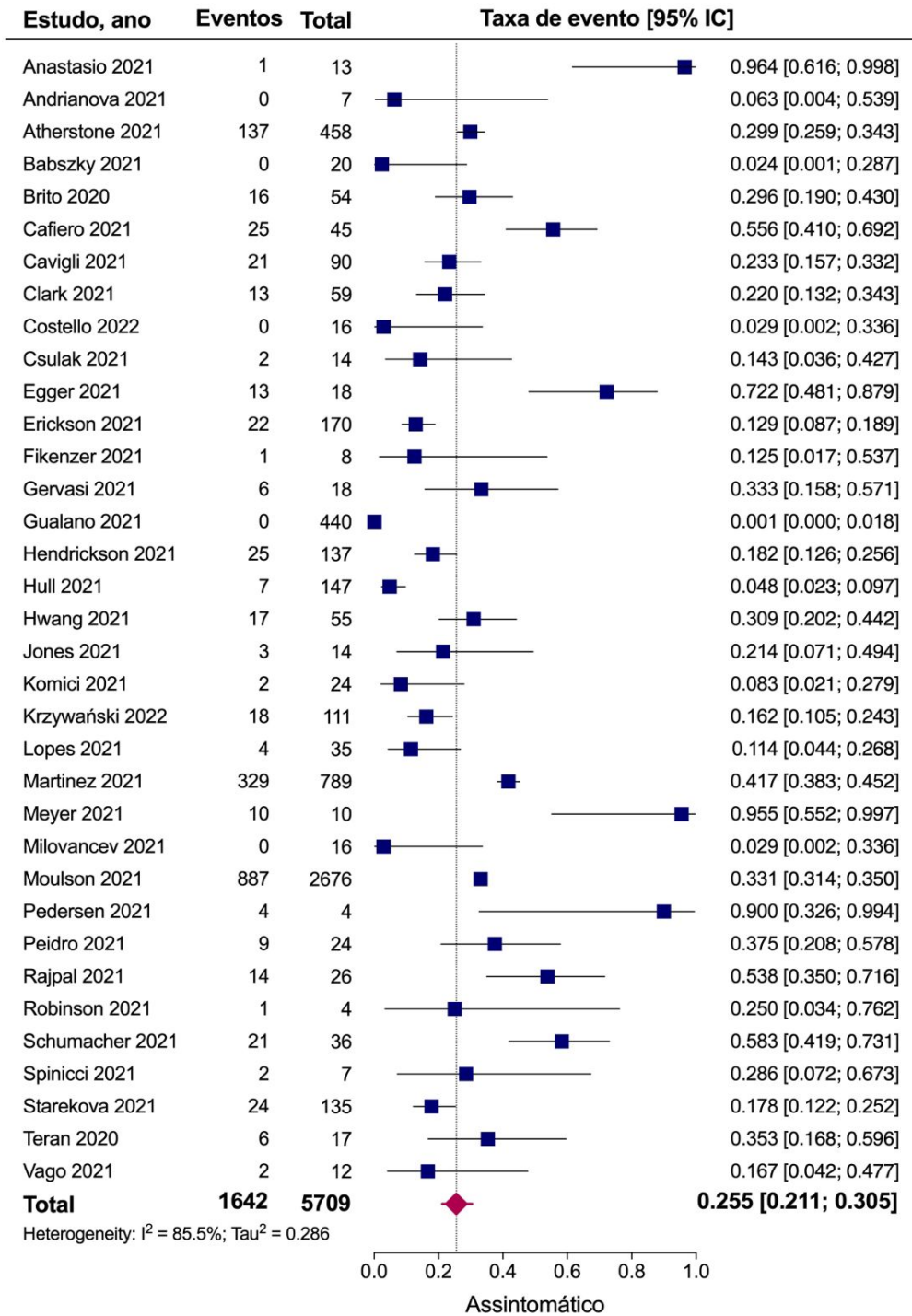


A taxa de eventos agrupados para COVID-19 assintomático foi de 25,5% (IC 95%: 21,1% a 30,5%); $I^2=85,5\%$, enquanto as estimativas agrupadas para formas leves, moderadas e graves da doença foram 68,6% (IC 95%: 58,4% a 77,2%); $I^2=96,0\%$, 6,7% (IC 95%: 4,0% a 11,1%); $I^2=88,9\%$ e 1,3% (IC 95%: 0,7% a 2,3%); $I^2=39,0\%$, respectivamente (Figura 4).

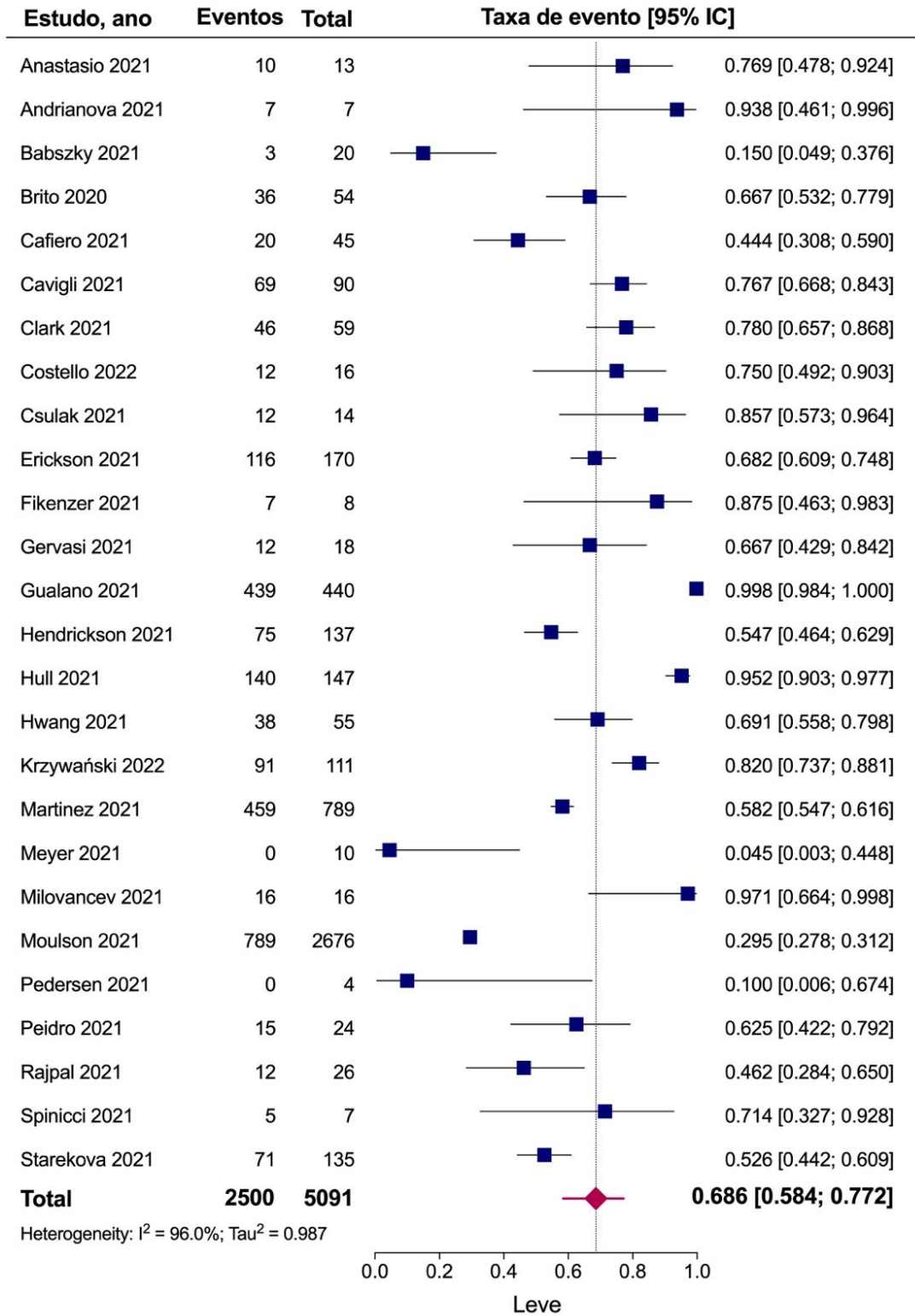
Vinte e sete estudos descreveram os tipos de sintomas durante a fase aguda da infecção(8,9,16–18,20–22,24,27–30,32,34–37,40–42,45,47,48,50,51,53) Quatorze estudos não forneceram essa informação, (3,7,19,23,25,26,31,38,39,43,44,46,49,52) enquanto 2 estudos apresentaram apenas infecções assintomáticas.(5,6) Em geral, os sintomas agudos mais comuns relatados foram anosmia/disgeusia (46,8% (95% IC: 40,2% a 53,5%); $I^2=84,7\%$), febre/calafrios (38,6% (IC 95%: 29,5% a 48,5%); $I^2=92,7\%$), cefaleia (38,3% (IC 95%: 32,4%) a 44,5%); $I^2=78,9\%$), fadiga (37,5% (IC95%: 26,8% a 49,5%); $I^2=93,8\%$) e tosse (28,0% (IC95%: 22,6% a 34,3%); $I^2 =79,8\%$).

