



DIPARTIMENTO DI MEDICINA E SCIENZE DELLA SALUTE

"Vincenzo Tiberio"

DOTTORATO DI RICERCA XXXIV CICLO

MEDICINA TRASLAZIONALE E CLINICA

CARATTERISTICHE CLINICHE, CAPACITA' FUNZIONALE E CARDIO-RESPIRATORIA

IN ATLETI COMPETITIVI POST-COVID 19.

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Germano GUERRA

Candidato:
Andrea Caiazzo

ANNO ACCADEMICO 2020-2021

Sommario

ABSTRACT	3
1.1 CoViD-19	5
1.1.1 <i>Eziologia</i>	5
1.1.2 <i>Trasmissione</i>	7
1.1.3 <i>Periodo di incubazione</i>	8
1.1.4 <i>Immunità e patogenesi</i>	9
1.1.5 <i>Fattori di rischio</i>	13
1.1.6 <i>Manifestazioni cliniche e strumentali</i>	13
1.1.7 CoViD-19 VARIANTI.....	17
COME SONO CLASSIFICATE LE VARIANTI E CHI LE MONITORA	17
<i>Le varianti di interesse</i>	18
<i>Le varianti ‘preoccupanti’</i>	18
QUALI VARIANTI SONO SOTTO OSSERVAZIONE IN QUESTO MOMENTO	18
1.3 TEST DA SFORZO CARDIO-POLMONARE (CPET)	21
1.3.1 <i>Definizione</i>	21
1.3.2 <i>Fisiologia dell’esercizio fisico</i>	22
1.3.3 <i>Indicazioni al CPET</i>	24
1.3.4 <i>Modalità di esecuzione</i>	26
1.3.5 <i>Parametri</i>	28
1.3.6 <i>CPET nei pazienti post - COVID 19</i>	35
2 OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	38
3 MATERIALE E METODI.....	39
3.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO	39
3.2 SPIROMETRIA	40
3.3 ECOCARDIOGRAFIA	40
3.4 CPET	41
3.5 ANALISI STATISTICA.....	42
4 RISULTATI.....	43
4.1 RISULTATI CLINICI E STRUMENTALI NEGLI ATLETI CON COVID-19	43
4.2 CONFRONTO TRA COVID-19 E CONTROLLI SANI (HC)	52
5 DISCUSSIONE.....	55
6 CONCLUSIONI.....	58

ABSTRACT

Non sono presenti molti studi in letteratura circa le modificazioni che interessano la funzione cardiovascolare e polmonare negli adulti che praticano attività sportiva dopo essere stati affetti da COVID-19, specialmente tra gli atleti. L'obiettivo di questo studio è stato quello di descrivere la presentazione clinica del COVID-19 in una coorte di atleti competitivi, e i parametri della spirometria, ecocardiografia e la funzionalità cardio-respiratoria durante l'esercizio.

Metodi: ventiquattro atleti competitivi con COVID-19 sono stati reclutati per questo studio dopo aver terminato l'autoisolamento e dopo aver ottenuto un esito negativo del tampone molecolare per SARS-CoV-2. Tutti gli atleti sono stati sottoposti a valutazione clinica, spirometria, ecocardiografia e test da sforzo cardiopolmonare (CPET). Questi dati sono stati confrontati con un gruppo di atleti sani di controllo.

Risultati: l'anosmia era il sintomo più frequente presente nel 70,83% dei pazienti, seguito da mialgia, affaticamento e ageusia. I sintomi persistenti più frequenti erano anosmia nel 45,83% e ageusia nel 33,33%. Rispetto ai controlli, i pazienti COVID-19 hanno presentato un FEV1% più basso: 97,5 (91,5-108) vs 109 (106-116) $p=0,007$. Il massimo consumo di ossigeno (VO_{2max}) nei pazienti COVID-19 era 50,1 ml/min/kg (47,7-51,65) vs 49 ml/min/kg (44,2-52,6) nei controlli ($p=0,618$).

Conclusioni: Non è stata identificata una capacità funzionale ridotta durante sforzo e le funzioni polmonari e cardiovascolari non sono compromesse durante la fase immediata dopo negativizzazione in una popolazione di adulti fisicamente attivi, ad eccezione della riduzione del FEV1%. Il ruolo protettivo dell'attività fisica nei confronti della presentazione e delle conseguenze del COVID-19 andrebbe ulteriormente indagato.

1. Introduzione

Negli ultimi mesi del 2019 compare in Cina, per la prima volta, un nuovo virus appartenente alla famiglia dei Coronavirus che viene identificato come SARS-CoV-2. Nei primi mesi del 2020 quella che sembrava una infezione facilmente controllabile e da riferire solo al paese asiatico, diventa rapidamente una pandemia mondiale come dichiarato dall'OMS il giorno 11 Marzo 2020¹. Di seguito a questa dichiarazione ciò che prima chiamavamo “normalità” cessa di esistere lasciando spazio a nuovi scenari. Entrano nel gergo comune nuovi termini quali “lockdown”, mascherine filtranti, distanziamento e affollamento. La malattia da CORONAVIRUS 2019 (COVID-19) causa una nuova sindrome respiratoria acuta² (Sars-CoV-2) che ha colpito milioni di persone a livello globale. Tale patologia è caratterizzata da febbre, tosse, respiro corto, anosmia, ageusia, mialgia, affaticamento generale e nausea/vomito o diarrea³. La malattia da COVID-19 comporta severe complicanze nei pazienti ospedalizzati, tra le quali: insufficienza respiratoria, eventi tromboembolici, miocarditi, aritmie ed instabilità emodinamica. I giovani e gli individui allenati, colpiti da questa infezione, hanno in genere sintomi lievi e/o moderati⁴ limitati in genere alle prime vie aeree, ed in genere non necessitano né di ospedalizzazione né di esami aggiuntivi. Studi recenti condotti su atleti asintomatici o con sintomi moderati non hanno rivelato significative anomalie nei test di laboratorio e nel monitoraggio cardiaco con ecocardiogramma o con test durante esercizio fisico⁵. Numerosi report hanno descritto, però, una compromissione prolungata in molti pazienti nel periodo post-infezione da COVID-19⁶⁻⁷ con numerosi programmi di riabilitazione e la persistenza di dispnea da sforzo. Numerosi soggetti nel periodo post-COVID-19 hanno presentato una funzione polmonare alterata⁷ con presenza di opacità a vetro smerigliato e un mancato miglioramento della funzione polmonare a 12 mesi dall'infezione⁸ facendo sollevare numerose preoccupazioni circa la possibilità di compromissione a lungo termine dell'apparato respiratorio e di conseguenza delle prestazioni fisiche. In base alle informazioni in nostro possesso, al momento sono state descritti casi di miocarditi in giovani atleti nel post malattia da COVID-19 in una prevalenza eterogena compresa tra lo 0 e il 15%⁹ ciò comporta la necessità di acquisire ulteriori dati e standardizzare lo screening per il ritorno in campo. La miocardite post-infezione è stata documentata come causa di morte improvvisa in giovani atleti¹⁰, inoltre, modelli animali sperimentali di miocardite hanno dimostrato che lo sforzo fisico può avere conseguenze fatali¹¹. La nostra ricerca si pone come obiettivi:

- Descrivere la presentazione clinica dell'infezione Covid-19 in atleti
- Valutare l'impatto dell'infezione da Covid-19 sulla prestazione cardio-respiratorie a riposo e sotto sforzo

1.1 CoViD-19

La COVID-19, acronimo dell'inglese Coronavirus Disease 19, conosciuta anche come malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 o malattia da coronavirus 2019, è una malattia infettiva respiratoria causata dal virus denominato SARS-CoV-2 appartenente alla famiglia dei coronavirus. È una malattia infettiva contagiosa, altamente trasmissibile, con potenzialità epidemica, a insorgenza improvvisa, caratterizzata da almeno uno tra i seguenti sintomi e segni: febbre, tosse e difficoltà respiratoria, in assenza di altra causa che spieghi la presentazione clinica. Vi è riscontro sovente di polmonite interstiziale bilaterale, possibilità di manifestazioni extrapolmonari interessanti vari organi e distretti: cuore, rene, fegato, sistema nervoso. Nei casi gravi può svilupparsi una sindrome di distress respiratorio acuto (ARDS) e di insufficienza multiorgano (MOF) sostenuta patogeneticamente da una “tempesta citochinica” scatenata da iperinflammazione e iperimmunità. La letalità è condizionata da vari fattori di rischio: età superiore a 60 anni, sesso maschile, malattie preesistenti (cardiovascolari, polmonari, diabete, tumori, obesità)¹⁵.

1.1.1 Eziologia

I Coronavirus sono una vasta famiglia di virus noti per causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la Sindrome respiratoria mediorientale (MERS) e la Sindrome respiratoria acuta grave (SARS)¹. Sono virus a RNA a singolo filamento a polarità positiva, con aspetto simile a una corona al microscopio elettronico. I Coronavirus sono stati identificati a metà degli anni '60 e sono noti per infettare l'uomo ed alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi)¹⁶. Le cellule bersaglio primarie sono quelle epiteliali del tratto respiratorio e gastrointestinale.

Ad oggi, sette Coronavirus hanno dimostrato di essere in grado di infettare l'uomo:

- Coronavirus umani comuni: HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 (BetaCoronavirus) e HCoV-229E e HCoV-NL63 (AlphaCoronavirus); essi possono causare raffreddori comuni ma anche gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore;
- Altri Coronavirus umani (BetaCoronavirus): SARS-CoV, MERS-CoV e 2019-nCoV (ora denominato SARS-CoV-2).

Il virus nella forma extracellulare è vagamente rotondeggiante ma in sostanza pleiomorfo, misura 100-150 µm di diametro e mostra proiezioni sulla superficie dell'envelope della lunghezza di circa 20 µm costituite dalla glicoproteina spike (S). Sull'involucro virale sono presenti anche la proteina dell'envelope (E) e la proteina di membrana più profonda (M). Quest'ultima attraversa l'envelope virale e interagisce con la proteina del nucleocapside (N) che ha la funzione di stabilizzare l'RNA genomico (*Figura 1*). Come altri virus a RNA a polarità positiva, la particella virionica di SARS-CoV-2 non contiene l'RNA polimerasi. Tale enzima viene invece prodotto durante le prime fasi del ciclo di replicazione.

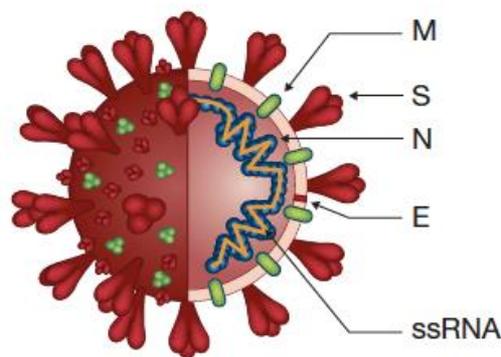


Figura 1 Particella virale. E' formata dalle proteine strutturali S, E, M, e N. Le proteine N formano il nucleocapside che ricopre il genoma virale. Le proteine M ed E sono necessarie per il processo di assemblaggio del capsido e per l'internalizzazione genoma.

Il legame e l'entrata nella cellula ospite sono mediati dalla proteina S. Il primo passo nell'infezione è l'adsorbimento del virus alla cellula ospite, che avviene attraverso il legame della subunità S1 della proteina virale S alla porzione peptidasi dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2)¹⁶.

La replicazione dei coronavirus si sviluppa in particolari vescicole del reticolo endoplasmatico, alla formazione delle quali contribuiscono alcune proteine non strutturali del virus. Tale localizzazione è associata al rilascio del virus dalla cellula infetta, che si ritiene avvenga per esocitosi.

I dati dimostrano che SARS-CoV-2 riesce a diffondersi abbastanza efficientemente anche rispetto a virus molto vicini dal punto di vista della sequenza genomica, per esempio SARS-CoV-1¹⁶. Alcuni aspetti biologici aiutano a spiegare questo comportamento. Entrambi i virus si legano allo stesso recettore, specificamente il recettore ACE2, ma SARS-CoV-2 possiede alcune sequenze aminoacidiche nelle sue proteine di superficie che consentono un legame più forte al recettore ACE2 e una maggiore efficienza a

infettare la cellula ospite. SARS-CoV-2, inoltre, ha anche una maggiore affinità per il tratto respiratorio superiore e la congiuntiva; ne consegue che gli eventi di infezione nel tratto respiratorio superiore possono essere facilitati.

Diversamente da altri virus a RNA, i coronavirus mostrano tassi di mutazione relativamente bassi ma portano nel loro genoma le prove evidenti di eventi di ricombinazione, un processo di rimescolamento genetico di tratti di genoma che può avvenire in una cellula infettata da due virus appartenenti alla stessa famiglia quando la RNA polimerasi virale salta da un template all'altro. Ne consegue la generazione di un genoma virale diverso da quello dei due virus originali. I fenomeni di ricombinazione sono abbastanza frequenti tra i membri della famiglia Coronaviridae; essi rappresentano una delle ragioni dell'efficienza del "salto di specie" caratteristica di questa famiglia e vengono utilizzati comunemente per eseguire le analisi filogenetiche e per determinare dal punto di vista genetico gli esatti rapporti di "parentela" tra i coronavirus. Sulla base di questi studi è stato ipotizzato che il virus abbia iniziato a circolare nella specie umana prima di quanto recentemente rilevato. All'inizio le infezioni non venivano rilevate perché asintomatiche, o con sintomi respiratori lievi. Anche casi sporadici di polmonite non sarebbero stati identificati utilizzando i criteri diagnostici applicati correntemente per la sorveglianza e l'identificazione dei patogeni. Quindi, durante il primo periodo di trasmissione non riconosciuta il virus potrebbe aver acquisito progressivamente e lentamente le mutazioni chiave che hanno permesso di acquisire le caratteristiche di trasmissibilità che gli hanno poi consentito di affermarsi nella specie umana.

1.1.2 Trasmissione

La principale via di trasmissione di SARS-CoV-2 è aerogena. Sotto il profilo di sanità pubblica, ai fini della prevenzione, la massima importanza deve essere attribuita alle droplets, goccioline di muco e saliva (del diametro $> 5-10 \mu\text{m}$) emesse con il respiro, parlando, tossendo e starnutendo, che usualmente hanno un raggio di caduta al suolo entro 100-150 cm, per cui si assume che il distanziamento (1-1,5 m) fra le persone sia il più efficace metodo di prevenzione¹⁶. È stato dimostrato (per es. nel caso della nave da crociera Diamond Princess in rada a Yokohama) che si può avere anche una trasmissione attraverso aerosol (particelle del diametro $< 5 \mu\text{m}$) in ambienti chiusi, poco areati, eventualmente attraverso i circuiti di aria condizionata¹⁶. Altra modalità possibile è la trasmissione tramite il contatto delle mani con superfici od oggetti contaminati e poi portando le mani a occhi, naso e bocca, per cui il frequente lavaggio delle mani all'ingresso in luoghi pubblici e al ritorno a casa è fortemente raccomandato. Il virus si trova anche nei

fluidi corporei e nelle feci ma non è dimostrata una via di trasmissione tramite queste modalità. È stata proposta una formula per valutare il rischio di infettività, che è funzione del Tempo di esposizione e dell'ampiezza della Carica virale. Il rischio più elevato si riscontra nelle situazioni di esposizione per tempi protratti, anche con basse cariche virali. La carica virale (cioè la quantità di virus presente nei vari mezzi biologici di trasmissione) è quindi sempre un fattore importante per la trasmissione e, a sua volta, è correlata allo stadio e alla gravità di malattia del soggetto infetto. Nel periodo di incubazione (intervallo fra esposizione al virus e inizio dei sintomi, di 4-5 giorni mediamente) il momento di massima infettività è nei 2-3 giorni precedenti la comparsa di sintomi, l'eliminazione del virus inizia a declinare intorno al 7° giorno ma nei casi più gravi si protrae per oltre 2 settimane.

In sintesi si può affermare che:

- L'infezione da SARS-CoV-2 è altamente trasmissibile, fino a 14 giorni o più, da un soggetto infetto a uno suscettibile, attraverso droplets, aerosol e superfici contaminate;
- la trasmissione può avvenire a partire da malati ma anche da soggetti asintomatici o pre-sintomatici;
- il rischio di trasmissione è funzione di varie condizioni ambientali, principalmente affollamento e contatti prolungati (> 15 minuti) con una persona infetta; è invece contrastato dal distanziamento (> 1-1,5 metri), dall'uso di mascherine facciali e altri dispositivi di protezione individuale (DPI) e dal frequente lavaggio delle mani;
- la trasmissione da bambini ad adulti è infrequente e i bambini non rappresentano una popolazione a rischio. Il rischio più elevato di infezione, di malattia grave e di mortalità si riscontra nei soggetti di età avanzata, con malattie pregresse e/o in condizioni di immunocompromissione.

1.1.3 Periodo di incubazione

Il tempo di incubazione potrebbe essere generalmente compreso tra 3 e 7 giorni e fino a 2 settimane. Il periodo mediano di incubazione è stato stimato in 5,1 giorni e il 97,5% di coloro che sviluppano sintomi lo farà entro 11,5 giorni dall'infezione. Queste stime implicano che, secondo ipotesi conservative, 101 casi su 10.000 (99° percentile) svilupperanno sintomi dopo 14 giorni di monitoraggio attivo o quarantena.

1.1.4 Immunità e patogenesi

In risposta al virus SARS-CoV-2 l'organismo produce anticorpi diretti verso le glicoproteine di superficie e in particolare verso lo Spike e il nucleocapside. Questi anticorpi hanno la capacità di impedire l'entrata del virus nelle cellule attraverso il recettore ACE2 (angiotensin converting enzyme 2). In particolare, nell'ambito della glicoproteina spike si identificano due subunità. La subunità S1 presenta il domain legante il recettore (RBD), che interagisce con il recettore ACE2 e rappresenta anche il principale bersaglio degli anticorpi neutralizzanti, la cui presenza è stata identificata nel plasma dei soggetti che hanno superato la malattia e che sono stati anche impiegati per la terapia di soggetti con forme cliniche gravi di COVID-19. Esiste una buona correlazione fra titolo di anticorpi neutralizzanti diretti contro lo Spike, il nucleocapside e il recettore RBD, e il grado di protezione nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2. Per questo motivo, gli anticorpi diretti contro questi componenti vengono considerati protettivi anche quando vengano prodotti a seguito della somministrazione di un vaccino.

Diversi studi hanno mostrato che i pazienti affetti da COVID-19 presentano, in fase di convalescenza, anticorpi specifici contro SARS-CoV-2 di classe IgM, IgG, IgA, con diversa cinetica di comparsa/scomparsa. Gli anticorpi di classe IgA sono i primi a comparire nel corso della prima settimana e raggiungono il picco attorno alla terza settimana. Gli anticorpi di classe IgM compaiono poco dopo, in 10a-12a giornata di malattia, e tendono a scomparire dopo circa 20 giorni. Per quanto attiene agli anticorpi specifici anti-SARS-CoV-2 di classe IgG, una serie di studi ha indicato che la risposta anticorpale protettiva appartenente a questa classe nei confronti di Spike cresce nelle prime 3 settimane e tende a diminuire dopo l'ottava settimana.

La reale durata nel tempo degli anticorpi di classe IgG non è stata ancora definita in maniera precisa, così come va ulteriormente studiato il rapporto che esiste tra anticorpi di classe IgG e la sussistenza di protezione a lungo termine dalla malattia. Uno studio recente delle cellule B di memoria sviluppate da due coorti di pazienti infetti da SARS-CoV-2, gravi e meno gravi, ha dimostrato la presenza nel tempo di cellule sempre più affini alla regione legante il recettore (RBD) della proteina spike che persistono sino a 6 mesi dopo l'infezione. Queste cellule potrebbero essere la base per una risposta immunitaria durevole in grado di essere riattivata al nuovo contatto con l'antigene.

Resta altresì ancora da comprendere appieno se, e in che misura, altri fattori possano interferire con la risposta immunitaria umorale (e anche cellulare) nei confronti di SARS-CoV-2. Questi fattori sono rappresentati da età, sesso, etnia e profilo genetico dell'individuo. In particolare, per quanto riguarda l'età e il sesso, la risposta anticorpale sembra essere migliore nelle persone più anziane, specie se di sesso femminile, rispetto alle persone più giovani e di sesso maschile.

I dati finora acquisiti sull'immunità cellulare specifica in corso di infezione da SARS-CoV-2 non sono univoci. Alcuni studi (ma non tutti) indicano l'esistenza di una correlazione lineare tra incremento di cellule T specifiche verso SARS-CoV-2 e la gravità clinica di COVID-19.

La risposta T cellulare CD4+ è prevalentemente di tipo helper 1 (TH1) con produzione di interferone γ (IFN- γ) ed è diretta verso la glicoproteina spike, la proteina di membrana e le proteine non strutturali (nsp3, nsp4, ORF8). Le cellule T CD8+ specifiche producono IFN- γ e fattore di necrosi tumorale α (tumor necrosis factor α , TNF- α) e sono dirette verso componenti sia strutturali che non strutturali del virus, vale a dire: glicoproteina dello Spike, proteina di membrana, nsp6, Nucleocapside, ORF8 e ORF3.

Nei pazienti con COVID-19 la risposta T citotossica virus-specifica è prevalente nella prima fase di malattia, mentre in convalescenza la risposta è per lo più memory e polifunzionale con espressione di IFN- γ , TNF- α , IL-2. Molto interessante, anche ai fini dell'immunità specifica, è il fatto che in uno studio la risposta cellulare era evidente anche in assenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2.

Si può ipotizzare che per raggiungere un'ottimale protezione nei confronti di COVID-19 sia necessario che si stabilisca un corretto bilanciamento tra risposta T cellulare di tipo TH1 ed elevato titolo degli anticorpi neutralizzanti. Nei pazienti con forme gravi di malattia è stato descritto un aumento di cellule T helper follicolari (THf), così come un aumento di cellule TH17 nei polmoni, queste ultime responsabili dell'eccesso di infiammazione proprio in quella sede anatomica.

Da un punto di vista patogenetico, la storia naturale di COVID-19 si distingue in due fasi – una iniziale, viremica, e una successiva, infiammatoria – e che il sistema immunitario svolge un ruolo rilevante in entrambe queste fasi.

Il SARS-CoV-2 presenta un tropismo per le cellule di molti organi e apparati, in particolare per quelle polmonari, che esprimono il recettore ACE2. Secondo un articolo pubblicato su The Lancet da Lei Fang et al. è importante tenere presente che il legame tra il virus e le cellule bersaglio avviene tramite l'ACE2. Pertanto, pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 o tipo 2 e pazienti ipertesi in trattamento con ACE-inibitori potrebbero essere a maggior rischio per infezioni gravi da CoVid-19.

Una volta che SARS-CoV-2 è penetrato nell'organismo si lega agli pneumociti di tipo 2 a livello degli alveoli e interferisce con la produzione di surfattante, cui segue il collasso degli alveoli. L'ingresso nelle cellule avviene attraverso l'adesione tra il virus e il recettore ACE2 degli alveoli. All'interno delle cellule si ha la produzione di nuovi virioni che vengono rilasciati attraverso un meccanismo di esocitosi che si associa al danno cellulare e al rilascio di interferone e interleuchina 6. I macrofagi alveolari in presenza del danno cellulare producono, a loro volta, citochine, IL-6, IL-8, TNF- α . Questo processo infiammatorio stimola le fibre nervose con successivo riflesso della tosse. Essendo il polmone il principale organo bersaglio di SARS-CoV-2, la presenza di particelle virali che si replicano a livello delle cellule di questo

organo causa un diffuso danno alveolare che nelle forme più gravi determina insufficienza respiratoria grave (ARDS). Il danno cellulare e il conseguente danno parenchimale, indotto dalla replicazione virale, determinano il rilascio di citochine come IL-8, TNF, IL-6, che attivano il sistema immunitario con successiva invasione di neutrofili e macrofagi nella sede dell'inflammatione. In particolare, i neutrofili determinano a loro volta un danno cellulare che è responsabile del passaggio di liquidi e dell'edema a livello alveolare. L'iper-inflammatione sistemica rappresenta quindi un importante elemento che induce l'incremento di citochine pro-inflammatorie (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF- α) e l'afflusso di linfociti e neutrofili con l'effetto di aggravare l'insufficienza respiratoria fino a determinare l'ARDS. La ridotta produzione di surfattante determina a sua volta un ulteriore collasso degli alveoli e peggiora l'ipossia. Gli alti livelli di citochine infiammatorie attivano una risposta di tipo TH1 a cui si associa (contrariamente a quanto a suo tempo segnalato per SARS-CoV-1) un alto livello di citochine secrete da cellule di tipo TH2 (come IL-4 e IL-10) con effetto inibitorio sulla risposta infiammatoria. È rilevante notare che mentre in altre situazioni morbose questa risposta infiammatoria si rivela utile per superare l'infezione, in corso di COVID-19 è la stessa esuberante risposta a causare un aggravamento della condizione clinica sino a determinare il decesso del paziente. In aggiunta a quanto sopra descritto, la risposta infiammatoria esuberante determina anche l'attivazione dei processi di coagulazione attraverso i seguenti meccanismi: down-regulation di antitrombina III e di altri meccanismi di tipo anticoagulante, produzione di fattore tissutale che media la generazione di trombina, blocco della fibrinolisi. Del resto, la trombina amplifica la risposta infiammatoria inducendo IL-6 e IL-8 nelle cellule endoteliali, che vanno così incontro a un ulteriore danno. Queste alterazioni della coagulazione sono responsabili dell'insorgenza nei pazienti COVID-19 della coagulazione intravascolare disseminata (CID) con formazione di coaguli e trombosi diffuse in tutto il corpo (*Figura 2*).

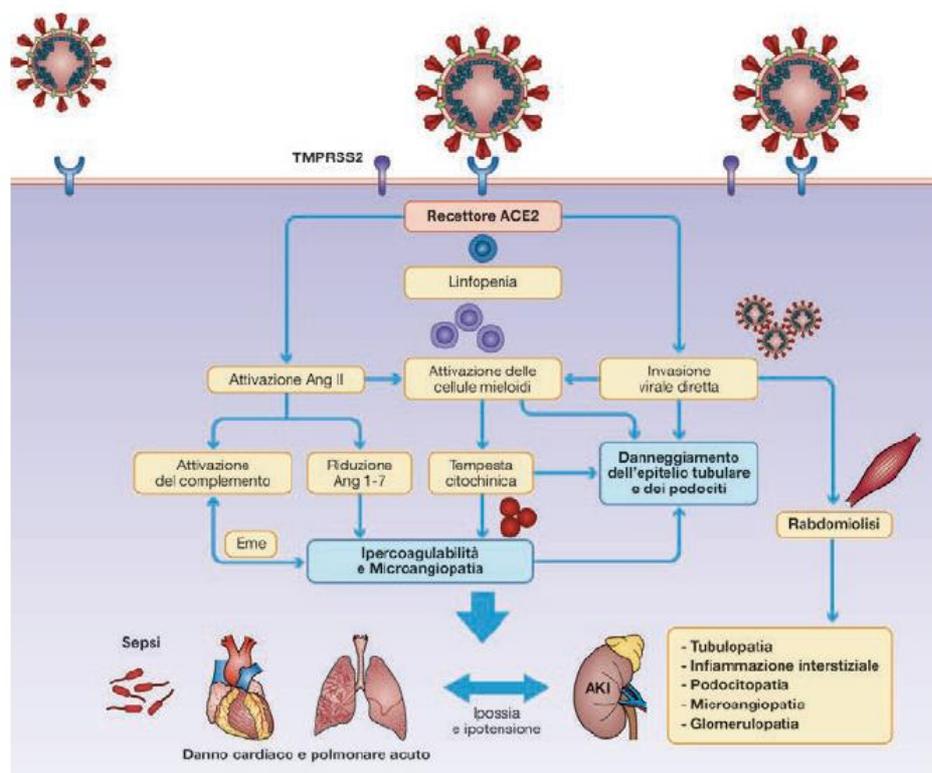


Figura 2 Storia naturale di COVID-19: dall'ingresso nella cellula al danno cellulare. (Harrison, La pandemia di COVID-19 in Italia)

Oltre al coinvolgimento polmonare vi è un importante danno cardiaco causato da SARS-CoV-2, che può determinare l'invasione diretta del miocardio e scatenare una risposta immunitaria di tipo infiammatorio con conseguente miocardite. Vi è anche un ridotto apporto di ossigeno a livello periferico come conseguenza del danno polmonare a livello degli scambi aria/sangue. Il coinvolgimento a carico dei vasi presenti a livello del miocardio (comprese le arterie coronariche) può a sua volta rendersi responsabile di un danno ischemico cardiaco. Questo è testimoniato dal rialzo della troponina sierica, dalle alterazioni dell'imaging alla risonanza magnetica nucleare cardiaca e dalle alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche. Uno studio recente condotto negli Stati Uniti e in Italia ha indicato che vi è un rialzo della troponina nel 62,3% dei pazienti e che 190 soggetti su 350 presentavano alterazioni elettrocardiografiche.

1.1.5 Fattori di rischio

L'analisi condotta a livello mondiale ha permesso di definire in modo incontrovertibile che l'età rappresenta un fattore di rischio critico sia per una maggiore frequenza di contagio (per es. i residenti nelle RSA) sia, se molto avanzata, per la letalità. Certamente un ruolo importante è svolto dalle comorbilità che aggravano il quadro clinico e peggiorano la prognosi. Le forme morbose più rilevanti ai fini della prognosi di COVID-19 sono le malattie cardiovascolari, il diabete, l'ipertensione, le pneumopatie croniche, la patologia oncoematologica, l'insufficienza renale, l'obesità e il fumo. Tutte queste condizioni aumentano il rischio di ricorso alla ventilazione meccanica e di morte e sono particolarmente rilevanti e gravi ai fini prognostici se si associano con un'età avanzata. Per quanto attiene al ruolo del sesso, studi di coorte effettuati dapprima in Cina e successivamente confermati in Italia, Olanda e Stati Uniti hanno indicato un maggior rischio di morte per i maschi rispetto alle femmine.

1.1.6 Manifestazioni cliniche e strumentali

L'infezione da SARS-CoV-2 si caratterizza per una complessità di meccanismi fisio-patogenetici a cui corrispondono manifestazioni cliniche multiple, alla base delle quali la risposta immunitaria dei soggetti colpiti gioca un ruolo rilevante.

L'infezione asintomatica è una caratteristica peculiare di COVID-19, infatti si stima che una percentuale variabile dal 30 al 40% dei soggetti colpiti da SARS-CoV-2 non manifesta sintomatologia clinica.

Per le forme sintomatiche esiste un ampio spettro di manifestazioni che spazia da forme a bassa espressività clinica fino a forme gravi. Secondo uno studio del Chinese Center for Disease Control and Prevention, condotto su quasi 45.000 pazienti affetti da COVID-19, la malattia in forma lieve si osserva nell'81% dei casi; in forma grave, con presenza di evidente interessamento polmonare nel 14% dei casi; in forma critica, con grave insufficienza respiratoria, shock, interessamento di molti organi, nel 5% dei casi¹⁶.

Lo spettro di sintomi dei pazienti affetti da 2019-nCoV, dunque, varia da forme asintomatiche o paucisintomatiche a condizioni cliniche che necessitano di ventilazione meccanica e terapia di supporto, fino a forme con coinvolgimento multiorgano (sepsi, shock e MOFS). I sintomi più comuni sono: febbre, dispnea, tosse secca e senso di affaticamento generalizzato; a ciò possono associarsi sintomi quali

congestione nasale con possibile rinorrea e sintomi tipici da infiammazione delle alte vie aeree (ad es. faringodinia).

La febbre associata a tosse e dispnea suggerisce l'esistenza di polmonite la cui presenza è confermata dall'imaging del torace. A questi sintomi respiratori si possono associare: mialgie, diarrea, ageusia e anosmia. In particolare, questi due ultimi sintomi, vista la sostanziale aspecificità della sintomatologia sopra riportata, possono essere utili nella diagnostica differenziale con altre affezioni dell'apparato respiratorio che presentano manifestazioni simili.

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta su 370.000 casi osservati negli Stati Uniti hanno indicato le seguenti percentuali di presenza dei singoli sintomi: tosse (50%), febbre > 38° (43%), mialgie (36%), cefalea (34%), dispnea (29%), angina (20%), diarrea (19%), nausea e vomito (12%), ageusia e anosmia (~10%), dolore addominale (~10%), rinorrea (~10%). In particolare, da queste percentuali, che hanno trovato conferma anche in altre casistiche a minore numerosità, risulta che la febbre non sempre è presente, ma lo è con una frequenza variabile dal 31 al 44%. Anosmia e ageusia, secondo una meta-analisi condotta valutando diversi studi osservazionali, erano presenti in percentuali maggiori: 52% e 44% rispetto a quanto riportato nello studio statunitense. Uno studio italiano condotto in 202 pazienti ambulatoriali affetti da una forma lieve di COVID-19 ha indicato che il 64% di essi presentava anosmia e ageusia, che questi sintomi erano molto evidenti nel 24%, rappresentavano l'unica manifestazione clinica nel 30% e comparivano nel 12% prima di ogni altro sintomo. Inoltre, le alterazioni sia del gusto sia dell'olfatto risultavano essere transitorie con completa risoluzione nell'arco di quattro mesi.

La dispnea può comparire, quale segno di aggravamento della malattia, dopo circa 5-7 giorni in media dalla prima comparsa dei sintomi; essa può risultare però anche assente, pur in presenza di ipossiemia evidenziata alla pulsossimetria. Si tratta del fenomeno della cosiddetta "ipossiemia silente" che si caratterizza per bassi valori di ossigenazione ematica in assenza di sensazione di dispnea soggettiva (*Figura 3*).