Figura 4 - Estimativas agrupadas para sintomas - Estudo 2 - (IC de 95%) para (A) assintomático, (B) sintoma Leve, (C) Moderado e (D) COVID-19 grave em atletas

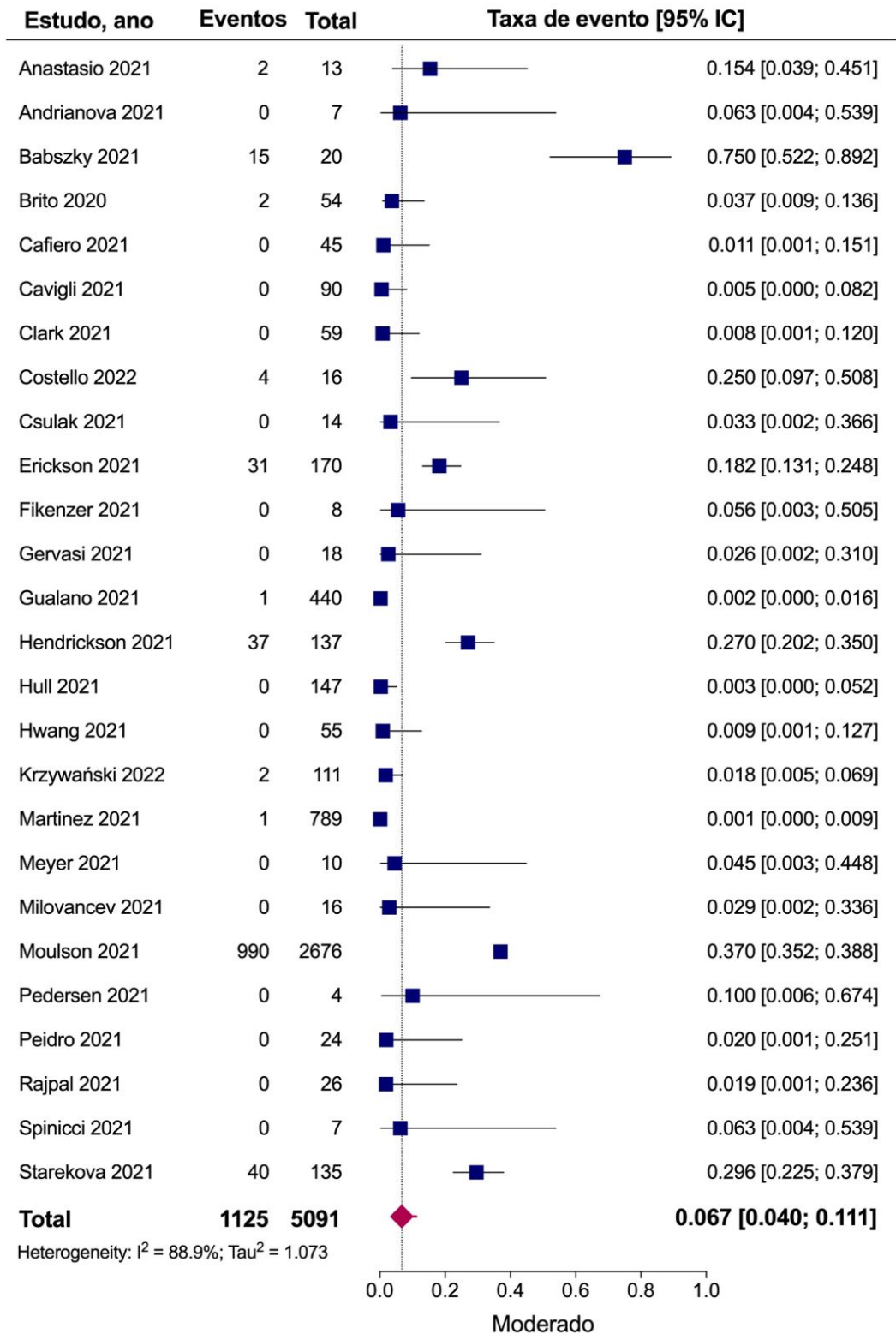
A)



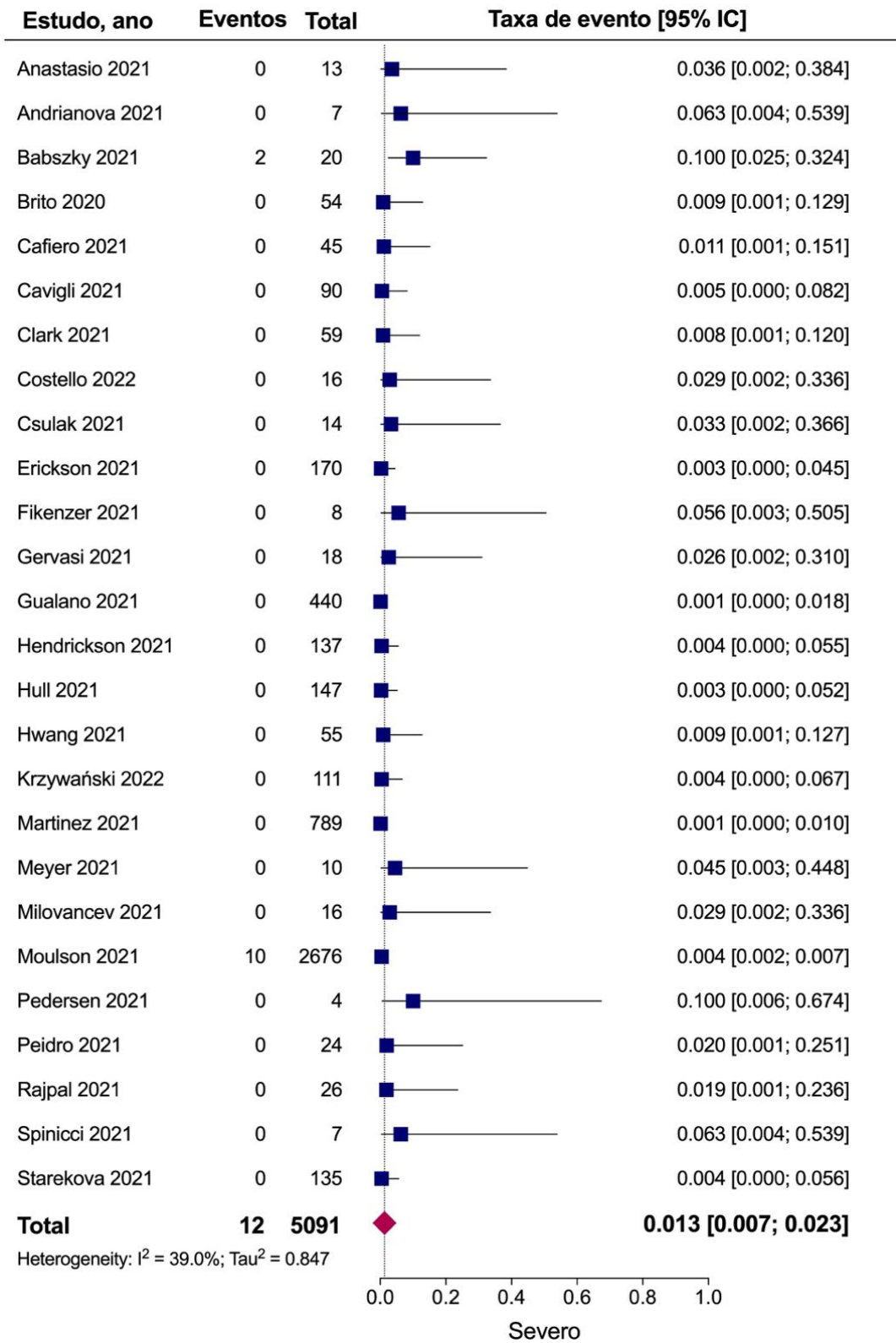
B)



C)



D)



4.2.5 Análise da sensibilidade

As taxas de eventos agrupadas restritas a estudos com atletas profissionais/de elite foram 19,3% (IC 95%: 11,5% a 30,6%); $I^2=85,3\%$ para assintomáticos, 76,3% (IC 95%: 61,6% a 86,6%); $I^2=88,5\%$ para leve, 4,0% (IC 95%: 1,1% a 13,0%); $I^2=84,5\%$ para moderado e 2,2% (IC 95%: 1,0% a 4,8%); $I^2=30,6\%$ para COVID-19 grave, enquanto as estimativas para atletas universitários foram de 26,2% (IC 95%: 21,0% a 32,1%); $I^2=84,5\%$, 58,4% (IC 95%: 41,8% a 73,2%); $I^2=96,9\%$, 17,8% (IC 95%: 11,0% a 27,5%); $I^2=89,3\%$ e 0,4% (IC 95%: 0,3% a 0,7%); $I^2=0,0\%$, respectivamente.

4.2.6 Apresentações pós-agudas da COVID-19

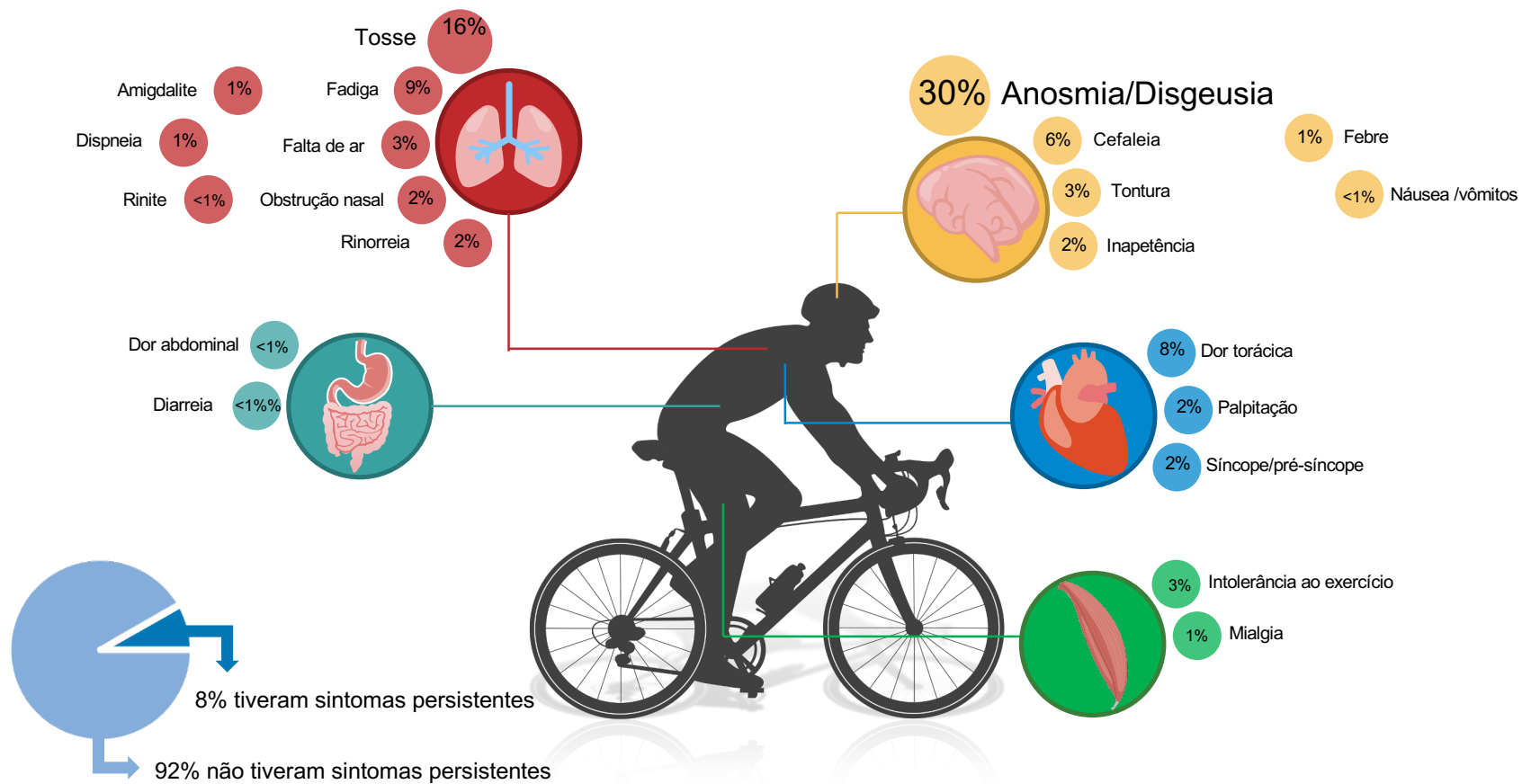
Onze estudos relataram sintomas pós-agudos de COVID-19.(27,29,30,32,35,37,38,40–42,44) Destes, seis não encontraram sintomas persistentes,(27,29,35,38,41,42) enquanto cinco relataram sintomas persistentes em 1,2% (44/3529),(44) 5,9% (10/170),(40) 14% (21/147),(37) 18% (20/111)(32) e 79% (19/24)(30) dos participantes. Nesses estudos, o período para sintomas pós-agudos variou de pelo menos 10 dias após teste positivo e final do período de isolamento(30) a >28 dias.(37) A taxa de eventos agrupados para sintomas pós-agudos foi de 8,3% (IC 95%: 3,8% a 17,0%; $I^2=92\%$).