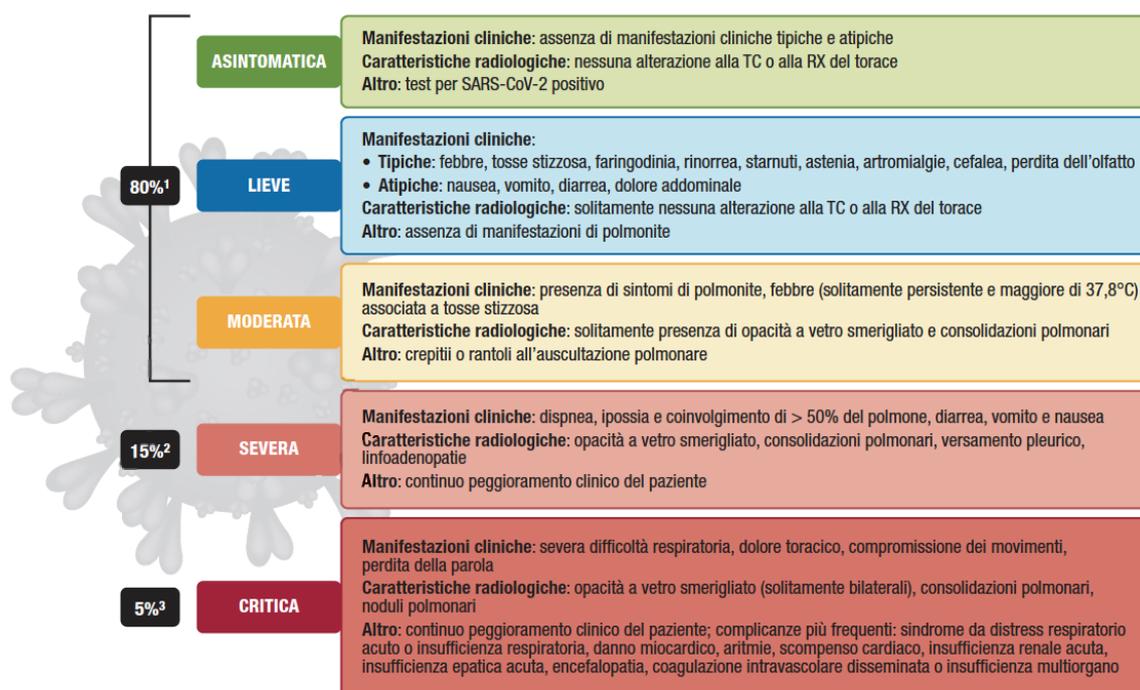


Figura 3 Manifestazioni cliniche e caratteristiche radiologiche delle diverse fasi di COVID-19, Harrison, La pandemia di COVID-19 in Italia)

Nel percorso diagnostico, oltre ai segni e sintomi rilevabili all'esame obiettivo, è importante tenere presente che si può ricorrere a indagini laboratoristiche e/o radiologiche che molto spesso risultano fondamentali anche per prendere decisioni in merito all'iter terapeutico.

- **Ricerca degli acidi nucleici di 2019-nCoV:** Si esegue analizzando il tampone faringeo con metodo PCR quantitativo e ricercando la presenza di RNA di 2019-nCoV. In caso di negatività dell'esame, si può procedere con una seconda ricerca su nuovo campione a distanza di 48-72 ore;
- **Emogasanalisi arteriosa** Utile per poter definire lo stato di ossigenazione generale fornendo in tempi brevissimi indicazioni circa la pO₂, la pCO₂, il pH ematico, i lattati e i valori di HCO₃⁻. Comune ai pazienti CoVid è una ipossiemia ipocapnica associata ad alcalosi respiratoria (insufficienza respiratoria di I tipo) dovuta alla alterazione degli scambi respiratori tipica del quadro di polmonite interstiziale del paziente affetto da CoVid. Inoltre, l'EGA consente di calcolare il rapporto tra PaO₂ e FiO₂ (P/F): tale valore assume significato prognostico importante in quanto consente di valutare il successo (o il fallimento) della terapia ventilatoria.
- **Esami di laboratorio:** Alcuni esami di laboratorio indicano una peggiore prognosi di COVID-19, in particolare i seguenti: linfocitopenia, trombocitopenia, aumento delle

transaminasi (ALT/ASP), aumento della lattico deidrogenasi (LDH), elevati livelli di indici infiammatori (PCR, ferritina), elevate citochine infiammatorie (IL-6, IFN- γ , TNF- α), elevati d-dimeri, aumentato tempo di protrombina, elevati livelli di troponina, elevata creatinfosfochinasi (CPK), presenza di danno renale acuto.

- **Radiografia del torace:** può risultare negativa nelle forme lievi di malattia; si può positivizzare successivamente alla comparsa dei sintomi e in qualche caso anche prima della positività dei tamponi per SARSCoV-2. L'alterazione radiologica più frequentemente osservata è il consolidamento con opacità a vetro smerigliato (ground glass) variamente localizzate a livello polmonare (bilaterali, periferiche, basali). Queste lesioni sono presenti per lo più attorno al 10°-12° giorno di malattia (*Figura 4*).

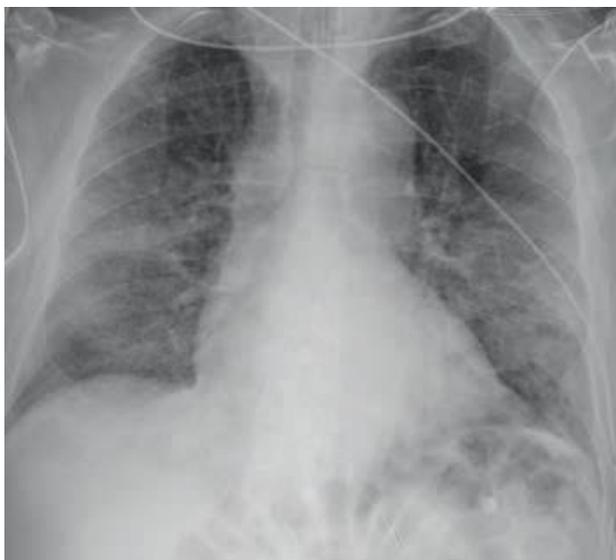


Figura 4 Polmonite da SARS-CoV-2 alla radiografia del torace (Harrison, La pandemia di COVID-19 in Italia)

- **TC del torace:** l'esame che risulta più sensibile ai fini diagnostici è comunque la TC del torace, che permette di meglio definire le lesioni attribuibili a COVID-19 a livello polmonare. Uno studio condotto su 2.700 pazienti con COVID-19 ha permesso di evidenziare le seguenti lesioni: opacità a "vetro smerigliato" (ground glass) (83%); opacità a "vetro smerigliato" con consolidamento associato (58%); ispessimento omolaterale della pleura (52%); ispessimento dei setti interlobulari (43%); broncogramma aereo (46%). Più raramente è dato osservare bronchiectasie, versamento pleurico, versamento pericardico, linfoadenopatia (*Figura 5*).



Figura 5 Polmonite da SARS-CoV-2 alla TC del torace (Harrison, La pandemia di COVID-19 in Italia).

1.1.7 CoViD-19 Varianti

Ciascun virus, quando infetta le cellule del suo bersaglio biologico, è in grado di replicarsi con velocità e frequenza impressionante. I virus utilizzano le cellule dell'uomo per questo processo dando vita a milioni di copie ogni secondo. Ogni volta che si formano queste copie è possibile che si commettano degli errori. Questi errori danno vita alle varianti cioè a mutazioni puntiformi nel RNA virale durante la fase di replicazione creando, di fatto, una nuova versione del virus originale.

Ovviamente non tutte le varianti di SARS-CoV-2 sono degne di particolare interesse. La maggior parte di queste non vengono neppure identificate, perché hanno vita troppo breve (non sono competitive rispetto alle altre) e il sistema di monitoraggio è limitato: non sequenziamo l'RNA virale di ogni tampone positivo, costerebbe troppi soldi e troppo tempo.

Come sono classificate le varianti e chi le monitora

A monitorare la distribuzione globale delle varianti di SARS-CoV-2 è la **GISAID Initiative**¹⁸, un'impresa scientifica nata inizialmente per raccogliere e condividere i dati di sequenziamento del virus dell'influenza e diventata, a detta della stessa OMS, un vero e proprio *game changer* durante la pandemia Covid-19.

Sulla base dei dati GISAID, l'OMS stila poi 2 liste, molto diverse tra loro:

- la lista delle cosiddette **varianti di interesse**;

- la lista delle **varianti preoccupanti**.

Le varianti di interesse

In questa lista sono incluse le varianti che presentano mutazioni genetiche associate, almeno teoricamente, a una maggiore trasmissibilità, virulenza o capacità di sfuggire alla protezione immunitaria dei vaccini. Queste varianti devono anche aver mostrato capacità di trasmissione comunitaria, ovvero una trasmissione così intensa da non poter ricostruire le catene di contagio in modo semplice.

Si tratta in diversi casi di varianti che **potrebbero diventare una minaccia, ma ancora non lo sono**: innanzitutto perché l'effetto combinato di diverse mutazioni genetiche non è facile da prevedere nel mondo reale e poi perché potrebbero dimostrarsi poco competitive e non diventare dominanti.

Le varianti 'preoccupanti'

Le varianti della lista di interesse per cui viene poi dimostrata una **maggiore trasmissibilità, virulenza o capacità di sfuggire, anche parzialmente, all'immunità prodotta dai vaccini** o da altre misure di contenimento vengono inserite nella lista '**variants of concern**' ovvero, letteralmente, la lista delle varianti preoccupanti.

Quali varianti sono sotto osservazione in questo momento

Le varianti considerate 'preoccupanti dall'OMS in questo momento sono le seguenti:

- **Variante Alfa**: in origine chiamata **variante inglese**, è stata la prima a diventare dominante globalmente grazie a una trasmissibilità di oltre il 50% maggiore rispetto al coronavirus originale. Oggi è ormai quasi sparita, soppiantata a sua volta dalla variante Delta;
- **Varianti Beta e Gamma**: entrambe posseggono, in aggiunta rispetto alla Alfa, 2 mutazioni che sembrano, almeno sulla base di dati preliminari, **ridurre lievemente l'efficacia dei vaccini** già in commercio;
- **Variante Delta**: variante con una trasmissibilità che è più del doppio della Alfa. **L'efficacia dei vaccini rimane altissima** contro la Delta, soprattutto nel proteggere dall'ospedalizzazione e dalla morte, purché somministrati **in dose completa**.
- **Variante Omicron**: detta anche **variante sudafricana**, al momento è l'ultima variante di interesse scoperta, presenta una maggiore trasmissibilità ma dovrebbe causare una malattia meno aggressiva soprattutto in chi ha fatto tre dosi di vaccino o due dosi da meno di 120 giorni

1.2 Idoneità agonistica e Covid-19 per la FMSI

La Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI) e la comunità scientifica tutta hanno da sempre posto al centro la tutela della salute dell'atleta sia esso professionista o amatoriale. In ragione di questa attenzione, la regolamentazione per l'idoneità alla pratica sportiva agonistica è tra le più avanzate al mondo. In occasione della pandemia da Covid-19, questa attenzione non è venuta meno è per questo la FMSI, di concerto con il Ministero della Salute, ha stilato un protocollo per il rilascio dell'idoneità nei soggetti con sintomatologia riconducibile o con diagnosi accertata di Covid-19¹². L'infezione da Sars-Cov-2 produce come complicanze frequenti:

- a. Polmonite interstiziale con distress respiratorio (ARDS) in grado di determinare lesioni permanenti all'apparato respiratorio;
- b. Danno miocardico (miocardite) con limitazione del cuore sia per la funzione di pompa che come possibile rischio aritmico.

Alla luce di queste due principali complicanze occorre una estrema cautela nella gestione, valutazione e ritorno all'attività agonistica per l'atleta post-Covid-19, soprattutto se l'infezione virale si è presentata nelle forme più severe con ospedalizzazione e/o ricovero in terapia intensiva. Da qui è nata l'esigenza di pianificare gli esami e le procedure da adottare per il rilascio della nuova certificazione agonistica per gli atleti; tale esigenza è stata colmata dal protocollo FMSI – Ministero Salute:

Il medico valutatore dovrà distinguere gli atleti in:

- A. Atleti Covid-19+ (positivi) accertati e con guarigione accertata secondo le normative vigenti, ed atleti che, pur non avendo ricevuto diagnosi certa di infezione da Sars-COV-2 mediante test molecolare, abbiano tuttavia sviluppato, a giudizio del medico valutatore, una sintomatologia suggestiva di Sars-COV-2 in un periodo compatibile con la circolazione del virus. Pertanto, a giudizio del medico, gli atleti saranno divisi in base alla tabella dei National Institutes of Health (NIH)¹³ riportata anche dal Ministero della Salute del 30/10/2020¹⁴:

A.1 Atleti che hanno presentato “infezione asintomatica o presintomatica” o “Malattia lieve” e che comunque non siano ricorsi a ricovero ospedaliero e/o terapie antibiotiche, cortisoniche o epariniche a causa di infezione da Sars-CoV-2;

A.2 Atleti che hanno presentato “Malattia Moderata” o che comunque siano ricorsi a ricovero ospedaliero e/o terapie antibiotiche, cortisoniche o epariniche a causa di infezione da Sars-Cov-2;

A.3 atleti che hanno presentato “Malattia Severa” o “malattia critica”

Tabella 1. Stadi clinici della malattia COVID-19 in base alla classificazione NIH (64)

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica o presintomatica	Diagnosi di SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie), ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche
Malattia moderata	$SpO_2 \geq 94\%$ e evidenza clinica o radiologica di polmonite
Malattia severa	$SpO_2 < 94\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$, frequenza respiratoria > 30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari $> 50\%$
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano.

B. Atleti Covid-19- (negativi) e atleti asintomatici (non testati) nel periodo della pandemia

1.3 Test da sforzo cardio-polmonare (CPET)

1.3.1 Definizione

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) è una valutazione dinamica e non invasiva del sistema cardiopolmonare a riposo e durante l'esercizio. L'obiettivo del CPET è determinare la capacità funzionale in un individuo¹⁶.

Il test da sforzo cardiopolmonare (o Cardio-Pulmonary Exercise Test, CPET) è una metodica relativamente non invasiva che fornisce una valutazione delle risposte integrate dell'apparato respiratorio, cardiovascolare e muscolo-scheletrico attraverso lo studio dello scambio dei gas¹⁶. Le moderne apparecchiature per il test da sforzo cardiopolmonare permettono un'analisi dello scambio dei gas a riposo, durante l'esercizio e durante la fase di recupero. Forniscono, inoltre, una misurazione respiro per respiro del consumo di O₂ (VO₂), della produzione di CO₂ (VCO₂) e della ventilazione (VE). Queste informazioni vengono integrate con le variabili standard misurate durante un test da sforzo: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, saturazione arteriosa di ossigeno, livello di lavoro (work rate), modifiche elettrocardiografiche e sintomi, provvedendo a una completa valutazione della tolleranza allo sforzo e delle risposte all'esercizio. La capacità di effettuare uno sforzo fisico è correlata alla capacità del sistema cardiovascolare di fornire O₂ ai muscoli e del sistema respiratorio di liberare il sangue dalla CO₂. Il sistema cardiovascolare e quello polmonare agiscono insieme per compiere queste funzioni di distribuzione e rimozione. I processi principali alla base di ciò sono la ventilazione polmonare, la diffusione polmonare, il trasporto di O₂ e CO₂ nel sangue e lo scambio dei gas a livello dei capillari del muscolo. L'intolleranza all'esercizio può essere definita come incapacità a compiere con successo un determinato esercizio fisico. Il CPET dovrebbe essere considerato il gold standard nella valutazione della tolleranza all'esercizio fornendo una valutazione globale delle risposte integrate all'esercizio associate all'apparato respiratorio, cardiovascolare, emopoietico, neuropsicologico e del sistema muscolo-scheletrico. Il suo utilizzo è indicato per valutare la tolleranza all'esercizio non diagnosticata in altri modi, per studiare i sintomi correlati allo sforzo, per dare una determinazione oggettiva del danno e della capacità funzionale del soggetto. Non rappresenta un test di routine, ma è indicativo della classe funzionale ed utile per determinare la necessità di trapianto. Le controindicazioni al test si suddividono in assolute e relative; tra le prime si ricordano sindromi coronariche acute, le aritmie con compromissione della stabilità emodinamica, la sincope, la stenosi aortica severa, l'edema polmonare acuto, l'insufficienza respiratoria e le condizioni di scarsa saturazione periferica dell'ossigeno. Tra le controindicazioni relative vi sono le stenosi dell'arteria coronaria sinistra, le stenosi valvolari moderate, l'ipertensione arteriosa severa (>200/120 mmHg), le tachicardie e le bradicardie, la cardiomiopatia ipertrofica, i blocchi atrioventricolari avanzati, le anomalie elettrolitiche e le problematiche

ortopediche che possono compromettere la capacità di esercizio. Tra le misurazioni ottenibili con il test cardiopolmonare vi è il consumo di ossigeno, che rappresenta l'indice che meglio correla con la capacità aerobica. E' definito secondo l'equazione di Fick come il prodotto tra la gittata cardiaca (a sua volta risultato del prodotto tra frequenza cardiaca e gittata sistolica) e la differenza artero-venosa di ossigeno: $VO_2 = (FC \times SV) \times [C(a-v)O_2]$. Il consumo di O_2 durante esercizio è direttamente proporzionale all'intensità del lavoro (watt). La pendenza della curva che mette in relazione la VO_2 ed il lavoro è pressoché costante nelle persone sane (10 ml/min/watt): l'efficienza del lavoro è quindi fissa e non dipende dall'allenamento, dal sesso o dall'età ma dal peso corporeo del soggetto. E' possibile calcolare il VO_2 predetto tramite la seguente formula: $VO_2 = 5,8 \times \text{peso (Kg)} + 151 + 10,1 \times \text{Watt}$. Per sforzi al di sopra dello stato di riposo non si ha un valore costante di VO_2 ma esso continua ad aumentare. Esiste per ciascuno un limite massimo di utilizzazione dell' O_2 determinato dalla massima gittata cardiaca, dal contenuto di O_2 nel sangue, dalla distribuzione della gittata cardiaca alla muscolatura e dalla capacità muscolare di utilizzare l'ossigeno. Durante un esercizio incrementale, generalmente i soggetti non sono in grado di sostenere a lungo lo sforzo fisico. Si assiste quindi ad un arresto della crescita della VO_2 sulla curva: il massimo livello raggiunto rappresenta la VO_2 di picco. La VO_2 al picco normalizzata per il peso (VO_2/kg : ml/min/Kg) è il parametro utilizzato per definire la capacità all'esercizio del soggetto. Nel soggetto sano è pari circa a 35-40 ml/min/kg. Il test cardiopolmonare nel paziente scompensato detiene un elevato valore prognostico: un picco di assorbimento della VO_2 $< 14 \text{ ml/Kg per minuto}$ è associato a prognosi sfavorevole.