Os sintomas mais relatados foram anosmia/disgeusia (29,9% (IC 95%: 9,9% a 62,4%); $I^2=97,9\%$), tosse (16,2% (IC 95%: 4,2% a 46,0%); $I^2=97,9\%$), fadiga (9,1% (IC 95%: 1,0% a 49,9%); $I^2=98,9\%$), dor torácica (8,3% (IC 95%: 2,0% a 28,9%); $I^2=94,1\%$) e dor de cabeça (6,4% (IC 95%: 0,8% a 38,2%); $I^2=98,9\%$).

No estudo de acompanhamento mais longo,(37) os sintomas persistentes não foram resolvidos em 3% dos atletas olímpicos e paralímpicos 90 dias após o início dos sintomas, com um intervalo de 0 a 148 dias para resolução dos sintomas. No maior estudo envolvendo 3.597 atletas universitários,(44) 44/3.529 (1,2%) apresentaram sintomas persistentes >3 semanas, 28 (0,8%) apresentaram sintomas >4 semanas e 2 (0,06%) apresentaram sintomas >12 semanas.

A avaliação do envolvimento do miocárdio após a recuperação da COVID-19 (em média 3 semanas após o diagnóstico de COVID-19 ou após o período de isolamento, variando de 10 dias a 27 semanas) estava disponível em 25 estudos. (9,16,17,21,22,24–30,32,35,38–45,48–50) Onze estudos incluíram um grupo controle (por exemplo, atletas não infectados, não atletas saudáveis, dados pré-infecção).(17,21,22,24–26,29,30,38,42,49) A estimativa combinada para envolvimento do miocárdio foi de 5,0% (IC 95%: 2,5% a 9,8%); $I^2=92,5\%$. Ao considerar apenas estudos com RNM, a estimativa combinada para envolvimento miocárdico foi de 2,5% (IC 95%: 1,0% a 5,8%); $I^2=90,2\%$. As evidências disponíveis, dos estudos que incluíram controles, não puderam confirmar se o envolvimento do miocárdio foi causado pela COVID-19.

Figura 5 – Sintomas pós agudos na população de atletas com COVID-19 no Estudo 2 (4 estudos, n=3879)



4.3 Estudo 3

A média de idade foi de $30,4 \pm 9,6$ anos, o índice de massa corporal (IMC) foi de $25,6 \pm 5,2$ kg/m² e o volume de treinamento foi de $14,8 \pm 6,5$ horas/semana. Trinta participantes (65,2%) relataram ter sintomas persistentes de COVID-19, sendo fadiga e dispneia os sintomas mais relatados (43,5 e 28,1%, respectivamente). A Tabela 2 mostra as principais características dos participantes. Os achados anormais mais frequentes no TECP e nas variáveis espirométricas foram inclinação VE/VCO₂, PETCO₂ de repouso (mmHg) e PFE (bpm/L/min) entre os participantes sintomáticos, e PFE (bpm/L/min), EFL/VT (%) e alterações no ECG (ou seja, ritmo alterado, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o TECP e/ou recuperação que não levaram ao término do teste) entre os participantes assintomáticos. Três participantes tinham níveis alterados de troponina T cardíaca. Nenhum deles apresentou alterações dinâmicas no ECG; mesmo assim, decidimos encaminhá-los ao ecocardiograma. Dois apresentaram ecocardiogramas normais, enquanto um não compareceu à avaliação.

Tabela 3 – Característica dos participantes

| Características dos participantes | Amostra total (n = 46) | Assintomáticos (n = 16) | Sintomáticos persistentes (n=30) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Idade (anos) | 30,4 ± 9,6 | 27,3 ± 9,0 | 32,1 ± 9,7 |
| Sexo (feminino, n [%]) | 20 (43,5) | 2 (12,5) | 18 (60,0) |
| IMC (kg/m ²) | 25,6 ± 5,2 | 28,0 ± 6,0 | 24,3 ± 4,3 |
| Status de treinamento | | | |
| Volume de treinamento (Horas/semana) | 14,8 ± 6,5 | 15,3 ± 4,6 | 14,6 ± 7,4 |
| Classificação | | | |
| Elite/Alto rendimento | 26 (56,5) | 15 (88,2) | 11 (36,7) |
| Treinados/Ativos recreacionais | 20 (43,5) | 1 (11,8) | 19 (63,3) |
| Vacinados ^a (sim, n [%]) | 18 (39,1) | 4 (25) | 14 (47) |

Os dados são relatados como média ± DP ou N (%). Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal. ^aNo momento da infecção.

Tabela 4 - Descrição de sintomas de cada grupo

| Características dos participantes | Amostra total (n = 46) | Assintomáticos (n = 16) | Sintomáticos persistentes (n=30) |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|---|
| Assintomáticos | 4 (8,7) | 2 (12,5) | 2 (6,7) |
| Leve | 35 (76,1) | 12 (75,0) | 23 (76,7) |
| Moderado | 5 (10,9) | 1 (6,3) | 4 (13,3) |
| Grave | 2 (4,3) | 1 (6,3) | 1 (3,3) |
| Sintomas persistentes | 30 (65,2) | N/A | 30 (100,0) |
| COVID-19 (n [%]) | | | |
| Dispneia | 13 (28,2) | N/A | 14 (46,7) |
| Fadiga | 20 (43,5) | N/A | 19 (63,3) |
| Dor torácica | 6 (13,0) | N/A | 6 (20,0) |
| Taquicardia | 3 (6,5) | N/A | 3 (10,0) |
| Mialgia | 4 (8,7) | N/A | 4 (13,3) |
| Cefaleia | 8 (17,4) | N/A | 8 (26,7) |
| Tontura | 1 (2,2) | N/A | 2 (4,3) |
| Diarreia | 1 (2,2) | N/A | 1 (3,3) |

Os dados são relatados como média \pm DP ou N (%).

Tabela 5 – Resultados do TECP de cada grupo

| Características dos participantes | Amostra total (n = 46) | Assintomáticos (n = 16) | Sintomáticos persistentes (n=30) |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|---|
| VO _{2VAT} (ml/kg/min) | 23,7 ± 6,3 | 24,2 ± 6,7 | 23,5 ± 6,2 |
| VO _{2VAT} predito (%) | 68,5 ± 16,7 | 65,9 ± 12,2 | 69,8 ± 18,7 |
| VO _{2pico} (ml/kg/min) | 41,1 ± 8,7 | 41,9 ± 8,3 | 40,6 ± 9,1 |
| VO _{2pico} predito (%) | 118,0 ± 18,8 | 114,9 ± 9,7 | 119,7 ± 22,2 |
| FC _{max} (bpm) | 180,1 ± 9,4 | 181,1 ± 8,8 | 179,6 ± 9,7 |
| RER _{pico} | 1,1 ± 0,1 | 1,2 ± 0,1 | 1,1 ± 0,1 |
| OUES (L/min) | 3,2 ± 0,8 | 3,7 ± 0,7 | 2,9 ± 0,8 |
| VE/MVV pico | 31,9 ± 23,2 | 29,1 ± 20,3 | 33,4 ± 24,8 |
| VE/CO ₂ slope | 29,7 ± 3,1 | 28,0 ± 1,2 | 30,6 ± 3,5 |
| PETCO ₂ repouso (mmHg) | 31,4 ± 3,9 | 33,8 ± 3,1 | 30,1 ± 3,7 |
| PETCO ₂ pico (mmHg) | 37,2 ± 3,4 | 39,4 ± 2,2 | 36,0 ± 3,3 |
| Pulso de O ₂ predito (%) | 113,4 ± 20,1 | 112,0 ± 9,8 | 114,1 ± 24,0 |
| CVF (L) | 4,6 ± 1,3 | 5,4 ± 1,3 | 4,1 ± 1,1 |
| VEF1 (L) | 4,1 ± 1,2 | 4,8 ± 1,2 | 3,7 ± 1,0 |
| VEF1/CVF (%) | 90,5 ± 7,5 | 89,3 ± 8,2 | 91,1 ± 7,1 |
| PFE (L/s) | 8,6 ± 2,7 | 9,5 ± 3,0 | 8,2 ± 2,5 |
| FC/VO ₂ (bpm/L/min) | 40,0 ± 13,5 | 32,9 ± 8,8 | 43,7 ± 14,2 |
| HRR-1 (bpm) | 16,8 ± 8,4 | 14,8 ± 7,8 | 17,9 ± 8,7 |

| | | | |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| EFL/VT (%) | 13,9 ± 29,9 | 22,6 ± 28,6 | 9,2 ± 21,7 |
| RE _{VAT} (ml/kg/km) | 188,2 ± 32,2 | 186,9 ± 33,2 | 188,9 ± 32,1 |
| RE _{RCP} (ml/kg/km) | 173,6 ± 20,8 | 169,6 ± 18,7 | 175,7 ± 21,9 |

Os dados são relatados como média ± DP ou N (%). Abreviaturas: TECP, teste cardiopulmonar; RER, relação de troca respiratória; VO₂VAT, consumo de oxigênio no limiar anaeróbio ventilatório; VO₂pico, consumo de oxigênio de pico; OUES, inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; VE, equivalente ventilatório; MVV, ventilação voluntária máxima; VCO₂, saída de dióxido de carbono; PETCO₂, dióxido de carbono expirado do paciente; CVF, capacidade vital forçada; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE, pico de fluxo expiratório; FC, frequência cardíaca; HRR-1, recuperação da frequência cardíaca 1 minuto após o exercício; EFL, fluxo aéreo expiratório; VT, volume corrente; RE_{VAT}, economia de corrida no limiar anaeróbio ventilatório; RE_{RCP}, economia de corrida no ponto de compensação respiratória; ECG, eletrocardiograma; N/A, não aplicável.; bAlteração do ritmo, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o TECP e/ou recuperação que não levaram ao término do teste (13); cdados omissos: 4 participantes (assintomáticos, n = 2; sintomáticos, n = 2).

Tabela 6 – Outros testes diagnósticos para miocardite

| Características dos participantes | Amostra total (n = 46) | Assintomáticos (n = 16) | Sintomáticos persistentes (n=30) |
|---|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Alterações no ECG ^b (n [%]) | 18 (39,1) | 9 (52,9) | 9 (30,0) |
| Extrassístole ventricular isolada | 13 (28,3) | 7 (43,7) | 6 (20,0) |
| Extrassístole supraventricular isolada | 4 (8,7) | 2 (12,5) | 2 (6,7) |
| Bigeminismo | 2 (4,3) | 2 (12,5) | 0 (0,0) |
| Alteração de repolarização ventricular | 2 (4,3) | 0 (0,0) | 2 (6,7) |
| Alteração de Troponina T ^c | 3 (7,1) | 1 (7,1) | 2 (7,1) |

Os dados são relatados como média \pm DP ou N (%). ^bAlteração do ritmo, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o TECP e/ou na recuperação que não levaram ao término do teste. (13) ^cDados omissos: 4 participantes (assintomáticos, n = 2; sintomáticos, n = 2).

Houve maior proporção de participantes sintomáticos com dados anormais para inclinação VE/VCO₂ ($p < 0,001$), PETCO₂ em repouso ($p = 0,007$) e pico de PETCO₂ ($p = 0,009$) vs. participantes assintomáticos. Em contraste, anormalidades no EFL/VT foram mais frequentes entre os participantes assintomáticos ($p = 0,012$). A taxa de anormalidades em outras variáveis do TECP foi comparável entre participantes assintomáticos e sintomáticos (Tabela 3).

Entre atletas de elite e altamente treinados, as diferenças na taxa de achados anormais entre participantes assintomáticos e sintomáticos observadas para a amostra total não foram mais estatisticamente significativas (todos $p > 0,050$), exceto para EFL/VT, que foi mais frequente entre os participantes assintomáticos. ($p = 0,033$) (Tabela 3).

Tabela 7 – Resultados anormais

| Variável | Assintomático | Sintomático | Valor de P |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|------------|
| | Achados | Achados | |
| | anormais | anormais | |
| | <i>n</i> [%] | <i>n</i> [%] | |
| Amostra total (<i>n</i> = 46) | <i>n</i> = 16 | <i>n</i> = 30 | |
| VO _{2VAT} predito (%) | 0 (0,0) | 3 (10,0) | 0,191 |
| VO _{2pico} predito (%) | 0 (0,0) | 2 (6,7) | 0,291 |
| OUES (L/min) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | N/A |
| VE/MVV pico | 5 (29,4) | 11 (36,7) | 0,713 |
| VE/VCO ₂ slope | 1 (5,9) | 19 (63,3) | <0,001 |
| PETCO ₂ repouso | 4 (23,5) | 20 (66,7) | 0,007 |
| (mmHg) | | | |
| PETCO ₂ pico(mmHg) | 0 (0,0) | 10 (33,3) | 0,09 |
| Pulso de O ₂ predito (%) | 0 (0,0) | 1 (3,2) | 0,460 |
| CVF (L) | 4 (23,5) | 9 (30,0) | 0,720 |
| VEF1 (L) | 1 (5,9) | 6 (20,0) | 0,216 |
| VEF1/CVF (%) | 2 (11,8) | 1 (3,3) | 0,230 |
| PFE (L/s) | 11 (64,7) | 19 (63,3) | 0,713 |
| FC/VO ₂ (bpm/L/min) | 1 (5,9) | 7 (23,3) | 0,145 |
| HRR-1 (bpm) | 6 (35,3) | 8 (26,7) | 0,447 |
| EFL/VT (%) | 9 (52,9) | 6 (20,0) | 0,012 |
| RE _{VAT} (ml/kg/km) | 2 (11,8) | 4 (13,3) | 0,936 |

| | | | |
|--------------------------------|----------|----------|-------|
| RE _{RCP} (ml/kg/km) | 0 (0,0) | 2 (6,7) | 0,291 |
| Alterações no ECG ^b | 9 (52,9) | 9 (30,0) | 0,082 |
| (n [%]) | | | |

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal; TECP, teste cardiopulmonar; RER, relação de troca respiratória; VO_{2VAT}, consumo de oxigênio no limiar anaeróbio ventilatório; VO_{2pico}, consumo de oxigênio de pico; OUES, inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; VE, equivalente ventilatório; MVV, ventilação voluntária máxima; VCO₂, saída de dióxido de carbono; PET_{CO₂}, dióxido de carbono expirado do paciente; CVF, capacidade vital forçada; VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE, pico de fluxo expiratório; FC, frequência cardíaca; HRR-1, recuperação da frequência cardíaca 1 minuto após o exercício; EFL, fluxo aéreo expiratório; VT, volume corrente; RE_{VAT}, economia de corrida no limiar anaeróbio ventilatório; RERCP, economia de corrida no ponto de compensação respiratória; ECG, eletrocardiograma; N/A, não aplicável.

^aNo momento da infecção; ^bAlteração do ritmo, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o TECP e/ou na recuperação que não levaram ao término do teste. (13)

Tabela 8 – Análise apenas de atletas de elite e alto rendimento

| Elite/Atletas de alto rendimento (<i>n</i> = 26) | <i>n</i> = 15 | <i>n</i> = 11 | Valor de P |
|---|----------------------|----------------------|-------------------|
| VO _{2VAT} Predito (%) | 0 (0,0) | 1 (9,1) | 0,234 |
| VO _{2pico} Predito (%) | 0 (0,0) | 1 (9,1) | 0,234 |
| OUES (L/min) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | N/A |
| VE/MVV pico | 5 (33,3) | 4 (36,4) | 0,873 |
| VE/VCO ₂ slope | 1 (6,7) | 4 (36,4) | 0,058 |
| PETCO ₂ repouso (mmHg) | 4 (26,7) | 7 (63,6) | 0,059 |
| PETCO ₂ pico (mmHg) | 0 (0,0) | 2 (18,2) | 0,086 |
| Pulso de O ₂ predito (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | N/A |
| CVF (L) | 4 (26,7) | 3 (27,3) | 0,973 |
| VEF1 (L) | 1 (6,7) | 2 (18,2) | 0,364 |
| VEF1/CVF (%) | 2 (13,3) | 0 (0,0) | 0,207 |
| PFE (L/s) | 11 (73,3) | 7 (63,6) | 0,597 |
| FC/VO ₂ (bpm/L/min) | 1 (6,7) | 0 (0,0) | 0,382 |
| HHR-1 (bpm) | 5 (33,3) | 4 (36,4) | 0,873 |
| EFL/VT (%) | 9 (60,0) | 2 (18,2) | 0,033 |
| RE _{VAT} (ml/kg/km) | 2 (13,3) | 2 (18,2) | 0,735 |
| RE _{RCP} (ml/kg/km) | 0 (0,0) | 2 (18,2) | 0,086 |
| Alterações no ECG ^b (<i>n</i> [%]) | 9 (60,0) | 3 (27,3) | 0,098 |

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal; TECP, teste cardiopulmonar; RER, relação de troca respiratória; VO_{2VAT} , consumo de oxigênio no limiar anaeróbio ventilatório; VO_{2pico} , consumo de oxigênio de pico; OUES, inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; VE, equivalente ventilatório; MVV, ventilação voluntária máxima; VCO_2 , saída de dióxido de carbono; PET_{CO_2} , dióxido de carbono expirado do paciente; CVF, capacidade vital forçada; VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE, pico de fluxo expiratório; FC, frequência cardíaca; HRR-1, recuperação da frequência cardíaca 1 minuto após o exercício; EFL, fluxo aéreo expiratório; VT, volume corrente; RE_{VAT} , economia de corrida no limiar anaeróbio ventilatório; RERCP, economia de corrida no ponto de compensação respiratória; ECG, eletrocardiograma; N/A, não aplicável.