1.3.2 Fisiologia dell'esercizio fisico

Durante l'esercizio fisico è richiesta una maggior quantità di energia per l'attività muscolare e quindi una maggior quantità di ossigeno deve essere messa a disposizione per la fosforilazione ossidativa. Da qui derivano una serie di adattamenti al fine di ottemperare alle aumentate richieste energetiche. Un progressivo aumento del consumo di ossigeno si associa ad un aumento della ventilazione in prima istanza mediante un aumento del volume corrente e secondariamente con aumento della frequenza ventilatoria, così come si assiste ad un aumento della gittata cardiaca in termini di gittata sistolica e frequenza cardiaca. Tutte queste modificazioni fisiologiche sono finemente mediate da riflessi neuro-ormonali al fine di mantenere il sistema in equilibrio. L'aumento della produzione di energia chimica determina l'aumento della produzione di anidride carbonica (VCO_2) che deve essere eliminata dal polmone. La stessa CO_2 è responsabile dell'aumento della ventilazione mediante la stimolazione chemo-recettoriale.

La gittata cardiaca aumenta in proporzione all'intensità dell'esercizio, come risultato dell'aumento sia della frequenza cardiaca (FC) che della gittata sistolica (SV). La prestazione fisica può essere limitata da molti fattori patologici come l'insufficienza della pompa sistolica, le anomalie del riempimento diastolico e l'ischemia miocardica. Anche la ventilazione minuto aumenta in proporzione all'intensità dell'esercizio attraverso l'aumento sia del volume corrente (VT) che della frequenza ventilatoria, guidato dalla produzione di anidride carbonica (CO₂). I pazienti con malattia polmonare potrebbero non essere in grado di aumentare la ventilazione minuto (VE) sufficientemente da tenere il passo con l'aumento della produzione di CO₂ indotta dall'esercizio, con conseguente ipercapnia e ipossiemia.

Mediante il test da sforzo cardiopolmonare si può valutare la funzione dell'apparato cardiocircolatorio, respiratorio e muscolare e l'integrazione neurologica di queste attività. Il consumo di ossigeno (VO₂) è il parametro più classico ottenuto dal test cardiopolmonare. Esso può essere descritto con: $VO_2 = Q \times (\Delta a-v) O_2$ dove: Q rappresenta la portata cardiaca e $(\Delta a-v) O_2$ rappresenta la differenza artero-venosa per l'ossigeno. Il VO₂ al picco dell'esercizio è il parametro principale nell'identificazione della capacità funzionale del paziente. Il VO₂ di picco predetto è normalizzato per età, sesso e altezza; questo è fondamentale in caso di pazienti obesi. Infatti, il consumo di ossigeno da parte del tessuto adiposo è circa 1/3 di quello del tessuto muscolare. Il VO₂ di picco è però solo uno dei parametri del test da sforzo cardiopolmonare. Spesso si utilizza anche un parametro sub-massimale, la soglia anaerobica, che è il momento di passaggio da un metabolismo prevalentemente aerobico ad uno in cui alla componente aerobica si aggiunge quella anaerobica. Tale parametro fornisce informazioni simili a quelle derivate dal VO₂ al picco e ha il vantaggio di non essere dipendente dal completamento dell'esame.

Il test da sforzo cardiopolmonare oltre che a quantificare la capacità funzionale permette di identificare la causa della limitazione funzionale (polmonare, cardiaca o muscolare) e ciò è un prezioso ausilio per mirare la terapia.

A differenza del semplice test da sforzo cardiovascolare il test da sforzo cardiopolmonare fornisce una serie di informazioni sulla performance globale dell'organismo in risposta all'esercizio, ma a fronte di tale completezza esiste una maggiore difficoltà interpretativa in quanto la corretta valutazione ed analisi dei parametri raccolti dal test da sforzo cardiopolmonare prevede la conoscenza dei concetti di base della fisiologia cardiorespiratoria. Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) permette l'analisi integrata delle risposte cardiovascolari, respiratorie e metaboliche all'esercizio. Attraverso una analisi multiparametrica, questo test permette di valutare nel singolo paziente:

- il grado di limitazione funzionale. Ovvero: se ed in che misura la patologia di base limita il paziente nel fare uno sforzo fisico;

- la fisiopatologia dell'esercizio. Ovvero: quale/i elemento/i è maggiormente implicato nella limitazione funzionale e nei sintomi addotti dal paziente.

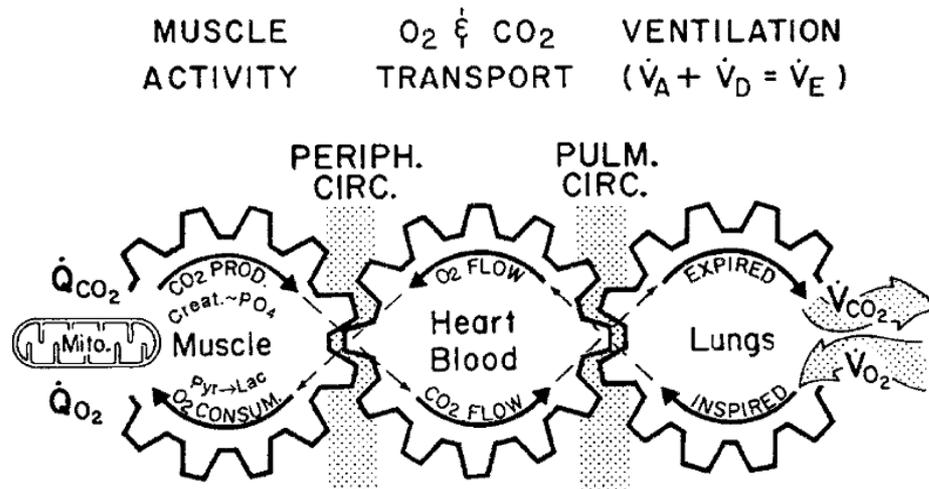


Figura 6: Meccanismi di trasporto dei gas che mostrano l'interdipendenza della respirazione cellulare con la circolazione ed il trasporto periferico, con la ventilazione polmonare (tratta da Wasserman et al ³)

1.3.3 Indicazioni al CPET

Il test cardiopolmonare può trovare indicazione in diverse tipologie di soggetti e con differenti finalità: nel soggetto normale o nell'atleta, in soggetti con patologia da accertare, in soggetti con patologia già nota. Nel normale e nell'atleta il CPET ha la finalità di definire l'idoneità all'attività sportiva, di valutare il carico di lavoro eseguibile e verificare gli effetti dell'allenamento. Infatti, l'allenamento può determinare un incremento del VO_2 e del carico di lavoro, uno spostamento della soglia anaerobica (AT) (che viene raggiunta a carichi di lavoro e VO_2 più elevati); in sostanza, dopo l'allenamento è possibile sostenere i medesimi carichi di lavoro con una minore produzione di acido lattico, minori livelli di ventilazione e per una durata maggiore². Un'altra caratteristica dell'allenamento è la sua specificità, per cui il test deve riprodurre preferibilmente il tipo di attività coinvolta: in campo medico-sportivo esistono ergometri appositamente disegnati per riprodurre le condizioni dell'attività agonistica (es. remoergometro per il canottaggio, ecc.)¹⁷. In campo diagnostico il CPET, pur non essendo generalmente in grado di giungere ad una specifica diagnosi, consente di orientare correttamente l'iter diagnostico, ad esempio permettendo di distinguere nell'ambito delle dispnee quelle cardiogene da quelle di origine respiratoria (presenza ed entità di una riserva respiratoria, valutazione degli equivalenti respiratori e del pattern del respiro, andamento di HR e polso di O_2 , ecc.). Il CPET può essere anche utile nell'individuare dispnee di altra natura: obesità, decondizionamento fisico, dispnee psicogene, disturbi di tipo vascolare, ecc ³. In soggetti con

pluripatologie, il CPET consente di evidenziare i meccanismi prevalenti della limitazione all'esercizio, con risvolti sul piano terapeutico e riabilitativo (es. soggetti con BPCO e cardiopatie valvolari). In ambito cardiologico il CPET trova numerose applicazioni: diagnosi dell'ischemia miocardica, valutazione prognostica nello scompenso cardiaco, nel post-infarto, valutazione dell'efficacia delle terapie, valutazione della tolleranza allo sforzo in varie cardiopatie (es. valvulopatie), nell'impostazione e nella valutazione dei risultati di programmi riabilitativi, nella selezione dei candidati al trapianto cardiaco ⁴. In ambito pneumologico, il CPET presenta diverse indicazioni: a scopo diagnostico, di quantificazione del danno funzionale, di valutazione dell'efficacia di misure terapeutiche e riabilitative. Nell'asma da sforzo il CPET può essere complementare al test diagnostico (che si basa sulla dimostrazione di una broncoostruzione indotta dall'esercizio), anche nella valutazione dell'efficacia di misure di terapia e prevenzione ⁵. Oltre all'impiego nella pratica clinica, può essere di grande utilità in ambito medicosportivo, vista la frequenza dell'asma bronchiale anche in atleti di alto livello agonistico ^{6,7}. Sempre nell'ambito della diagnostica delle pneumopatie, il CPET può essere utile nell'indirizzare correttamente la diagnosi, consentendo di inquadrare il pattern della risposta allo sforzo nell'ambito di alcune grandi categorie: le patologie ostruttive, le patologie interstiziali, le malattie vascolari del polmone ⁴. In pazienti con pneumopatie note può essere di grande utilità nel quantificare la limitazione all'esercizio fisico, i suoi meccanismi patogenetici e nel monitoraggio della stessa. Ad esempio, nelle pneumopatie interstiziali la capacità di diffusione e il CPET sono tra i parametri più sensibili nella valutazione della progressione della malattia. Nei pazienti con BPCO, è usuale classificare la gravità della malattia in base all'entità della riduzione del FEV1 rispetto al valore teorico, soprattutto per il valore prognostico che questo dato possiede. D'altra parte è nota la scarsa predittività degli indici funzionali respiratori a riposo rispetto alla limitazione all'esercizio fisico: poiché la dispnea e la limitazione allo sforzo sono tra i principali fattori che condizionano la qualità della vita nei pazienti con BPCO, è evidente il ruolo significativo del CPET nell'inquadramento del singolo paziente, anche a fini riabilitativi. Per le ragioni sovraesposte, il CPET è di grande importanza nel quantificare l'entità della limitazione funzionale nei pazienti pneumopatici in genere, anche a fini medico-legali ². In ambito riabilitativo il TCP ha grande importanza nella valutazione iniziale, per stabilire il programma di riabilitazione e nella valutazione finale. Per motivi di semplicità ed economia, è possibile utilizzare il test del cammino, dei 12 o 6 minuti. Alcuni Autori ritengono che tale test fornisca indicazioni attendibili in pazienti con compromissione di grado severo, ma non in pazienti di moderata gravità. In ogni caso, quando è possibile eseguire un CPET, le informazioni che si ottengono sono di gran lunga più complete ed accurate. Inoltre, il CPET può essere utile in campo chirurgico, nella valutazione di pazienti da sottoporre a resezione polmonare, a chirurgia riduttiva (LVRS), a trapianto polmonare ².

1.3.4 Modalità di esecuzione

Da un punto di vista pratico, il CPET può essere condotto al tappeto rotante (*treadmill*), al cicloergometro classico, su un cicloergometro reclinabile (per la valutazione combinata con ecocardiografia da sforzo) o in sala di emodinamica (per la valutazione combinata con emodinamica invasiva). Durante tutto il test, il paziente (Figura 7) è connesso, attraverso un boccaglio o una maschera, ad un carrello metabolico che permette la registrazione, respiro per respiro, dei flussi e della concentrazione dei gas espirati. Da un punto di vista pratico ciò si traduce nell'acquisizione, respiro per respiro, di variabili quali il consumo di ossigeno (VO_2), la produzione di anidride carbonica (VCO_2), la ventilazione minuto (VE), la pressione parziale di fine espirazione per l'anidride carbonica (PetCO₂), la pressione parziale di fine espirazione per l'ossigeno (PetO₂).

Il paziente è inoltre generalmente equipaggiato con un pulsossimetro (da lobo auricolare o al dito) per la valutazione in continuo della saturazione ossiemoglobinica periferica oltre che con un elettrocardiogramma a 12 derivazioni e uno sfigmomanometro (Figura 7).

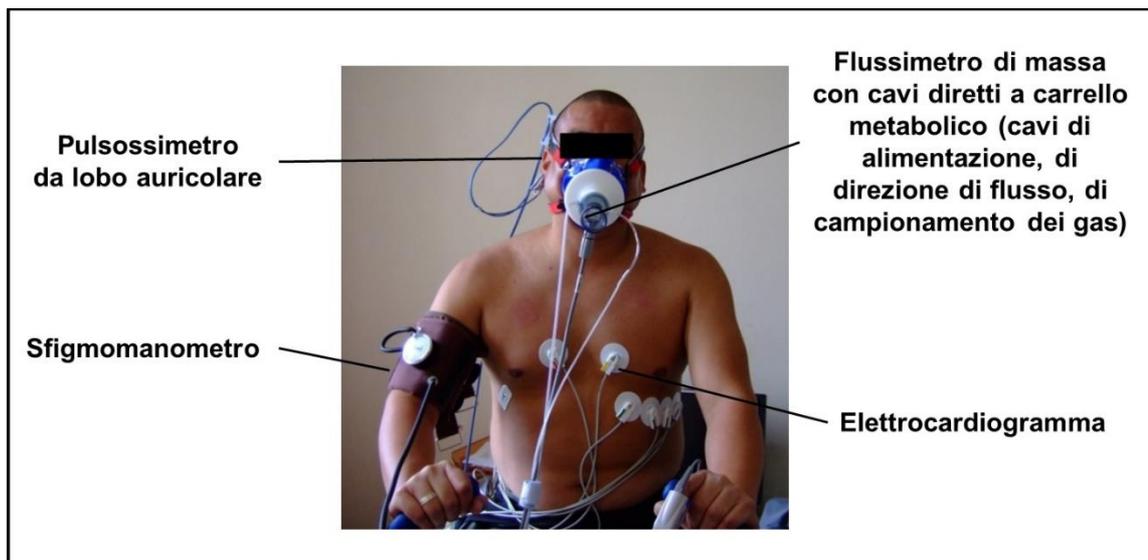


Figura 7. Equipaggiamento “standard” di un paziente che sia sottoposto a test da sforzo cardiopolmonare.

Dopo un congruo periodo di adattamento al boccaglio o alla maschera e la registrazione di un “basale” di alcuni minuti (generalmente almeno tre), il paziente inizia a pedalare “in scarico” (fase di riscaldamento o *warm-up*) ad un wattaggio compreso tra 0 e 20 W. In seguito, inizia la vera e propria fase di esercizio incrementale, progressivo, che viene condotta tramite protocollo personalizzato con l'obiettivo di raggiungere il picco dell'esercizio in circa 6-12 minuti.

Generalmente, per pazienti con patologia cardiovascolare o respiratoria, l'entità di incremento di carico di lavoro (*workload*) in un minuto è dell'ordine di 5-15 W. Tale incremento può essere eseguito, a seconda del modello di ergometro, tramite protocolli a rampa (che permettono di aumentare il carico di lavoro Watt per Watt, distribuendolo gradualmente e omogeneamente all'interno del minuto) o tramite protocolli a gradini (o a *step*), che erogano l'incremento di wattaggio stabilito in un'unica soluzione al termine del minuto (Figura 8). Come è logico, i protocolli a rampa permettono un migliore e più graduale adattamento del paziente all'incremento carico, e possono risultare meglio tollerati specie ai carichi di lavoro maggiori, in prossimità del picco dell'esercizio.

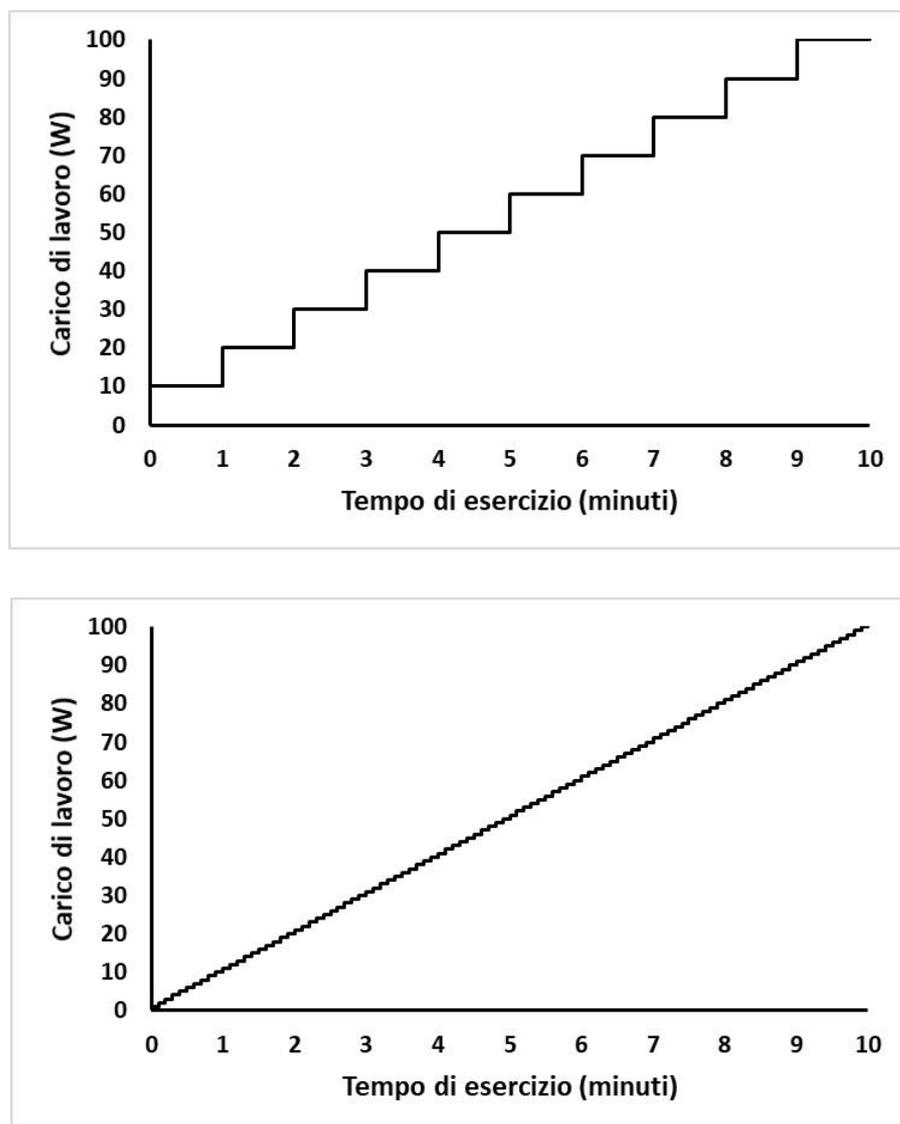


Figura 8. Protocollo di esercizio incrementale a gradini e protocollo a rampa. Sopra: esempio di protocollo incrementale "a gradini" o a *step*. In questo caso l'incremento di carico di lavoro viene erogato ad ogni minuto. Sotto:

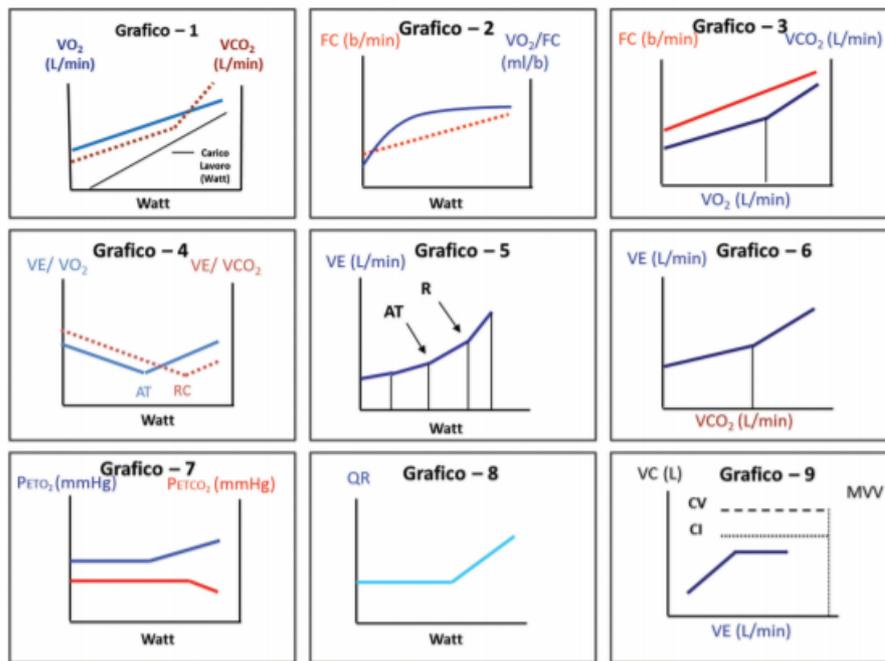
esempio di protocollo incrementale “a rampa” In questo caso l’entità di incremento di carico di lavoro stabilito per minuto viene “diluito” in maniera graduale, Watt per Watt, nel corso del minuto.

Un concetto da sottolineare è quello della valutazione della “massimalità” di un test. Posto che il paziente deve essere motivato a svolgere un test realmente “massimale”, limitato dai sintomi, è altresì possibile verificare in maniera oggettiva che lo sforzo svolto dal paziente sia stato effettivamente congruo e consistente. Al contrario della valutazione ergometrica classica, ciò non avviene normalmente tramite la valutazione della risposta cronotropa ma piuttosto tramite la valutazione del quoziente respiratorio (QR, o RQ da *respiratory quotient*, o RER da *respiratory exchange ratio*) al picco dell’esercizio. Il quoziente respiratorio non è altro che il rapporto tra la produzione di anidride carbonica (VCO_2) e il consumo di ossigeno (VO_2). In condizioni di riposo, il valore di tale rapporto è determinato principalmente dal metabolismo basale e dalla dieta, ed è normalmente compreso tra 0.70 e 1.00. Al di sopra della soglia anaerobica la VCO_2 aumenta relativamente più del VO_2 . Si tende a considerare “massimale” un test che presenti al picco dell’esercizio un quoziente respiratorio $> 1.10-1.15$, che suggerisca effettivamente lo sviluppo di significativa acidosi a livello muscolare.

1.3.5 Parametri

Tra i parametri valutati dal CPET ricordiamo:

- 1) La velocità di lavoro (in Watt)
- 2) Misurazioni dello scambio di gas metabolico: consumo di O_2 (VO_2), produzione di CO_2 (VCO_2) e scambio quoziente respiratorio (RER) (VCO_2 diviso per VO_2)
- 3) Misurazioni ventilatorie: SpO_2 , VE, TV (soglia anaerobica), frequenza respiratoria (RR), equivalenti ventilatori per O_2 (VE/VO_2) e CO_2 (VE/VCO_2)
- 4) Variabili cardiovascolari: FC, ECG alterazioni del tratto ST, e NIBP (misurazione pressione arteriosa in maniera non invasiva). Questi dati sono rappresentati graficamente in un formato standard chiamato grafico a nove pannelli di Wasserman.



Legenda:

AT	soglia anaerobica	VD/VT	rapporto spazio morto/volume corrente
CV (L)	capacità vitale	VE (L/min)	ventilazione
FC (b/min)	frequenza cardiaca	VE/VCO ₂	equivalente ventilatorio per la CO ₂
CI (L)	capacità inspiratoria	VE/VO ₂	equivalente ventilatorio per l'O ₂
MVV (L/min)	massima ventilazione volontaria	VO ₂ (L/min)	consumo di ossigeno
PETO ₂ (mmHg)	pressione telespiroira per l'O ₂	VO ₂ /FC (ml/b)	pulso dell'ossigeno
PETCO ₂ (mmHg)	pressione telespiroira per la CO ₂	Watt	carico di lavoro in Watts
RC	punto di compenso respiratorio	QR	quoziente respiratorio
VC (L)	volume corrente	FR	frequenza respiratoria
VCO ₂ (L/min)	produzione CO ₂		

I pannelli sono numerati da 1 a 9, dall'alto a sinistra e in basso a destra. Il sistema cardiovascolare è rappresentato dai pannelli 2, 3 e 5; la ventilazione è rappresentata dai pannelli 1, 4 e 7; mentre i pannelli 6, 8, e 9 mostrano le relazioni di ventilazione e perfusione.

Per valutare se il test è massimo in termini di sforzo, e quindi da ritenere valido, ci sono vari modi:

- 1) Raggiungere più dell'80% del lavoro previsto. Sulla base dell'altezza, del peso, dell'età e del sesso del paziente, il software CPET calcola il lavoro massimo previsto e questo può essere confrontato con il lavoro realizzato alla fine della prova.
- 2) Raggiungere una FC >80% del massimo predetto, calcolato secondo la seguente formula: massimo predetto= 220 battiti al minuto – l'età del soggetto.
- 3) Raggiungere un RER (VCO₂/VO₂) >1.15

Il test da sforzo cardiopolmonare aggiunge importanti informazioni aggiuntive a quelle fornite dal test da sforzo standard. In particolare, il test da sforzo cardiopolmonare fornisce una precisa determinazione della capacità aerobica, le cause della dispnea da sforzo e la prognosi nei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica.

Rispetto al 6mwt ed ai tradizionali test da sforzo limitati dai sintomi, il CPET presenta numerosi vantaggi ⁸:

- migliore quantificazione della capacità aerobica (VO₂ di picco) e del grado di sforzoraggiunto (massimale o meno, mediante il RER al picco);
- capacità di stimare la soglia anaerobica (con il metodo V slope, equivalenti ventilatori, pressione teleispiratorie)
- capacità di distinguere tra limitazione all'esercizio di origine cardiaca o polmonare.

Secondo le linee guida dell'European Respiratory Society (ERS) dell'American Thoracic Society (ATS) e dall'American College of Chest Physicians (ACCP) ⁹, l'interpretazione di un test massimale incrementale, attualmente indicato quale test di riferimento per scopi clinici, consiste nel confronto dei dati ottenuti al picco dell'esercizio ed al momento del raggiungimento della soglia di accumulo dei lattati (LT) con i valori di riferimento (vedi tabella 1).

Tabella 1: Parametri del test da sforzo cardiorespiratorio e valori normali al picco dello sforzo.

	Valori normali
Parametri respiratori:	
Ve: Ventilazione	100-200 L/min
Vt: Volume corrente	2,3-3,0 L
BF: Frequenza respiratoria	< 60 atti/min
BR: Riserva respiratoria (BR = MVC – Ve peak; MVC: Massima Capacità Ventilatoria, calcolata come FEV1 x 40)	≥ 11 L/min
Vd/Vt: Rapporto tra spazio morto e volume corrente (indice del mismatch ventilo-perfusorio)	< 28 %; < 30 % se età > 40 anni
Parametri cardiovascolari:	
W max: Carico massimo	Watt
HR: Frequenza cardiaca	2,5-4 volte il valore a riposo (bpm)
HRR: Riserva cardiaca (HRR= HRpred – HRpeak; HR pred = 220 – età)	< 15 bpm
PAS e PAD: Pressione arteriosa sistolica e diastolica	< 200 / 90 mmHg
O ₂ pulse: Polso di ossigeno (O ₂ pulse = VO ₂ /HR = SV x C _(a-v) O ₂)	10-15 ml/bpm; > 80 % predetto
Parametri metabolici:	
VO ₂ : Consumo di O ₂	1,7-5,8 L/min; 24-80 mL/min/kg; > 84 % predetto
VCO ₂ : Produzione di CO ₂	2-6,8 L/min
RER (Respiratory Exchange Ratio): Quoziente respiratorio metabolico (RER = VCO ₂ /VO ₂)	≤ 1

AT o LT: Soglia anaerobica o dei lattati	> 40 % del VO ₂ max teorico
Ve/VO ₂ : equivalente ventilatorio del consumo di O ₂	L/min/L
Ve/VCO ₂ : equivalente ventilatorio della produzione di CO ₂	< 35 L/min/L

Il consumo di ossigeno (VO₂) è un parametro molto importante in quanto la legge di Fick ci dice che il VO₂ è equivalente al prodotto tra gittata cardiaca e estrazione periferica di ossigeno: $VO_2 = GC \times d(A-V) O_2 = GS \times FC \times d(A-V) O_2$, dove GC è la gittata cardiaca, d(A-V) O₂ è la differenza artero-venosa di ossigeno, GS la gittata sistolica e FC la frequenza cardiaca.

In assenza di una patologia muscolare grave e/o in assenza di una marcata ipossiemia, possiamo assumere che la capacità di estrazione di ossigeno da parte del muscolo metabolicamente attivo sia relativamente costante e che quindi, in buona sostanza, il VO₂ sia massimamente determinato dalla gittata cardiaca, ovvero dal prodotto tra gittata sistolica e frequenza cardiaca. Questo è il motivo per cui il VO₂ ha un indubbio valore prognostico, riflettendo in maniera diretta la riserva cardiovascolare del singolo paziente (è direttamente e strettamente correlato alla gittata cardiaca del paziente).

Il VO₂ può essere espresso:

- in termini assoluti (L/min);
- normalizzato per peso corporeo (mL/Kg/min);
- normalizzato rispetto al predetto (% del predetto).

La modalità probabilmente più comune per esprimere il VO₂ è in mL/Kg/min. È però importante notare che questa normalizzazione può diventare artificiosa o poco informativa in alcuni contesti “estremi”, laddove il peso corporeo non rende ragione della massa muscolare metabolicamente attiva, quali ad esempio la persona obesa, la persona magra o l’anziano.

Il VO₂ di picco è il valore di VO₂ più alto raggiunto durante il test da sforzo cardiopolmonare e generalmente si verifica al picco o dell’esercizio o vicino. Inoltre, se la curva VO₂ dimostra un plateau, tale che VO₂ non aumenta più nonostante i progressivi incrementi del carico di lavoro, allora il Vo₂ di picco può essere considerato come il VO₂max.¹⁰ Il VO₂ max è l’indice migliore e più riproducibile di idoneità o disabilità cardiopolmonare. Il VO₂ di picco, VO₂max e soglia anaerobica (AT) sono riportati come rapportati al peso del soggetto, in ml di VO₂ x kg di peso

corporeo per facilitare il confronto fra i vari soggetti. Per convertire il Vo_2 di picco o il Vo_{2max} in METs, basta dividere per 3.5 ml/kg al minuto. Normalmente il Vo_{2max} diminuisce con l'età, diminuendo nell'arco di dieci anni dall'8% al 10% in individui non atleti e circa il 5% in soggetti atletici. Ad ogni età il VO_2 max è dal 10% al 20% maggiore negli uomini rispetto alle donne, in parte dovuta ad una maggiore concentrazione di emoglobina, una massa muscolare più rappresentata e una maggiore gittata sistolica negli uomini. Queste differenze di età e sesso devono essere considerate quando si interpreta il test da sforzo cardiopolmonare. Di conseguenza il VO_{2max} misurato sarà confrontato con un valore previsto generato da formule derivate empiricamente basate su età, sesso ed altezza. Il VO_2 max sarebbe considerato diminuito se il valore misurato è inferiore all'85% del previsto.

La ventilazione minuto (VE) che un soggetto raggiunge normalmente al picco di un esercizio massimale è inferiore all'80% della ventilazione volontaria massima (VVM), almeno 11 L superiore alla VVM. La VVM è normalmente approssimata al prodotto tra il volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS) ottenuto alla spirometria e un fattore pari a 35-40. Quindi: $VVM = VEMS \times 35-40$. Ad esempio, se il VEMS di un soggetto è pari a 3.0 L, il suo VVM sarà pari a circa 120 L. La sua VE al picco dell'esercizio sarà quindi normalmente inferiore a 96 L (80% di 120 L) e comunque inferiore a 109 L (120 - 11).