^aNo momento da infecção; ^bAlteração do ritmo, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o TECP e/ou na recuperação que não levaram ao término do teste. (13)

5 DISCUSSÃO

5.1 Estudo 1

Este estudo mostrou uma taxa de ataque elevada de SARS-CoV-2 durante a temporada de futebol de 2020 em São Paulo. A incidência observada nesta coorte de atletas foi a mais alta entre as ligas esportivas do mundo até o momento do estudo(5,7,33). Foi observado que a taxa de ataque apresentada nesta coorte estava dentro da faixa de prevalência observada em profissionais de saúde de alto risco (9,9 a 24,4%) (51). De fato, essa população foi testada repetidas vezes, mesmo sem a presença de suspeita de contaminação pelo vírus. Ainda assim, esses dados lançaram dúvidas sobre a segurança da abertura do esporte durante num formato sem a instauração de uma “bolha”, apenas com rastreamento diagnóstico, num cenário de epidemia ainda sem mitigação.

Os casos positivos provavelmente estão associados a interações sociais intensas, viagens frequentes e, mais importante, transmissão comunitária descontrolada, ao invés de transmissão dentro do jogo (7). O gráfico 2 ilustra a taxa de infecção da população brasileira, do estado de São Paulo e dos atletas da amostra estudada em períodos pré e pós retorno das competições.

Corroborando nossos achados, outros eventos demonstraram que as taxas de ataque da COVID-19 aumentavam consideravelmente durante eventos esportivos realizados em locais onde a infecção não estava devidamente controlada. A Eurocopa foi um exemplo disso. Houve aumento dos casos positivos nas cidades onde ocorreram os jogos com presença de público,

principalmente em jogos considerados mais importantes(55). A segurança do evento foi amplamente discutida na ocasião e as indicações de vacinação e de manter os cuidados com multidões foram reforçadas.

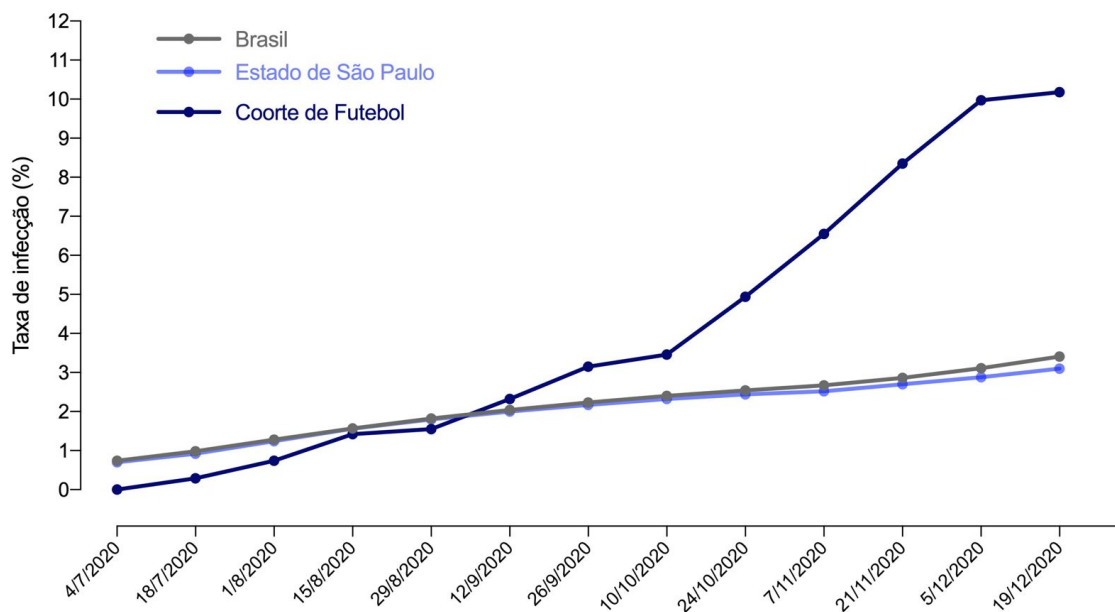
Nos Jogos Olímpicos Tóquio não havia plateia ou torcida nas disputas do evento. Ainda assim, a incidência de infectados na população local subiu de forma exponencial, 115% acima do esperado para o período. Isso teve influência de vários fatores como aumento da migração, maior capacidade de testagem, *status vacinal variado* entre os imigrantes.(56) O protocolo de segurança dos Jogos envolveu a aplicação de diversas estratégias, como as chamadas “bolhas” de isolamento (espaços de circulação altamente restrita, com controle de testagem e isolamento de casos suspeitos), questionário de sintomas, testagens frequentes (diárias para atletas e semanais para trabalhadores do evento), tecnologia de identificação de contato interpessoal. O transporte era restrito e direcionava o atleta diretamente para os locais de competição. Ainda assim, houve um número alto de transmissão, que foi atribuído ao aumento da contaminação na população geral. No entanto, a delegação brasileira submeteu-se a um protocolo rígido de testagens, isolamento e bolha durante sua estadia no Japão. O resultado foi a prevenção total de infecção de seus integrantes (57)

De volta ao nosso estudo, em consonância com a literatura (5,7,33), nossos dados mostraram que os atletas com teste positivo para SARS-CoV-2 muitas vezes passaram por uma COVID-19 leve. A equipe, no entanto, teve o risco de evoluir com formas mais graves da doença. Como o número de casos moderados a graves foi baixo, esta premissa não se confirmou.

Um ponto de preocupação é que atletas infectados podem ser potenciais vetores de transmissão. Infelizmente, a estratégia de rastrear contatos de

indivíduos infectados para interromper cadeias de transmissão não foi possível no Brasil, uma vez que não havia teste para os assintomáticos na população. Isso dificultou a estimativa da taxa de ataque secundário na família, no domicílio ou no local de treinamento. Outra limitação refere-se ao fato de que algumas equipes foram autorizadas a testar o SARS-CoV-2 em diferentes laboratórios, o que possivelmente levou à subestimação da infecção nessa coorte.

Gráfico 2 Taxa de infecção em São Paulo, no Brasil e na coorte presente.



5.2 Estudo 2

Esta abrangente revisão sistemática e meta-análise compilou evidências sobre a manifestação da COVID-19 em atletas. As taxas combinadas de eventos para doenças assintomáticas, leves, moderadas e graves foram de 25,5%, 68,6%, 6,7% e 1,3%, respectivamente. Embora um crescente corpo de conhecimento revisado aqui indique que os sintomas agudos são geralmente leves ou ausentes nessa população (aproximadamente 94% dos casos), evidências emergentes sugerem que uma proporção considerável de atletas (3,8%–17,0%) pode apresentar sintomas persistentes. Estes sintomas podem ser potencialmente prejudiciais ao desempenho, influenciando as decisões e o tempo de retorno ao esporte. Envolvimento miocárdico (ou seja, miocárdio anormal manifestado por ECG, ecocardiograma e/ou RNM, com ou sem troponina elevada) foi identificado em 5% da amostra disponível, mas isso não pode ter relação causal com COVID-19, uma vez que nenhum dos os 11 estudos que tiveram parâmetros de controle (por exemplo, atletas não infectados, imagens pré-infecção) puderam confirmar os eventos cardíacos relatados relacionados à infecção por COVID-19. Esta revisão também revela a ausência de grupos de controle ou dados de linha de base anteriores (ou seja, pré-infecção) para a avaliação do envolvimento cardíaco pela COVID-19, tamanhos de amostra pequenos, falta de estratégias claras para identificar e lidar com possíveis fatores de confusão (por exemplo, doenças, tabagismo, COVID-19 anterior, estado vacinal) e inconsistência ou falta de clareza em como a gravidade dos sintomas foi definida em vários estudos incluídos. Isso denota

limitações relevantes da literatura que devem ser abordadas em investigações subsequentes.

Esta revisão traz uma caracterização relevante das apresentações de sintomas agudos em atletas competitivos, mostrando que aproximadamente um quarto dos testados eram assintomáticos, o que é menos do que um terço estimado em estudos populacionais.(58) Isso possivelmente ocorre porque os atletas em geral tendem a ser acompanhados de perto pela equipe médica, possivelmente resultando em uma detecção mais eficaz de casos oligossintomáticos; além disso, os atletas sintomáticos podem estar mais inclinados a participar de um estudo de triagem do que os assintomáticos (viés de seleção). Por outro lado, casos graves entre atletas (1,3%) foram um pouco menos frequentes do que na população jovem (por exemplo, 2,7%),(59) o que poderia sublinhar o papel potencial de altos níveis de atividade física e/ou aptidão física como protetores fatores contra COVID-19 grave, embora outros fatores, como nutrição e qualidade do sono, também possam desempenhar um papel na resposta imune a infecções.(60–63)

De relevância, descobrimos que uma pequena proporção de atletas (5,0%) teve envolvimento miocárdico após a recuperação da infecção, corroborando observações anteriores.(64,65) No entanto, nossa revisão sistemática não pôde confirmar se essas anormalidades foram causadas pela COVID-19, dado que, entre 25 estudos que relatam avaliações cardíacas pós-agudas da COVID-19, apenas 11 tinham parâmetros de controle (por exemplo, atletas não infectados, controles saudáveis, imagens de linha de base). De fato, nenhum desses estudos empregando controles encontrou evidências convincentes para indicar que a anormalidade cardíaca era atribuível à COVID-

19. Sabe-se que a prevalência de anormalidades cardíacas em atletas independentemente da COVID-19 é heterogênea(65) e pode chegar até 12% em corredores, de acordo com achados de RNM sugestivos de miocardite com base na presença de realce tardio por gadolínio.(66) Essa heterogeneidade pode ser explicada pela variabilidade técnica local-específica e aspectos de interpretação.(67) À medida que o conhecimento evolui, a RNM tem sido recomendada quando há suspeita clínica de envolvimento cardíaco, e não como ferramenta de triagem primária.(67) Isso é corroborado pelo fato de que não houve um único caso de complicação cardíaca relatado como claramente relacionado à COVID-19,(68) o que é confirmado na presente revisão. No entanto, ainda são necessários mais estudos usando controles apropriados para investigar o papel da COVID-19 no envolvimento miocárdico em atletas.

Um achado preocupante é que a literatura mostrou uma proporção significativa e variável de atletas que tiveram COVID-19 (3,8%–17,0%) e que apresentaram sintomas pós-agudos, incluindo anosmia/disgeusia (30%), tosse (16%), fadiga (9%), dor torácica (8%) e cefaleia (6%).(30,32,37,44) Sintomas persistentes também são relatados com frequência na população geral. Entre os profissionais de saúde, por exemplo, 32% relataram sintomas persistentes 3 a 4 meses após o COVID-19, com fadiga moderada a grave sendo o sintoma mais relatado.(69) Além disso, a dispneia foi o sintoma mais relatado entre os pacientes não críticos (30 %)(70) e não hospitalizados (18%)(71) em 2,0 e 3,9 (intervalo: 1,5–6,0) meses após a infecção, respectivamente. É importante ressaltar que, conforme destacado por *Hull et al.*,(37) a proporção de atletas não totalmente recuperados da COVID-19 parece ser significativamente maior do que a de outras doenças respiratórias agudas (aproximadamente 4%). No

esporte profissional, muitos atletas geralmente voltam a jogar dentro de 5 a 10 dias após uma infecção assintomática ou leve,(72,73) o que pode ser um desafio para aqueles que apresentam algum tipo de sintoma na retomada do treinamento/competição. O impacto de médio a longo prazo (ou seja, semanas a meses) da COVID-19 longa na saúde e desempenho dos atletas, bem como seus preditores, ainda precisam ser investigados.

Nossa avaliação expôs várias limitações dentro da base de evidências, que podem afetar a interpretação dos resultados e que devem ser abordadas em estudos futuros. Por exemplo, mais de 80% dos estudos incluídos não identificaram potenciais fatores de confusão (por exemplo: doenças pré-existentes, estado vacinal) e não estabeleceram estratégias para lidar com eles; muitos desfechos, como os critérios pelos quais a gravidade dos sintomas foi julgada, foram mal definidos em muitos estudos, o que dificulta a comparação entre eles; Comparadores, como grupos controle não infectados ou dados pré-infecção, foram escassos para avaliações pós-agudas de COVID-19, o que torna difícil determinar se os resultados são diretamente atribuíveis à COVID-19. Embora na maioria dos estudos (n=28) o diagnóstico de COVID-19 tenha sido feito usando métodos válidos (por exemplo, PCR, anticorpo/antígeno), quatro estudos não forneceram informações sobre testes diagnósticos. Outros estudos descrevem claramente como os participantes foram diagnosticados. O viés de seleção pode ter contribuído para a taxa de eventos de sintomas agudos heterogêneos e possivelmente superestimados, que pode ser reduzido com estudos de coorte em larga escala que poderiam fornecer um denominador mais preciso. A falta de critérios claros e padronizados para definir as apresentações dos sintomas, juntamente com a variabilidade nas características dos

participantes e desenhos de estudo, pode explicar a heterogeneidade substancial nas estimativas agrupadas, como evidenciado por valores geralmente altos de I^2 . Além disso, nossa análise de sensibilidade testando atletas profissionais/de elite e universitários separadamente sugere uma taxa relativamente semelhante de casos assintomáticos, leves e moderados, com ICs sobrepostos; embora os casos graves tenham sido ligeiramente diferentes entre esses dois subgrupos, deve-se ter cautela ao interpretar esses dados considerando o número muito baixo de casos ($n=12$). Novos estudos devem investigar se as apresentações da COVID-19 mudam em função dos níveis competitivos. Além disso, todos os estudos originais avaliados nesta revisão foram realizados antes do surgimento da variante Omicron; portanto, o papel dessa variante nas apresentações agudas e pós-agudas de COVID-19 em atletas merece investigação. Como havia poucas informações disponíveis sobre o estado vacinal dos atletas, esta revisão não conseguiu testar o efeito da imunização sobre os sintomas de COVID-19 na população de atletas, outro tópico que merece novos estudos. Finalmente, a ausência de estudos que aplicaram sistematicamente avaliações seriadas claramente definidas de atletas infectados impede qualquer inferência sobre a resolução de sintomas persistentes nesta população. Essas limitações devem ser consideradas ao interpretar os achados desta revisão. A correção desses problemas em estudos futuros melhorará a compreensão do impacto da COVID-19 nos atletas e apoiará o desenvolvimento de medidas de segurança e recomendações de retorno ao jogo.

5.3 Estudo 3

Este estudo descreveu dados de TECP em atletas e em indivíduos fisicamente ativos em função da sintomatologia cardiorrespiratória persistente. Houve 3 achados principais: i) A taxa de participantes sintomáticos (aqueles com sintomas cardiopulmonares persistentes) exibindo achados anormais de TECP associados à diminuição da capacidade aeróbica e ineficiência ventilatória (por exemplo, inclinação VE/VCO_2) foi maior do que a de participantes assintomáticos; ii) O TECP pode ser útil para identificar algumas respostas fisiológicas anormais (por exemplo, HRR-1, PEF) durante e após o exercício também em alguns participantes assintomáticos; e iii) entre atletas de elite e altamente treinados, a proporção de anormalidades do TECP foi comparável entre os sintomáticos e assintomáticos. Além disso, a economia de corrida não foi afetada neste grupo.

Nossos achados concordam com estudos anteriores mostrando anormalidades na espirometria entre atletas com sintomas persistentes.(28,30,35) No entanto, também encontramos uma alta proporção de participantes exibindo eficiência ventilatória anormal, o que não é frequentemente relatado em outras coortes. (24,28,30,35,74) Esses estudos são difíceis de comparar, pois variam muito em termos de tempo de TECP em relação ao início da COVID-19 e à presença de sintomas persistentes. Nossa análise de sensibilidade composta por atletas sintomáticos de elite e altamente treinados mostrou menor número de casos com valores anormais de inclinação VE/VCO_2 (36,4%) em relação aos encontrados na amostra geral (63,3%), que também incluiu indivíduos treinados recreativamente. Isso sugere que o status do treinamento pode ser um fator que afeta as anormalidades da eficiência ventilatória após a COVID-19, com indivíduos altamente treinados

provavelmente sendo menos suscetíveis a deficiências na eficiência ventilatória do que os menos treinados. Por outro lado, uma baixa reserva respiratória (avaliada pelo pico de VE/MVV), por exemplo, pareceu se manifestar independentemente do status de treinamento. De fato, como a COVID-19 afeta distintamente indivíduos com diferentes níveis de treinamento requer uma investigação mais profunda.

Um dado interessante deste estudo foi a capacidade do TECP não apenas reproduzir sintomatologia cardiorrespiratória persistente em indivíduos treinados, mas também detectar algumas anormalidades em assintomáticos. Por exemplo, participantes sem sintomas persistentes apresentaram altas taxas de alterações no pico de fluxo expiratório (PFE) (cerca de 65%), EFL/VT (cerca de 53%) e HRR-1 (cerca de 35%). Esses achados sugerem que mesmo indivíduos assintomáticos treinados podem apresentar anormalidades subclínicas nas respostas ventilatórias, como, por exemplo, alterações na mecânica respiratória, limitação do fluxo expiratório, aumento da demanda ventilatória; e recuperação mais lenta da FC pós-exercício, o que é sugestivo de disautonomia (75), embora seja impossível determinar se essas alterações estão ligadas ao COVID-19 ou se são pré-existent.

Indivíduos sintomáticos apresentaram mais anormalidades no TECP e na espirometria do que os assintomáticos (particularmente baixa eficiência ventilatória); no entanto, quando atletas de elite/altamente treinados foram analisados separadamente, a sintomatologia persistente não se associou claramente aos achados do TECP. Tem sido sugerido que o TECP tem uma grande utilidade clínica ao identificar anormalidades cardiorrespiratórias que podem servir como alvos terapêuticos em atletas que apresentam uma alta carga

de sintomas cardiopulmonares persistentes ou de início tardio após a COVID-19.(76) O presente estudo estende essa noção para atletas e indivíduos fisicamente ativos que não apresentam sintomatologia persistente. Embora a solicitação generalizada de TECP e/ou espirometria não seja viável, pode ser útil em esportes de elite, sempre que disponível. A justificativa seria que, embora as anormalidades do TECP observadas aqui não pareçam representar nenhum risco relacionado à saúde para o retorno ao esporte, elas podem limitar o desempenho do exercício, o que é particularmente preocupante para atletas de elite.(77) Novos estudos com o objetivo de tratar anormalidades encontradas no TECP e na espirometria para abreviar o retorno ao treinamento e a recuperação ideal do desempenho são necessários.

Este estudo tem várias limitações. Primeiro, nosso desenho transversal não permite determinar o curso das anormalidades do TECP. Em segundo lugar, a amostra foi selecionada por conveniência e não representa todo o espectro de modalidades esportivas e status de treinamento. Terceiro, não tínhamos dados de TECP antes da infecção por COVID-19 para confirmar que as anormalidades observadas não eram pré-existentes. Quarto, este estudo foi realizado durante a predominância de diferentes variantes, mas não foi possível determinar o impacto de cada uma delas. Por fim, a maioria dos participantes não havia sido vacinada antes de ser infectada neste estudo, de modo que o papel da vacinação nos sintomas pós-COVID e anormalidades do TECP ainda precisa ser abordado.

6 CONCLUSÕES

6.1 Estudo 1

Encontramos uma alta taxa de ataque de SARS-CoV-2 em uma grande coorte de atletas profissionais e funcionários envolvidos no esporte de elite. Esses dados podem ajudar os formuladores de políticas e federações esportivas a tomarem uma decisão informada e baseada em evidências sobre a (des)continuação das competições, principalmente durante uma epidemia não controlada.

6.2 Estudo 2

Esta revisão sistemática fornece uma ampla caracterização das apresentações de COVID-19 em atletas e indica que a maioria (cerca de 94%) apresenta sintomas leves ou não agudos. As evidências disponíveis não puderam confirmar uma relação causal entre COVID-19 e envolvimento miocárdico. A análise conjunta sugere que uma proporção variável de atletas (3,8%–17,0%) pode apresentar sintomas persistentes após a recuperação da infecção, o que pode afetar o processo de tomada de decisão de retornar o indivíduo afetado aos treinos ou competições. Estudos futuros devem incorporar comparadores, definir claramente seus critérios e resultados, identificar possíveis fatores de confusão e acompanhar sistematicamente atletas

infectados para entender melhor os preditores e o curso natural do COVID-19 nessa população.