La soglia anaerobica (AT, anaerobic threshold) è il punto in cui la domanda di O_2 da parte dei muscoli eccede la capacità del sistema cardiopolmonare di apportare O_2 . Le cellule muscolari inizieranno a produrre ATP attraverso un metabolismo di tipo anaerobico, un processo che produce acido lattico. Acido lattico è tamponato dai bicarbonati circolanti, generando ulteriore CO_2 . Nella maggior parte degli individui questo è evidente al pannello numero 5 come il punto in cui la produzione di CO_2 (VCO_2) aumenta in maniera non proporzionale al consumo di O_2 (VO_2). Questo è facilmente visibile con il metodo V slope. Inizialmente VO_2 e VCO_2 aumentano allo stesso modo, ma dopo la soglia anaerobica la produzione di CO_2 aumenta, risultando in una linea con una pendenza maggiore. Altre volte la soglia anaerobica può essere identificata usando altri parametri, come ad esempio gli equivalenti ventilatori per l'ossigeno (VE/VO_2) e per l'anidride carbonica (VE/VCO_2). Nel pannello 6, la soglia anaerobica è il punto nel quale VE/VO_2 inizia ad aumentare mentre VE/VCO_2 rimane relativamente costante o diminuisce leggermente. Questo perché VE aumenta in maniera non proporzionale al VO_2 ma in maniera proporzionale al VCO_2 dopo la soglia anaerobica. Nel 10% dei casi comunque, non è possibile determinare la soglia anaerobica

VE/VCO2 slope: durante l'esercizio, la VE è strettamente legata alla VCO₂ (ventiliamo “principalmente” per eliminare CO₂). La relazione tra queste le due variabili è lineare per la maggior parte dell'esercizio, come rappresentato nella Figura 9. Tuttavia la pendenza di tale relazione è estremamente variabile da soggetto a soggetto e rappresenta un indice di controllo ventilatorio durante esercizio.

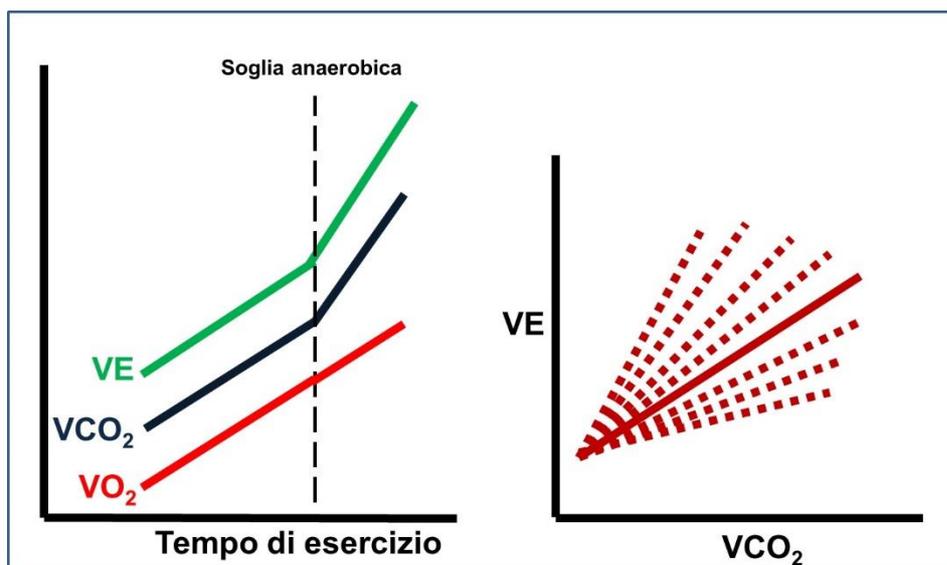


Figura 9. Relazione tra ventilazione minuto e produzione di anidride carbonica. Fino alla soglia anaerobica, ventilazione minuto, consumo di ossigeno e produzione di anidride carbonica procedono parallelamente (figura a sinistra). Al di sopra della soglia anaerobica la produzione di anidride carbonica aumenta proporzionalmente più del consumo di ossigeno. La ventilazione “segue” l’incremento relativo della produzione di anidride carbonica, così che la relazione tra ventilazione minuto e produzione di anidride carbonica è lineare (figura a destra) per la maggior parte dell’esercizio (fino al punto di compenso respiratorio, non sempre raggiunto e non rappresentato in figura). Tuttavia, come suggerito dalla figura a destra, la pendenza della relazione tra ventilazione minuto e produzione di anidride carbonica può essere estremamente variabile (più o meno elevata) in funzione di una molteplicità di fattori indicati più oltre.

Il RER (Respiratory exchange ratio) è correlato ma non equivalente alla sua controparte cellulare, il quoziente respiratorio, ed è definito come il rapporto tra la CO₂ prodotta (VCO₂) e il consumo di O₂ (VO₂): $RER = VCO_2 / VO_2$. Il RER rappresenta lo scambio metabolico dei gas nei tessuti del corpo e dipende in parte dal substrato predominante (carboidrati vs lipidi) usato per il metabolismo cellulare¹¹. A riposo e nella fase iniziale dell’esercizio la curva VCO₂ corre leggermente al di sotto della curva VO₂. Una volta passata la soglia anaerobica (AT), viene prodotta ulteriormente CO₂, con il risultato di una rapida salita della curva VCO₂ con conseguente aumento della RER fino a valori che superano 1.0. Man mano che il lattato si accumula durante l’esercizio, questo diviene sempre più faticoso. Poiché il livello del RER è direttamente proporzionale all’accumulo di lattati a livello muscolare, può essere utilizzato come mezzo

oggettivo per quantificare lo sforzo. Valori di RER inferiori a 1.0 indicano generalmente uno scarso sforzo, da 1.0 a 1.1 indicano uno sforzo equo, da 1.1 a 1.2 indicano un buono sforzo, valori che superano 1.2 indicano un ottimo sforzo. Le eccezioni a questa regola includono limitazioni neuromuscolari che impediscono l'esercizio prolungato, bassa soglia periferica o ischemia miocardica, grave compromissione della ventilazione, incapacità del personale addetto al test di incoraggiare un buon impegno del paziente, o interruzione del test a causa di sintomi o segni preoccupanti ¹².

Il polso d'ossigeno è uguale al consumo d'ossigeno (VO₂) diviso la frequenza cardiaca (FC) e rappresenta il prodotto della gittata sistolica per la differenza artero-venosa d'ossigeno. Può essere osservato nel pannello 2 e può essere interpretato come un surrogato della gittata sistolica, e come tale dovrebbe aumentare all'inizio dell'esercizio prima lentamente raggiungendo un plateau al suo valore massimo previsto.

1.3.6 CPET nei pazienti post - COVID 19

È stato proposto che il CPET abbia un ruolo nello studio della sindrome post-COVID ¹³. Diversi studi hanno identificato una correlazione tra il danno polmonare secondario a COVID-19 e la riduzione dei parametri di funzionalità polmonare, in particolare degli indici di scambio dei gas. Tuttavia, non sembra esserci una connessione tra la compromissione dello scambio dei gas e la limitazione dell'esercizio misurata utilizzando il test da sforzo cardiopolmonare (CPET), con il suggerimento che la limitazione dell'esercizio è principalmente correlata al decondizionamento fisico piuttosto che al danno fisiologico ¹⁴.

Il CPET è un test da sforzo incrementale massimo limitato dai sintomi che consente una valutazione globale della risposta del paziente all'esercizio e fornisce una valutazione completa della ventilazione, della perfusione ventilatoria, delle risposte cardiovascolari e metaboliche del paziente al lavoro incrementale. Le prestazioni del CPET consentono di misurare alcuni importanti indici durante la risposta fisiologica del paziente all'esercizio. Queste misurazioni includono, ma non sono limitate, a consumo massimo di ossigeno

(VO₂max), relazione tra ventilazione minuto e produzione di anidride carbonica (VE/VCO₂) e saturazione arteriosa di ossigeno (SpO₂). Questi possono essere usati per valutare la presenza e la gravità delle anomalie riguardo la perfusione-ventilazione e/o scambio gassoso. Dati in crescita indicano che il COVID-19 può portare a conseguenze cliniche a lungo termine, compreso lo sviluppo di malattie interstiziali polmonari e malattie cardiovascolari^{15 16}, che possono far parte della sindrome post-COVID. Di conseguenza, il CPET è stato proposto come uno strumento potenzialmente utile nello sviluppo di piani di gestione/supporto clinico e nel processo decisionale futuro per le persone con sindrome post-COVID-19. I dati dell'epidemia di SARS nel 2003 hanno dimostrato una riduzione a lungo termine dello stato funzionale anche in assenza di una significativa compromissione respiratoria e/o cardiovascolare¹⁷. La valutazione della capacità di esercizio nel periodo post-COVID a breve termine dimostra uno stato funzionale ridotto^{18 19} e l'evidenza di desaturazione indotta dall'esercizio. Questa compromissione dell'esercizio rimane 2-3 mesi dopo dimissione in circa la metà di questi pazienti^{20 21}, tuttavia attualmente ci sono dati limitati sul fatto che ciò persista a lungo termine.

Nel contesto del follow-up del paziente post-COVID, il CPET è stato suggerito come uno strumento potenzialmente utile per guidare i piani di gestione clinica; tuttavia, costituisce una procedura ad alta intensità di risorse a causa del tempo, del personale, delle attrezzature e dei costi dei materiali di consumo. Secondo lo studio di Parkes et al¹³, la maggior parte dei pazienti post-COVID (83%) presentava una ridotta capacità funzionale verificata con un CPET a 12 mesi dall'infezione. Questa proporzione sembra essere superiore a quella riportata in relazione alla SARS, dove il 41% dei partecipanti ha dimostrato un VO₂ di picco ridotto a 3 mesi dall'infezione¹⁹. C'è anche una riduzione del VO₂ di picco rispettivamente del 34,5% e del 55% nei pazienti COVID-19 nello stesso lasso di tempo^{20 21}. Ciò è principalmente dovuto al decondizionamento fisico che è correlato alla compromissione muscolare dovuta ai lunghi periodi di inattività. Laddove sono state identificate limitazioni diverse dal decondizionamento fisico, queste condizioni erano state precedentemente diagnosticate e le prestazioni del CPET sono servite a confermare queste cause di limitazione dell'esercizio piuttosto che identificarle. Altri studi hanno suggerito che, sebbene più semplicistici ed economici, i test da sforzo tra cui il 6MST (six minute stepper test) e il 6MWT (six minute walking test) sono in grado di identificare una ridotta capacità di esercizio²²; tuttavia, non hanno la capacità di discriminare con precisione se ciò è dovuto o meno a un decondizionamento fisico o a qualsiasi altra patologia sottostante.

Secondo questo studio¹³ quindi si ipotizza che il deterioramento funzionale post COVID-19 è principalmente dovuto al decondizionamento fisico basato su ricerche precedenti che riportano un

significativo impatto positivo della riabilitazione polmonare sulla capacità di esercizio in un gruppo di pazienti anziani COVID-19²³. Tuttavia, prima che il CPET possa essere utilizzato come test diagnostico di prima linea, sono necessarie ulteriori prove per tutti i pazienti post COVID-19, dimostrando che nella maggior parte dei pazienti il decondizionamento fisico è la ragione principale dei sintomi e della riduzione della capacità di esercizio.

2 OBIETTIVI DELLO STUDIO

La malattia COVID-19, acronimo dell'inglese COroNaVirus Disease 19, conosciuta anche come malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 o malattia da coronavirus 2019, è una malattia infettiva respiratoria causata dal virus denominato SARS-CoV-2 appartenente alla famiglia dei coronavirus, che ha colpito milioni di persone in tutto il mondo ²⁴.

I sintomi più comunemente descritti sono febbre, tosse, mancanza di respiro, anosmia, affaticamento, mialgia e nausea/vomito o diarrea ²⁵.

Le complicanze del COVID-19 nei pazienti ospedalizzati includono insufficienza respiratoria, eventi tromboembolici, miocarditi, aritmie ed instabilità emodinamica. Individui giovani e in forma con COVID-19 sembrano avere generalmente sintomi da lievi a moderati ²⁶, limitati al tratto respiratorio superiore, senza richiedere l'ospedalizzazione o ulteriori esami di laboratorio, radiografia del torace o tomografia computerizzata (TC) polmonare. E' importante sottolineare che un recente studio eseguito su atleti con precedente COVID-19 da asintomatico a lieve, non ha rivelato anomalie significative nei test di laboratorio, nell'ecocardiografia e nel monitoraggio dei test da sforzo ²⁷.

Tuttavia, diversi reports hanno descritto una compromissione prolungata della funzione polmonare nei pazienti post COVID-19 ^{28 29}, con una percentuale significativa di pazienti dopo programmi di riabilitazione polmonare che presentano ancora dispnea da sforzo. L'alterata funzione polmonare osservata in alcuni pazienti post COVID-19 ²⁹ solleva preoccupazioni per quanto riguarda la compromissione a lungo termine del sistema respiratorio e delle prestazioni fisiche. Tuttavia, le prove sull'impatto del COVID-19 negli atleti rimangono scarse e non è effettivamente disponibile una definizione accurata della presentazione clinica e dell'impatto della malattia sulla prestazione fisica.

Pertanto l'obiettivo del nostro studio è stato descrivere la presentazione clinica del COVID-19 in una coorte di atleti competitivi, quindi valutare in atleti agonisti l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla performance cardio-respiratoria a riposo e durante l'esercizio.

3 MATERIALE E METODI

3.1 Popolazione dello studio

Per la partecipazione a questo studio, sono stati presi in considerazione atleti competitivi affetti da COVID-19. I criteri di inclusione considerati erano: età ≥ 18 anni; test positivo per SARS-CoV-2 mediante reazione a catena della polimerasi inversa (rt-PCR) SARS-CoV-2 RNA da tampone nasofaringeo; rt-PCR SARS-CoV-2 RNA negativo eseguito 10 giorni dopo il primo tampone naso-faringeo positivo, e fine del periodo di autoisolamento come indicato dalle Raccomandazioni del Governo Nazionale (Normativa del Ministero della Salute 12/10/2020), nonché la disponibilità a partecipare a questo studio.

Sono stati registrati per tutti i pazienti esame obiettivo, peso, altezza, indice di massa corporea (BMI), elettrocardiogramma a riposo (ECG), pressione sistolica e diastolica a riposo (SBP, DBP). Sono state raccolte anche registrazioni individuali riguardanti la presentazione dei sintomi, la loro durata in giorni e la persistenza, se ancora presente, al momento dell'inizio dello studio.

Inoltre, sono state indagate condizioni mediche precedenti come asma, allergia, ipertensione, diabete, dislipidemia, aritmia, valvulopatie, familiarità per morte cardiaca improvvisa e fattori di rischio cardiovascolari.

È stato reclutato, come gruppo di controllo, un gruppo di atleti competitivi, a seguito di una precedente valutazione della capacità fisica dopo le vacanze estive e prima di iniziare il programma di allenamento e dopo esser risultato negativo per COVID-19.

Gli atleti e i controlli post-Covid-19 erano giocatori di calcio. Sono stati esclusi i pazienti con tamponi nasofaringei ancora positivi, atleti non competitivi e pazienti guariti da più di 30 giorni.

Questo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board del Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università del Molise protocollo numero 07/2021, e condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki. Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto.

3.2 Spirometria

La spirometria è stata eseguita secondo gli standard raccomandati ³⁰, con i soggetti seduti, lo stesso giorno e immediatamente prima della prova da sforzo. Sono stati misurati la capacità vitale forzata (FVC), il volume espiratorio forzato in un secondo (nel primo secondo) (FEV1 o VEMS), il rapporto FEV1/FVC e il flusso espiratorio forzato al 25-75% (FEF 25-75), utilizzando uno spirometro clinico (Sensormedics Viasys Carefusion Vmax Encore 22). I parametri spirometrici sono stati espressi anche come percentuali di valori teorici utilizzando come valori di riferimento punteggi normativi determinati tramite equazioni di previsione come descritto altrove ^{31 32}.

3.3 Ecocardiografia

È stata eseguita un'ecocardiografia trans-toracica standard utilizzando un sistema ecografico Philips iU22 con una sonda ecografica cardiaca ad una frequenza di 1-5 MHz.

Tutte le misurazioni sono state eseguite secondo le raccomandazioni della European Society of Cardiology Recommendations for Chamber Quantification ³³.

Sono stati misurati il diametro telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro (LV), il volume e lo spessore della parete. Sono state valutate le funzioni globali e segmentarie del ventricolo sinistro (LV) ed è stata calcolata la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro in proiezione apicale a 4 e a 2 camere secondo il metodo di Simpson biplano.

Sono state valutate la cinetica e la funzione delle dimensioni del ventricolo destro come: l'escursione sistolica sul piano anulare della tricuspide (TAPSE) e la frazione dell'area di accorciamento (FAC) ed inoltre è stata indagata anche la presenza di versamento pericardico. Sono stati misurati la velocità di flusso di picco durante la fase di riempimento diastolico precoce (E) e durante la contrazione atriale (A), nonché il tempo di decelerazione (DT). Per ogni misurazione basata sul Doppler, sono state ottenute stime da 3 cicli cardiaci e ne è stata fatta la media.