As evidências ainda são escassas, mas sugerem que uma proporção considerável de atletas de elite pode apresentar sintomas debilitantes de desempenho pelo menos até 30 dias após a infecção, o que pode afetar a decisão de voltar a jogar. Dentre as lacunas encontradas na literatura, destaca-se a escassez de estudos de coorte avaliando de forma abrangente a possível presença, preditores e curso natural de sequelas pós-COVID19 que podem afetar a saúde e o desempenho dos atletas.

6.3 Estudo 3

Uma proporção considerável de atletas altamente treinados e de indivíduos fisicamente ativos apresentou anormalidades no TECP após a COVID-19, mesmo aqueles que não apresentavam sintomatologia cardiorrespiratória persistente. Os achados atuais sugerem que o TECP deve ser solicitado principalmente para atletas/indivíduos fisicamente ativos com sintomas persistentes; sempre que disponível, também pode ser indicado para atletas de elite, independentemente da sintomatologia, para avaliar o estado cardiorrespiratório, detectar possíveis anormalidades cardiorrespiratórias subclínicas e informar estratégias de reabilitação ideais para a recuperação. A causalidade da infecção por COVID-19 e anormalidades do TECP ainda precisa ser comprovada.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Esta tese revela que a população de atletas, apesar de seu alto nível de treinamento, também é susceptível à contaminação viral pelo Sars-Cov-2. No entanto, a compreensão da causalidade de muitos dos sintomas e complicações após a COVID-19 ficaram sem confirmação, uma vez que faltam dados pré-infecção ou grupos de controle nos estudos realizados até o momento.

Além disso, a uniformização da classificação da gravidade dos sintomas se faz necessária para que toda a comunidade científica possa se engajar na compreensão da doença na população de interesse.

Novos estudos devem investigar se as apresentações da COVID-19 mudam em função dos níveis competitivos.

Não ficou esclarecido se há diferença de evolução da doença nesta população de acordo com a variante, que poderia ser uma linha para futuros estudos.

A vacinação foi introduzida em momentos diferentes, com diferentes tipos de vacinas em cada país, assim como os estudos realizados e abordados nesta tese tiveram realizações em diferentes períodos e estágios de cobertura vacinal de cada localidade. Desta forma, não foi possível inferir e fica a proposta de compreender como a vacinação interfere nos aspectos aqui estudados na população de atletas.

Mesmo entre os estudos que avaliaram a sintomatologia pós aguda da COVID-19, nota-se a ausência de algum que tenha aplicado avaliações seriadas para ter inferências mais concretas sobre os sintomas persistentes.

A partir da compreensão das anormalidades encontradas no TECP e na espirometria no presente estudo, cabe a realização de novos estudos para tratá-las e abreviar o retorno ao esporte e ao desempenho.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos 1, 2 e 3 foram publicados (referências a seguir) e os estudos 1 e 2 foram utilizados como referência para a produção do estudo 3.

Estudo 1

Gualano B, Brito GM, Pinto AJ, Lemes IR, Matos LDNJ, de Sá Pinto AL, Loturco I; Coalition SPORT-COVID-19. High SARS-CoV-2 infection rate after resuming professional football in São Paulo, Brazil. Br J Sports Med. 2021 Jul 5:bjsports-2021-104431. doi: 10.1136/bjsports-2021-104431. Epub ahead of print. PMID: 34226184.

Estudo 2

Lemes IR, Smaira FI, Ribeiro WJD, Favero NK, Matos LDNJ, Pinto ALS, Dolan E, Gualano B; Coalition SPORT-COVID-19. Acute and post-acute COVID-19 presentations in athletes: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2022 Aug;56(16):941-947. doi: 10.1136/bjsports-2022-105583. Epub 2022 May 27. PMID: 35623887.

Estudo 3

Brito GM, do Prado DML, Rezende DA, de Matos LDNJ, Loturco I, Vieira MLC, de Sá Pinto AL, Alô ROB, de Albuquerque LCA, Bianchini FR, Pinto AJ, Roschel H, Lemes ÍR, Gualano B; Coalition SPORT-COVID-19. The utility of cardiopulmonary exercise testing in athletes and physically active individuals with or without persistent symptoms after COVID-19. Front Med (Lausanne).

2023 Apr 26;10:1128414. doi: 10.3389/fmed.2023.1128414. PMID: 37181373;

PMCID: PMC10169680.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moura, J. E. N., Feitosa, I. de A. F., Nogueira, G. M. C. ., Villarim, P. V. de O., Teixeira, T. A. L., & Lima JG de. Comparação entre três protocolos para o retorno ao esporte durante a pandemia de COVID-19. *Rev Med (Rio J)*. 2021 May;100(3):279–86.
2. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247–50.
3. Gualano B, Brito GM, Pinto AJ, Lemes IR, Matos LDNJ, de Sá Pinto AL, et al. High SARS-CoV-2 infection rate after resuming professional football in São Paulo, Brazil. *Br J Sports Med*. 2021 Jul;
4. Moura, J. E. N., Feitosa, I. de A. F., Nogueira, G. M. C. ., Villarim, P. V. de O., Teixeira, T. A. L., & Lima JG de. Comparação entre três protocolos para o retorno ao esporte durante a pandemia de COVID-19. *Rev Med (Rio J)*. 2021;100(3):279–86.
5. Pedersen L, Lindberg J, Lind RR, Rasmussen H. Reopening elite sport during the COVID-19 pandemic: Experiences from a controlled return to elite football in Denmark. *Scand J Med Sci Sports*. 2021 Apr;31(4):936–9.
6. Meyer T, Mack D, Donde K, Harzer O, Krutsch W, Rössler A, et al. Successful return to professional men’s football (soccer) competition after the COVID-19 shutdown: a cohort study in the German Bundesliga. *Br J Sports Med*. 2021 Jan;55(1):62–6.

7. Jones B, Phillips G, Kemp S, Payne B, Hart B, Cross M, et al. SARS-CoV-2 transmission during rugby league matches: do players become infected after participating with SARS-CoV-2 positive players? *Br J Sports Med.* 2021 Jul;55(14):807–13.
8. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Nov;5(11):1265–73.
9. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. Vol. 6, *JAMA cardiology.* 2021. p. 116–8.
10. World Health Organization. World Health Organization. 2020. Clinical management of COVID-19: interim guidance.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar;372:n71.
12. Ardern CL, Büttner F, Andrade R, Weir A, Ashe MC, Holden S, et al. Implementing the 27 PRISMA 2020 Statement items for systematic reviews in the sport and exercise medicine, musculoskeletal rehabilitation and sports science fields: the PERSiST (implementing Prisma in Exercise, Rehabilitation, Sport medicine and SporTs s. *Br J Sports Med.* 2022 Feb;56(4):175–95.

13. McKay AKA, Stellingwerff T, Smith ES, Martin DT, Mujika I, Goosey-Tolfrey VL, et al. Defining Training and Performance Caliber: A Participant Classification Framework. *Int J Sports Physiol Perform*. 2022;17(2):317–31.
14. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan;167(2):211–77.
15. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999 Aug;116(2):488–503.
16. Peidro R, Argemi R, Batista J, Logioco L, Perez De Arenaza D, Bortman G. [Cardiac magnetic resonance and follow up of professional soccer players recovering from COVID-19]. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(4):491–5.
17. Costello BT, Climie RE, Wright L, Janssens K, Mitchell A, Wallace I, et al. Athletes with mild COVID-19 illness demonstrate subtle imaging abnormalities without exercise impairment or arrhythmias. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 May;29(6):e220–3.
18. Lopes LR, Miranda VA, Goes RA, Souza GG, Souza GR, Rocha JC, et al. Repercussions of the COVID-19 pandemic on athletes: a cross-sectional study. *Biol Sport*. 2021 Oct;38(4):703–11.

19. Kuitunen I, Uimonen MM, Ponkilainen VT. Team-to-team transmission of COVID-19 in ice hockey games - a case series of players in Finnish ice hockey leagues. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Mar;53(3):201–5.
20. Egger F, Faude O, Schreiber S, Gärtner BC, Meyer T. Does playing football (soccer) lead to SARS-CoV-2 transmission? - A case study of 3 matches with 18 infected football players. *Science & medicine in football*. 2021 Nov;5(sup1):2–7.
21. Fikenzler S, Kogel A, Pietsch C, Lavall D, Stöbe S, Rudolph U, et al. SARS-CoV2 infection: functional and morphological cardiopulmonary changes in elite handball players. *Sci Rep*. 2021 Sep;11(1):17798.
22. Vago H, Szabo L, Dohy Z, Merkely B. Cardiac Magnetic Resonance Findings in Patients Recovered From COVID-19: Initial Experiences in Elite Athletes. Vol. 14, *JACC. Cardiovascular imaging*. 2021. p. 1279–81.
23. Babszky G, Torma F, Aczel D, Bakonyi P, Gombos Z, Feher J, et al. COVID-19 Infection Alters the Microbiome: Elite Athletes and Sedentary Patients Have Similar Bacterial Flora. *Genes (Basel)*. 2021 Oct;12(10).
24. Csulak E, Petrov Á, Kováts T, Tokodi M, Lakatos B, Kovács A, et al. The Impact of COVID-19 on the Preparation for the Tokyo Olympics: A Comprehensive Performance Assessment of Top Swimmers. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep;18(18).
25. Mascia G, Pescetelli F, Baldari A, Gatto P, Seitun S, Sartori P, et al. Interpretation of elevated high-sensitivity cardiac troponin I in elite

- soccer players previously infected by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Int J Cardiol.* 2021 Mar;326:248–51.
26. Anastasio F, LA Macchia T, Rossi G, D'Abbondanza M, Curcio R, Vaudo G, et al. Mid-term impact of mild-moderate COVID-19 on cardiorespiratory fitness in élite athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 2022 Oct;62(10):1383–90.
 27. Cafiero G, Passi F, Calo' Carducci FI, Gentili F, Giordano U, Perri C, et al. Competitive sport after SARS-CoV-2 infection in children. *Ital J Pediatr.* 2021 Nov;47(1):221.
 28. Cavigli L, Frascaro F, Turchini F, Mochi N, Sarto P, Bianchi S, et al. A prospective study on the consequences of SARS-CoV-2 infection on the heart of young adult competitive athletes: Implications for a safe return-to-play. *Int J Cardiol.* 2021 Aug;336:130–6.
 29. Gervasi SF, Pengue L, Damato L, Monti R, Pradella S, Pirronti T, et al. Is extensive cardiopulmonary screening useful in athletes with previous asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection? *Br J Sports Med.* 2021 Jan;55(1):54–61.
 30. Komici K, Bianco A, Perrotta F, Dello Iacono A, Bencivenga L, D'Agnano V, et al. Clinical Characteristics, Exercise Capacity and Pulmonary Function in Post-COVID-19 Competitive Athletes. *J Clin Med.* 2021 Jul;10(14).