3.4 CPET

Le variabili ventilazione e scambi gassosi sono state misurate in continuo utilizzando un sistema di analisi dei gas respiro per respiro, Omnia Quark CPET Cosmed 2019, che è stato tarato secondo le indicazioni del produttore. I partecipanti sono stati adattati e familiarizzati con una maschera e un copricapo Hans Rudolph serie 7450 V2 con respirazione bidirezionale prima di salire su un tapis roulant motorizzato Cosmed T150med e iniziare il test. Un sistema di registrazione ECG a 12 derivazioni, Quark T12X wireless a 12 derivazioni, è stato utilizzato continuamente. La pressione arteriosa è stata misurata alla fine di ogni fase del test.

E' stata valutata la saturazione non invasiva dell'ossigeno periferico (SpO2%) a riposo, al picco di sforzo e alla fine del recupero.

Per valutare la desaturazione significativa durante il test da sforzo è stata calcolata la differenza tra la saturazione di ossigeno a riposo e al picco di massimo sforzo. Tutti i pazienti hanno eseguito un test da sforzo incrementale iniziando con una velocità di 8 km/h con incrementi graduali di 1 km/h ogni minuto. Dopo aver raggiunto una velocità di 14 km/h, l'inclinazione è stata aumentata dell'1% ogni minuto. I pazienti sono stati incoraggiati a continuare il test da sforzo fino al raggiungimento del massimo sforzo indicato da: mancato aumento del consumo di ossigeno o della frequenza cardiaca (FC) all'aumentare del carico di lavoro; (RER) $\geq 1,10$; valutazione dello sforzo percepito ≥ 8 (sulla scala di Borg a 10 punti).

Il VO2 di picco è stato registrato come il valore medio più alto in 10-30 s durante la fase di esercizio. La prima soglia ventilatoria (1stVT) stimata con il metodo V-slope o equivalenti respiratori, (VE)/Volume di anidride carbonica espirata (VCO2), è stata valutata come determinato da Wasserman et al.³⁴ e Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations

3.5 Analisi statistica

I dati sono espressi come mediana e intervallo interquartile (IQR) per le variabili continue e come frequenze e percentuali assolute per le variabili discrete. L'analisi delle variabili continue è stata eseguita con il test Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney), l'analisi delle variabili discrete è stata eseguita con il test del Chi quadrato. La significatività statistica è stata posta per $p \leq 0,05$. Le analisi statistiche sono state eseguite con il software STATA SE 16.1.

4 RISULTATI

4.1 Risultati clinici e strumentali negli Atleti con COVID-19

Ventiquattro atleti post-COVID-19 hanno rappresentato la popolazione finale dello studio. Sono stati esclusi due pazienti con tampone rinofaringeo negativo eseguito più di un mese prima. La descrizione dettagliata della presentazione clinica del COVID-19, l'anamnesi, la durata dei sintomi principali, la persistenza dei sintomi, le valutazioni cliniche e strumentali sono mostrate nella *Tabella 2*.

I sintomi più frequentemente riportati sono stati l'anosmia presentata da 17 soggetti (70,83%) seguita da mialgia, affaticamento ed ageusia, osservate rispettivamente in 16 (66,67%), 15 (62,5%) e 15 (62,5%) soggetti. Sintomi meno comuni erano: febbre e rinite (n=12; 50%), tosse (n=11; 45,83%), faringodinia (n=9; 37,5%) mancanza di respiro (n=5; 20,83%) e cefalea (n=3; 12,5%). La diarrea era presente in 4 (16,67%) pazienti mentre solo 1 paziente (4,17%) soffriva di nausea. La durata media dei sintomi variava da 2 a 5 giorni, mentre solo due pazienti erano completamente asintomatici. La *Figura 11* illustra la distribuzione della frequenza dei sintomi e la loro persistenza al momento dell'iscrizione allo studio. Mancanza di respiro, febbre, mal di testa o disturbi gastrointestinali non erano sintomi persistenti nella popolazione in studio. I sintomi persistenti più frequenti erano l'anosmia (n=11; 45,83%) e l'ageusia (n=8; 33,33%). Tosse sporadica era presente in 4 pazienti (16,67%), rinite in 5 pazienti (20,83%) e mialgia in 2 pazienti (8,33%). Cinque pazienti (20,83%) non presentavano la persistenza dei sintomi. I parametri della spirometria hanno rivelato una riduzione del FEF 25-75% in 6 (25%) pazienti senza un'alterazione significativa in altri parametri. L'esame clinico, l'ECG e l'ecocardiografia non hanno mostrato alcuna anomalia significativa, ad eccezione delle modificazioni della funzione e della struttura cardiaca indotte dall'attività fisica. Il monitoraggio ECG, durante CPET, ha riportato battiti ventricolari prematuri (PVB) e battiti sopraventricolari prematuri (PSVB) isolati in due pazienti e inversione dell'onda T senza dolore toracico o altri sintomi in un paziente. Questi riscontri erano già stati descritti in test precedenti, eseguiti prima della pandemia di COVID-19, e la risonanza magnetica cardiaca (CMR) insieme alla coronarografia TC, non hanno riportato alcun riscontro patologico. Il VO₂ di picco predetto era superiore al 100% in tutti i pazienti, ad eccezione di un paziente. Tuttavia, nessuno di questi pazienti ha mostrato insufficienza ventilatoria o desaturazione significativa, ma solo dolore muscolare. In tutti i pazienti VE/VCO₂ slope era inferiore a 30 e non è stata registrata alcuna riduzione significativa della SpO₂ durante l'esercizio. Nessuno dei pazienti ha presentato oscillazioni ventilatorie durante l'esercizio (EOV).

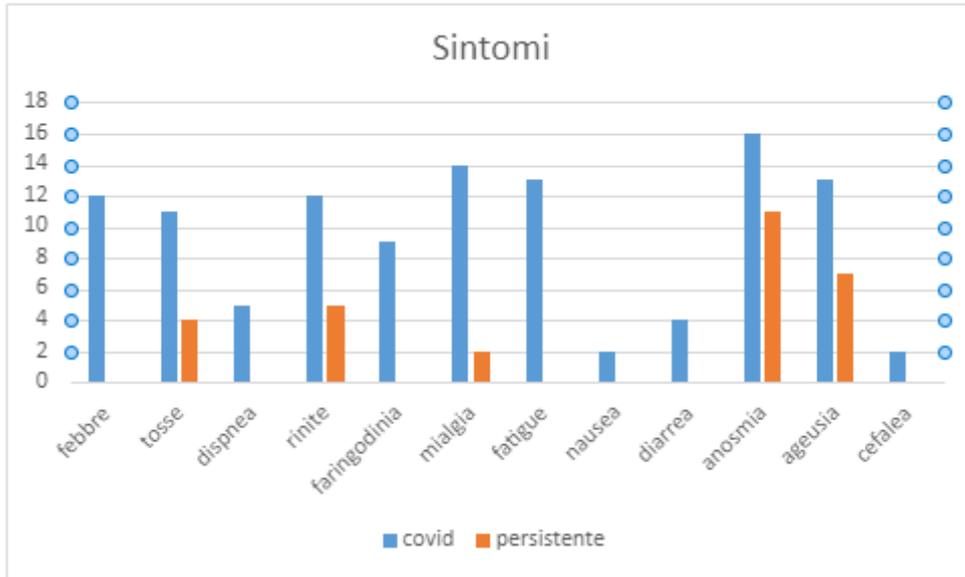


Figura 11. Presentazione clinica del COVID-19 negli atleti e sintomi persistenti.

Tabella 2. Descrizione dei risultati clinici e strumentali negli atleti COVID-19

ID	Sintomi associati a COVID-19	Durata sintomi principali	Sintomi persistenti	Anamnesi personale	E.O generale	ECG a riposo	Spirometria	Ecocardiografia
1	Affaticamento, Mialgia, Rinite	4 giorni	Lieve Mialgia	Battiti prematuri ventricolari isolati	Normale	Normale	Riduzione FEF 25-75%	Insufficienza mitrale lieve
2	Febbre, Tosse, Anosmia, Ageusia	3 giorni	Anosmia, Ageusia	Asma	Normale	Bradycardia sinusale, Blocco di branca destra incompleto	Normale	Insufficienza tricuspide lieve
3	Febbre, Anosmia, Mialgia	5 giorni	Anosmia	Niente	Normale	Blocco Branca destra incompleto	Riduzione FEF 25-75%	Normale
4	Febbre, Tosse, Mialgia, Affaticamento, Anosmia, Ageusia	3 giorni	Tosse sporadica	Inversione onda T durante test da sforzo	Normale	Normale	Normale	Insufficienza tricuspide lieve
5	Mialgia, Affaticamento	3 giorni	Nessuno	Allergia al polline	Normale	Normale	Riduzione FEF 25-75%	Normale
6	Rinite, faringodinia	3 giorni	Rinite	Niente	Normale	Normale	Normale	Normale
7	Nessuno	Non disponibile	Non disponibile	Niente	Normale	Bradycardia sinusale, Blocco atrio ventricolare, Blocco Branca destra incompleto	Normale	Normale
8	Faringodinia, Anosmia, Ageusia	2 giorni	Anosmia	Ipotiroidismo	Normale	Bradycardia sinusale	Normale	Normale
9	Febbre, Tosse, Rinite, Mialgia, Astenia, Anosmia, Ageusia	4 giorni	Rinite, Anosmia, Ageusia	Niente	Normale	Blocco di branca destra incompleto	Normale	Normale
10	Disosmia, Ageusia	3 giorni	Nessuno	Niente	Normale	Normale	Riduzione FEF 25-75%	Normale
11	Febbre, Dispnea, Rinite, Faringodinia, Anosmia, Ageusia, Mialgia, Affaticamento	5 giorni	Rinite, Anosmia, Ageusia	Ipotiroidismo, fumo	Normale	Normale	Normale	Insufficienza mitrale lieve
12	Febbre, Rinite, Mialgia, Affaticamento	3 giorni	Rinite	Niente	Normale	Blocco di branca destra incompleto	Normale	Normale

13	Mialgia, Affaticamento	3 giorni	Nessuno	Forame ovale pervio	Murmure sistolico 2/6	Blocco di branca destra incompleto	Normale	Forame ovale pervio, Insufficienza mitrale lieve
14	Febbre, Tosse, Faringodinia, Mialgia, Affaticamento, Anosmia, Ageusia	4 giorni	Anosmia, Ageusia	Niente	Normale	normale	Normale	Normale
15	Tosse, Rinite, Respiro corto, Mialgia, Affaticamento, Anosmia	3 giorni	Anosmia	PVB isolati, Asma, Allergia al polline	Normale	Normale	Normale	Normale
16	Nessuno	Non disponibile	Non disponibile	Niente	Normale	Bradycardia sinusale	Normale	Normale
17	Febbre, Tosse, Respiro corto, Faringodinia, Cefalea, Mialgia, Affaticamento, Anosmia, Ageusia	5 giorni	Lieve Mialgia	Allergia al polline	Normale	Normale	Normale	Normale
18	Febbre, Tosse, Rinite, Dispnea, Faringodinia, Cefalea, Anosmia, Ageusia, Nausea, Diarrea	6 giorni	Anosmia, Ageusia, Tosse sporadica	Niente	Normale	Bradycardia sinusale, Blocco di branca destra incompleto	Normale	Normale
19	Tosse, Rinite, Faringodinia, Anosmia, Ageusia	5 giorni	Anosmia, Ageusia	Niente	Normale	Bradycardia sinusale	Normale	Insufficienza mitrale lieve, Insufficienza tricuspide lieve
20	Tosse, Anosmia, Ageusia	4 giorni	Tosse sporadica	Asma, Allergia al polline	Normale	Blocco di branca destra incompleto	Riduzione FEF 25-75%	Insufficienza mitrale lieve
21	Tosse, Rinite, Mialgia, Affaticamento, Anosmia, Ageusia	4 giorni	Rinite	Niente	Normale	Normale	Normale	Normale
22	Febbre, Dispnea, Faringodinia, Rinite, Mialgia, Affaticamento, Anosmia, Ageusia, Diarrea	4 giorni	Anosmia, Ageusia	Allergia al pollin	Normale	Bradycardia sinusale	Normale	Normale
23	Febbre, Rinite, Faringodinia Cefalea, Mialgia, Affaticamento, Diarrea, Anosmia, Ageusia	5 giorni	Anosmia, Ageusia	Insufficienza aortica, Fumo	Murmure diastolico 2/6	Normale	Normale	Insufficienza aortica lieve
24	Febbre, Tosse, Rinite, Mialgia, Affaticamento, Anosmia, Ageusia, Diarrea	4 giorni	Tosse sporadica	Fumo	Normale	Normale	Riduzione FEF 25-75%	Normale

PVB: Battiti ventricolari prematuri; PSVB: battiti sopraventricolari prematuri; RBBB: Blocco di branca destro; FEF 25-75%: flusso espiratorio forzato al 25-75%.

Tabella 3. Descrizione della CPET negli atleti COVID-19

ID	VO2 % di picco predetto	RER al picco	Prima soglia ventilatoria (%VO2 di picco)	VE/VCO2 slope	SpO2 a riposo	SpO2 al picco	VE/MVV al picco	Note
1	>100	0,93	73,7	< 30	97	95	<0.8	PVB isolati, PSVB.
2	>100	1,05	82,1	< 30	98	96	<0.8	Nessuna
3	>100	1,14	70,5	< 30	98	96	<0.8	Nessuna
4	>100	1,06	82,8	< 30	98	97	<0.8	PVB Isolati, inversione onda T in V4-V6
5	< 100 (87)	1,08	82,5	< 30	98	97	<0.8	Nessuna
6	>100	1,07	72,6	< 30	98	95	<0.8	PSVB isolati
7	>100	1,05	80,3	< 30	98	96	<0.8	Nessuna
8	>100	1,03	70,9	< 30	98	95	<0.8	Nessuna
9	>100	1,11	64,5	< 30	98	95	<0.8	Nessuna
10	>100	1,17	74,5	< 30	98	96	<0.8	Nessuna
11	>100	1,14	79	< 30	97	95	<0.8	Nessuna
12	>100	1,05	74,2	< 30	99	96	<0.8	Nessuna
13	>100	1,11	73,9	< 30	97	95	<0.8	Nessuna
14	>100	1,05	70,4	< 30	96	95	<0.8	Nessuna
15	>100	1,16	78,2	< 30	97	94	<0.8	Nessuna
16	>100	1,1	75,5	< 30	99	98	<0.8	Nessuna
17	>100	1,13	71,1	< 30	98	94	<0.8	Nessuna
18	>100	1,13	82,5	< 30	99	96	<0.8	Nessuna
19	>100	1,17	76,8	< 30	98	96	<0.8	Nessuna
20	>100	1,28	72,2	< 30	99	95	<0.8	Nessuna
21	>100	1,14	70,6	< 30	99	96	<0.8	Nessuna
22	>100	1,05	75,5	< 30	100	98	<0.8	Nessuna
23	>100	1,08	72,2	< 30	99	96	<0.8	Nessuna
24	>100	1,12	72,9	< 30	98	95	<0.8	Nessuna

VO₂% di picco previsto: picco di consumo di ossigeno espresso come percentuale del massimo consumo di ossigeno previsto; RER: Respiratory Exchange Ratio; 1° soglia ventilatoria: prima soglia ventilatoria espressa come percentuale del picco di consumo di ossigeno; VE: ventilazione; VCO₂: produzione di anidride carbonica; SpO₂: ossigeno periferico; MVV: massima ventilazione volontaria.

4.2 Confronto tra COVID-19 e Controlli sani (HC)

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra gli atleti post-COVID-19 e i giocatori SARS-CoV-2 negativi per età, BMI, condizioni mediche precedenti ed ECG. I dati dell'ecocardiografia non hanno evidenziato differenze per quanto riguarda la funzione e la struttura sistolica o diastolica del ventricolo sinistro. La pressione arteriosa polmonare (PAP) era più alta nei pazienti post-COVID-19 rispetto ai controlli (24 [21-25,5] vs 18 [17-22]; $p=0,017$). Altri dati come l'escursione sistolica sul piano anulare della tricuspide (TAPSE), il rapporto TAPSE/PAP e la variazione dell'area frazionata (FAC) non differivano significativamente tra i due gruppi (23 [20,8-25] vs 21,4 [21-24]; $p=0,519$; 0,96 [0,84-1,14] vs 1,15 [0,95-1,33]; $p=0,179$; 50,75 [45,55-55,65] vs 52 [48,6-54,3]; $p=0,582$, rispettivamente). I dati spirometrici non hanno evidenziato differenze riguardanti quasi tutti i parametri, ad eccezione del FEV1% del valore teorico, con valori inferiori negli atleti post-COVID-19 (97,5 [91,5-108] vs 109 [106-116]; $p=0,007$). Il picco di VO₂ nei soggetti post-COVID-19 era 50,1 (47,7-51,65) vs 49 (44,2-52,6) nei controlli ($p=0,618$). Nessuna differenza statistica è stata trovata in HR, BP e VE di esercizio a riposo e di picco. Inoltre, il picco di VCO₂, il picco di polso di ossigeno, il picco di RER, la pendenza di VE/VCO₂ e il minimo di VE/VCO₂ non erano differenti tra gli atleti e i controlli post-COVID-19. Nel gruppo post-COVID-19 rispetto ai controlli è stata osservata una tendenza alla riduzione del VO₂ alla prima TV espressa come % del picco VO₂ rispetto ai controlli (74,07 % [71,6-78,6] vs 79,04% [76,04-80,01]; $p=0,082$).