31. Spinicci M, Pengue L, Bartolozzi D, Quercioli M, Epifani F, Pollini S, et al. Soccer in the time of COVID-19: 1 year report from an Italian top league club, March 2020-February 2021. *Epidemiol Infect.* 2021 Sep;149:e207.
32. Krzywański J, Mikulski T, Krysztofiak H, Pokrywka A, Młyńczak M, Małek ŁA, et al. Elite athletes with COVID-19 - Predictors of the course of disease. *J Sci Med Sport.* 2022 Jan;25(1):9–14.
33. Schumacher YO, Tabben M, Hassoun K, Al Marwani A, Al Hussein I, Coyle P, et al. Resuming professional football (soccer) during the COVID-19 pandemic in a country with high infection rates: a prospective cohort study. *Br J Sports Med.* 2021 Oct;55(19):1092–8.
34. Andrianova RI, Fedoseev D V., Lenshina M V., Lubyshev EA. Monitoring of physical and functional state of elite basketball players in covid-19 pandemic. *Teoriya i Praktika Fizicheskoy Kultury.* 2021;2021(9):11–2.
35. Milovancev A, Avakumovic J, Lakicevic N, Stajer V, Korovljevic D, Todorovic N, et al. Cardiorespiratory Fitness in Volleyball Athletes Following a COVID-19 Infection: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr;18(8).
36. Çelik Z, Güzel NA, Kafa N, Köktürk N. Respiratory muscle strength in volleyball players suffered from COVID-19. *Ir J Med Sci.* 2022 Oct;191(5):1959–65.
37. Hull JH, Wootten M, Moghal M, Heron N, Martin R, Walsted ES, et al. Clinical patterns, recovery time and prolonged impact of COVID-19 illness

- in international athletes: the UK experience. *Br J Sports Med.* 2022 Jan;56(1):4–11.
38. Shah AB, Nabhan D, Chapman R, Chiampas G, Drezner J, Olin JT, et al. Resumption of Sport at the United States Olympic and Paralympic Training Facilities During the COVID-19 Pandemic. *Sports Health.* 2021;13(4):359–63.
 39. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, Chung EH, Terrin M, et al. Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection: Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol.* 2021 Sep;6(9):1078–87.
 40. Erickson JL, Poterucha JT, Gende A, McEleney M, Wencil CM, Castaneda M, et al. Use of Electrocardiographic Screening to Clear Athletes for Return to Sports Following COVID-19 Infection. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021 Apr;5(2):368–76.
 41. Hendrickson BS, Stephens RE, Chang J V, Amburn JM, Pierotti LL, Johnson JL, et al. Cardiovascular Evaluation After COVID-19 in 137 Collegiate Athletes: Results of an Algorithm-Guided Screening. Vol. 143, *Circulation.* United States; 2021. p. 1926–8.
 42. Hwang CE, Kussman A, Christle JW, Froelicher V, Wheeler MT, Moneghetti KJ. Findings From Cardiovascular Evaluation of National Collegiate Athletic Association Division I Collegiate Student-Athletes After Asymptomatic or Mildly Symptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Clin J Sport Med.* 2022 Mar;32(2):103–7.

43. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, Green G, DiFiori JP, Solomon G, et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. *JAMA Cardiol.* 2021 Jul;6(7):745–52.
44. Petek BJ, Moulson N, Baggish AL, Kliethermes SA, Patel MR, Churchill TW, et al. Prevalence and clinical implications of persistent or exertional cardiopulmonary symptoms following SARS-CoV-2 infection in 3597 collegiate athletes: a study from the Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes (ORCCA). *Br J Sports Med.* 2022 Aug;56(16):913–8.
45. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, Eckhardt LL, Grist TM, Kusmirek JE, et al. Evaluation for Myocarditis in Competitive Student Athletes Recovering From Coronavirus Disease 2019 With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiol.* 2021 Aug;6(8):945–50.
46. Teran RA, Ghinai I, Gretsch S, Cable T, Black SR, Green SJ, et al. COVID-19 Outbreak Among a University's Men's and Women's Soccer Teams - Chicago, Illinois, July-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Oct;69(43):1591–4.
47. Atherstone C, Peterson ML, Malone M, Honein MA, MacNeil A, O'Neal CS, et al. Time from Start of Quarantine to SARS-CoV-2 Positive Test Among Quarantined College and University Athletes - 17 States, June-October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan;70(1):7–11.

48. Brito D, Meester S, Yanamala N, Patel HB, Balcik BJ, Casaclang-Verzosa G, et al. High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Mar;14(3):541–55.
49. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, Diamond AB, George-Durrett K, Fish FA, et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes With Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). Vol. 143, *Circulation*. 2021. p. 609–12.
50. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, Kliethermes SA, Patel MR, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2021 Jul;144(4):256–66.
51. Schwellnus M, Sewry N, Snyders C, Kaulback K, Wood PS, Seocharan I, et al. Symptom cluster is associated with prolonged return-to-play in symptomatic athletes with acute respiratory illness (including COVID-19): a cross-sectional study-AWARE study I. *Br J Sports Med*. 2021 Oct;55(20):1144–52.
52. Robinson PG, Murray A, Close G, Kinane DF. Assessing the risk of SARS-CoV-2 transmission in international professional golf. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2021;7(2):e001109.
53. Schreiber S, Faude O, Gärtner B, Meyer T, Egger F. Risk of SARS-CoV-2 transmission from on-field player contacts in amateur, youth and professional football (soccer). *Br J Sports Med*. 2022 Feb;56(3):158–64.

54. Chen X, Chen Z, Azman AS, Deng X, Sun R, Zhao Z, et al. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021 May;9(5):e598–609.
55. Dehning J, Mohr SB, Contreras S, Dönges P, Iftekhhar EN, Schulz O, et al. Impact of the Euro 2020 championship on the spread of COVID-19. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35512-x>
56. Yoneoka D, Eguchi A, Fukumoto K, Kawashima T, Tanoue Y, Tabuchi T, et al. Effect of the Tokyo 2020 Summer Olympic Games on COVID-19 incidence in Japan: A synthetic control approach. *BMJ Open*. 2022;12(9):1–6.
57. Comitê Olímpico Brasileiro. COB website. 2021. Em acordo de cooperação com Fiocruz e Ministério da Saúde, COB mantém testes preventivos de Covid. Available from: <https://www.cob.org.br/pt/galerias/noticias/em-acordo-de-cooperacao-com-fiocruz-e-ministerio-da-saude-cob-mantem-testes-preventivos-de-covid/>
58. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655–62.
59. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0-24 Years - United States, March 1-December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan;70(3):88–94.

60. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Sep;75(9):1309–18.
61. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019 Jul;99(3):1325–80.
62. Walsh NP. Recommendations to maintain immune health in athletes. *Eur J Sport Sci.* 2018 Jul;18(6):820–31.
63. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012 Jan;463(1):121–37.
64. van Hattum JC, Spies JL, Verwijs SM, Verwoert GC, Planken RN, Boekholdt SM, et al. Cardiac abnormalities in athletes after SARS-CoV-2 infection: a systematic review. Vol. 7, *BMJ open sport & exercise medicine.* 2021. p. e001164.
65. Perrin T, Trachsel LD, Schneiter S, Menafoglio A, Albrecht S, Pirrello T, et al. Prevalence of abnormal electrocardiograms in Swiss elite athletes detected with modern screening criteria. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14376.
66. Breuckmann F, Möhlenkamp S, Nassenstein K, Lehmann N, Ladd S, Schmermund A, et al. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology.* 2009 Apr;251(1):50–7.
67. Phelan D, Kim JH, Drezner JA, Elliott MD, Martinez MW, Chung EH, et al. When to consider cardiac MRI in the evaluation of the competitive athlete

- after SARS-CoV-2 infection. Vol. 56, British journal of sports medicine. England; 2022. p. 425–6.
68. Sarma S, Everett BM, Post WS. Cardiac Involvement in Athletes Recovering From COVID-19: A Reason for Hope. Vol. 144, Circulation. 2021. p. 267–70.
69. Gaber TAZK, Ashish A, Unsworth A. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers. Occup Med (Lond). 2021 Jun;71(3):144–6.
70. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin Microbiol Infect. 2021 Feb;27(2):258–63.
71. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. Thorax. 2021 Apr;76(4):405–7.
72. Reynolds T. NBA changes COVID protocols, shortens path to return to play. The Associated Press. 2021;<https://www.nba.com/news/nba-changes-covid-protoc>.
73. NFL. NFLPA agree to modify COVID-19 protocols, cutting standard isolation period from 10 to 5 days [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nfl.com/news/nfl-nflpa-agree-to-modified-covid-19-protocols-cutting-standard-isolation-period>

74. Moulson N, Gustus SK, Scirica C, Petek BJ, Vanatta C, Churchill TW, et al. Diagnostic evaluation and cardiopulmonary exercise test findings in young athletes with persistent symptoms following COVID-19. *Br J Sports Med.* 2022 May;
75. Babb TG. Exercise ventilatory limitation: the role of expiratory flow limitation. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013 Jan;41(1):11–8.
76. Arena R, Faghy MA. Cardiopulmonary exercise testing as a vital sign in patients recovering from COVID-19. Vol. 19, *Expert review of cardiovascular therapy.* 2021. p. 877–80.
77. Lemes IR, Smaira FI, Ribeiro WJD, Favero NK, Matos LDNJ, Pinto AL de S, et al. Acute and post-acute COVID-19 presentations in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2022 Aug;56(16):941–7.