I dati ecocardiografici, spirometrici e della CPET sono riportati nella *Tabella 4*.

Tabella 4. Confronto tra atleti COVID-19 e Controlli sani.

	Atleti COVID-19 (N=24)	Controlli sani (N=11)	Valore di p
Età	23,5 (20-25,5)	21 (10-24)	0,734
BMI kg/m	23,34 (22,67-24,16)	22,99 (22,30-25,65)	0,776
Asma	3 (12,5%)	0 (0)	0,220
Spirometria			
FVC (L)	5,415 (4,87-5,995)	5,46 (5,01-5,72)	0,696
FVC%	98 (93,5-105,5)	103 (100-104)	0,188
FEV1 L	4,38 (4,05-4,995)	4,8 (4,39-5,49)	0,078
FEV1% teorico	97,5 (91,5-108)	109 (106-116)	0,007
FEV1/FVC	83,55 (77,2-86,9)	88,7 (81,2-94,4)	0,166
FEV1/FVC% teorico	101 (91-105)	107 (98-114)	0,075
FEF25-75 L	4,665 (3,78-5,175)	4,72 (4,34-5,79)	0,384
FEF25-75% teorico	98 (78,5-108,5)	106 (94-130)	0,248
PEF % Teorico	97 (86,5-108,5)	97 (92-120)	0,302
Ecocardiografia			
LVEDD mm	51 (50,15-53,35)	51 (50,2-54)	0,873
LVESDmm	32,3 (29,5-35,8)	33 (29-37,4)	0,683
IVSd mm	11 (11-11,65)	11 (10-12,0)	0,582
PWd mm	10,3 (10-11,0)	10 (10-11,0)	0,985
LVMass/BSA kg/m2	110,5 (107-115,5)	106 (97-114)	0,194
LVEDV ml	116 (106-123,5)	122 (117-125)	0,138
LVESV ml	41 (36,5-46)	48 (45-49)	0,683
EF %	63,5 (61-65)	62 (60-65)	0,225
TAPSE mm	23 (20,8-25)	21,4 (21-24)	0,519
PAP mmHg	24 (21-25,5)	18(17-22)	0,017
TAPSE/PAP	0,96 (0,84-1,14)	1,15 (0,95-1,33)	0,179
F.A.C %	50,75 (45,55-55,65)	52 (48,6-54,3)	0,582
PAacTime sec	118 (113-127)	115 (112-123)	0,433
E/A	1,48 (1,32-1,68)	1,51 (1,20-1,75)	0,734
DT	169 (160-190)	174 (145-186)	0,929
ECG a riposo			
PQ ms	165 (150-183)	154 (148-170)	0,569
QTc ms	408,5 (391-428,5)	402 (392-416)	0,396
RBBB incompleto	9 (37,5)	1 (9%)	0,084
FC a riposo	63,5 (55-67)	62 (51-78)	0,887
CPET			
FC massima	171 (166-179)	162 (155-183)	0,423
PAS mmHg a riposo	120 (105-120)	120 (100-130)	0,749
PAS mmHg al picco	177,5 (170-182,5)	180 (170-190)	0,321
SpO2 % a riposo	98 (98-99)	98 (98-100)	0,458

SpO2 % al picco	96 (95-96)	96 (95-97)	0,710
VO2 ml/kg/min al picco	50,1 (47,7-51,6)	49 (44,2-52,6)	0,618
VE l/m a riposo	11,95 (9,5-13,5)	12,4 (9-14)	0,887
VE l/m al picco	106,8 (100,75-126,05)	115,4 (109,8-127,2)	0,319
VCO2 l/min al picco	3,818 (3,5215-4,194)	4,018 (3,899-4,396)	0,118
RER al picco	1,1 (1,105-1,14)	1,1 (1,08-1,18)	0,354
VE/VCO2 slope	27,35 (25,55-29,45)	28,1 (26,8-29,3)	0,271
VE/VCO2 più basso	23,3 (22,45-25,15)	25,1 (23,7-26,5)	0,155
1stVT VO2 ml/kg/min	36,45 (34,5-39,7)	38,2 (34,5-41,4)	0,789
1stVT % Picco VO2	74,07 (71,6-78,6)	79,04 (76,04-80,61)	0,082
Polso di O2 al picco ml/kg/min	22,55 (20,55-25,1)	21,07 (19,5-22)	0,141

BMI: indice di massa corporea; FC: frequenza cardiaca; SBP: pressione sanguigna sistolica; DBP: pressione sanguigna diastolica; FVC: capacità vitale forzata; FEV1 : Volume Espiratorio Forzato in un secondo; FEF 25-75%: flusso espiratorio forzato medio compreso tra 25% e 75%; PEF: flusso di picco espiratorio; LVEDD: diametro telediastolico del ventricolo sinistro; LVSD: Diametro telesistolico del ventricolo sinistro; IWSd: diametro del setto intraventricolare; PWD: Diametro della parete posteriore; LVM: massa ventricolare sinistra; BSA: Area della superficie corporea; LVEDV: Volume telediastolico Ventricolo Sinistro; LVESV; Volume telesistolico del ventricolo sinistro; EF: Frazione di eiezione; TAPSE: escursione sistolica sul piano anulare della tricuspide; PAP: pressione arteriosa polmonare sistolica; FAC: frazione dell'area di accorciamento; DT: tempo di decelerazione mitralica; Inc. RBBB: blocco di branca destro incompleto; VO2: consumo di ossigeno; VE: Ventilazione; RER: Rapporto di scambio ventilatorio; VCO2: produzione di anidride carbonica.

5 DISCUSSIONE

In seguito allo studio condotto, possiamo dire che la presentazione clinica dell'infezione da SARS-CoV-2 negli atleti agonisti è caratterizzata principalmente da anosmia, ageusia, mialgia e affaticamento con una frequenza intorno al 60-70%. Febbre e sintomi del tratto respiratorio superiore erano presenti nel 40-50% dei soggetti. Altri sintomi come mancanza di respiro o sintomi gastrointestinali erano meno comuni. La funzione cardio-respiratoria non è risultata significativamente alterata negli atleti post-COVID-19 sia a riposo che durante l'esercizio. Gli atleti post-COVID-19 hanno mostrato una riduzione del FEV1% del valore teorico rispetto ai giocatori competitivi SARS-CoV-2-negativi, nonostante l'efficienza ventilatoria e le prestazioni complessive non siano state compromesse.

I sintomi COVID-19 più frequenti descritti nei pazienti adulti non ricoverati includono febbre, affaticamento e tosse⁴². L'anosmia e l'ageusia sono riportate più spesso che in altre infezioni virali⁴². Tuttavia, negli atleti competitivi adulti, abbiamo riscontrato che l'anosmia e la mialgia sono segnalate più frequentemente. Febbre e tosse secca sono presenti fino al 90% dei pazienti ospedalizzati²⁵, mentre anosmia, febbre e mialgia erano gli unici sintomi associati alla positività alla SARS-CoV-2 tra gli operatori sanitari⁴⁸.

È stato dimostrato che il benessere fisico e un allenamento aerobico frequente riducono la frequenza, la gravità e la sintomatologia delle infezioni del tratto respiratorio superiore⁵⁰. Sebbene il ruolo dell'esercizio fisico nella risposta immunitaria specifica non sia ben definito, è stato riportato che l'esercizio fisico modifica il numero di linfociti circolanti e il rilascio di ormoni dello stress, in particolare il cortisolo che può influenzare l'attività delle citochine antinfiammatorie⁵⁴. Inoltre, i modelli sperimentali riportano che i macrofagi polmonari mediano gli effetti benefici dell'esercizio per quanto riguarda la risposta alle infezioni⁵⁵. Dall'altro lato, l'infezione da SARS-CoV-2 compromette la linfopoiesi e nei polmoni dei pazienti COVID-19 è stato riscontrato un ispessimento della parete alveolare con macrofagi e cellule mononucleate⁵⁷. Inoltre, la somministrazione di corticosteroidi sistemici, rispetto alla terapia abituale o al placebo, è stata associata a una ridotta mortalità a breve termine⁵⁷.

Nella nostra coorte di atleti competitivi i parametri spirometrici non hanno rilevato modifiche correlate all'infezione da SARS-CoV-2 con la sola eccezione della riduzione del FEV1%. In un recente studio, Gervasi e colleghi²⁷ hanno riscontrato una riduzione del PEF negli atleti professionisti che si stavano riprendendo da una precedente infezione da SARS-CoV-19 da lieve a moderatamente

sintomatica. Tuttavia, gli autori non sono stati in grado di chiarire se gli esiti clinici osservati derivassero dalla condizione della malattia o fossero una conseguenza del periodo di sospensione dall'allenamento forzata. Al contrario, non abbiamo riscontrato alcuna differenza nel FEF 25-75%. Sebbene le misurazioni del FEF 25-75 % potrebbero teoricamente avere una maggiore sensibilità nel rilevare malattie delle piccole vie aeree, ad oggi non sono state riportate prove di cambiamenti in soggetti affetti da infezione da SARS-CoV-2⁵⁹. Uno studio condotto su 22767 pazienti con malattia polmonare sospetta o nota, ha concluso che il ruolo contributivo delle misurazioni del FEF25-75% in aggiunta al FEV1, FVC e FEV1/FVC per un processo decisionale clinico efficace è banale⁵⁹

Nel nostro studio, non abbiamo osservato alcuna differenza nel FEF tra gli atleti negativi post-COVID-19 e SARS-CoV-2, mentre il COVID-19 è stato associato a una riduzione del FEV1%. Sottolineiamo che nessuno dei pazienti ha presentato tachicardia sinusale, tuttavia è stata suggerito un'implicazione del disequilibrio del sistema nervoso autonomo nel "Long COVID"⁶³. Gli effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla funzione cardiaca negli atleti competitivi non sono completamente chiariti. Un precedente report che studiava la funzione cardiaca attraverso la risonanza magnetica cardiaca (CMR) ha riportato risultati suggestivi di miocardite⁵⁸, tuttavia questo risultato rimane dibattuto. In una coorte più ampia di 145 soggetti, Starekova e colleghi ²⁶ hanno osservato che solo 2 atleti (1,4%) mostravano evidenza alla CMR di infiammazione acuta.

Rispetto all'HC, nei pazienti COVID-19 è stato riscontrato un livello di PAP più elevato. Va detto che nessuno dei pazienti ha presentato PAP patologico elevato e altri dati riguardanti la funzione del ventricolo destro (RV) come TAPSE, rapporto TAPSE/PAP, FAC o anche il tempo di accelerazione polmonare non erano diversi. Tuttavia, nei pazienti ricoverati in unità di terapia non intensiva la prevalenza dell'ipertensione polmonare era del 12%, una scoperta che merita ulteriori indagini per stabilire le sue relazioni causali con la malattia COVID-19 ⁶³ L'esame CPET non ha rivelato modifiche significative per quanto riguarda la limitazione dell'esercizio, l'efficienza ventilatoria, la riserva respiratoria e il polso di ossigeno, non indicando compromissione né della funzione polmonare né di quella cardiaca, almeno negli atleti agonisti adulti e all'inizio del recupero post COVID-19. Ciò non è sorprendente, poiché la limitazione ventilatoria indotta dall'esercizio non è stata rilevata nemmeno nei pazienti post SARS che richiedono il ricovero in ospedale ⁶⁴ Di interessante, abbiamo notato che la 1a VT (prima soglia ventilatoria) espressa come % del VO2 di picco era inferiore rispetto a HC. La modifica della prima soglia ventilatoria è stata descritta in soggetti non allenati ³⁴, sebbene non siano ancora noti i meccanismi molecolari alla base innescati dall'infezione da SARS-CoV-2 e le conseguenze sulla modifica della risposta ventilatoria all'accumulo eccessivo di lattati.

Questo studio presenta alcune limitazioni degne di considerazione. In primo luogo, è stato eseguito in un unico centro su un numero relativamente piccolo di pazienti, il che limita la possibilità di generalizzare i risultati osservati ad altre popolazioni. In secondo luogo, mentre i sintomi principali sono stati auto-riportati durante le interviste effettuate brevemente dopo il recupero del paziente, non è stata ottenuta alcuna indicazione della loro gravità. Infine, non sono stati somministrati esami strumentali ai pazienti reclutati prima del COVID-19, il che preclude qualsiasi ipotesi di relazione causale circa gli effetti dell'infezione da SARS-CoV-19 sugli esiti cardiorespiratori e funzionali. Tuttavia, le principali caratteristiche antropometriche, cliniche e atletiche (ad es. età, BMI, comorbilità, background di allenamento) erano omogenee tra il gruppo COVID-19 e il gruppo di controllo sano. Inoltre, il gruppo di controllo è stato testato poco prima dell'inizio della stagione agonistica, per cui si può presumere che questa coorte sia rappresentativa degli atleti competitivi e utilizzata per l'analisi comparativa.

6 CONCLUSIONI

La malattia COVID-19 sembra colpire gli atleti agonisti principalmente con sintomi clinici come anosmia, ageusia, mialgia e affaticamento. Possono essere presenti sintomi persistenti come anosmia, ageusia, tosse sporadica e mialgia. Non è stata identificata una ridotta capacità funzionale e le funzioni polmonari e cardiovascolari non sono compromesse durante la fase immediata dopo negativizzazione in una popolazione di adulti fisicamente attivi, tranne la riduzione del FEV1. In ruolo protettivo dell'attività fisica nella presentazione e nelle conseguenze del COVID-19 dovrebbe essere ulteriormente indagato.

7. Bibliografia

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19. 2020. Available online: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19> (accessed on 11 March 2020)
3. Wiersinga, W.J.; Rhodes, A.; Cheng, A.C.; Peacock, S.J.; Prescott, H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* **2020**, *324*, 782–793. [[CrossRef](#)]
4. Starekova, J.; Bluemke, D.A.; Bradham, W.S.; Eckhardt, L.L.; Grist, T.M.; Kasmirek, J.E.; Purtell, C.S.; Schiebler, M.L.; Reeder, S.B. Evaluation for Myocarditis in Competitive Student Athletes Recovering from Coronavirus Disease 2019 with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiol.* **2021**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Gervasi, S.F.; Pengue, L.; Damato, L.; Monti, R.; Pradella, S.; Pirroni, T.; Bartoloni, A.; Epifani, F.; Saggese, A.; Cuccaro, F.; et al. Is extensive cardiopulmonary screening useful in athletes with previous asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection? *Br. J. Sports Med.* **2021**, *55*, 54–61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Mo, X.; Jian, W.; Su, Z.; Chen, M.; Peng, H.; Peng, P.; Lei, C.; Chen, R.; Zhong, N.; Li, S. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*. [[CrossRef](#)]
7. Frija-Masson, J.; Debray, M.P.; Gilbert, M.; Lescure, F.X.; Travert, F.; Borie, R.; Khalil, A.; Crestani, B.; d'Ortho, M.P.; Bancal, C. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur. Respir. J.* **2020**, *56*. [[CrossRef](#)]
8. Wu, X.; Liu, X.; Zhou, Y.; Yu, H.; Li, R.; Zhan, Q.; Ni, F.; Fang, S.; Lu, Y.; Ding, X.; et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study. *Lancet Respir. Med.* **2021**. [[CrossRef](#)]
9. Udelson, J.E.; Rowin, E.J.; Maron, B.J. Return to Play for Athletes After COVID-19 Infection: The Fog Begins to Clear. *JAMA Cardiol.* **2021**, *27*. [[CrossRef](#)]
10. Peterson, D.F.; Kucera, K.; Thomas, L.C.; Maleszewski, J.; Siebert, D.; Lopez-Anderson, M.; Zigman, M.; Schattenkerk, J.; Harmon, K.G.; Drezner, J.A. Aetiology and incidence of sudden cardiac arrest and death in young competitive athletes in the USA: A 4-year prospective study. *Br. J. Sports Med.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Kiel, R.J.; Smith, F.E.; Chason, J.; Khatib, R.; Reyes, M.P. Coxsackievirus B3 myocarditis in C3H/HeJ mice: Description of an inbred model and the effect of exercise on virulence. *Eur. J. Epidemiol.* **1989**, *5*, 348–350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Idoneità all'attività sportiva agonistica in atleti non professionisti COVID-19 positivi guariti e in atleti con sintomi suggestivi per COVID-19 in assenza di diagnosi da Sars-Cov-2 del 13/01/2021 del Ministero della Salute
13. "Terapie farmacologiche emergenti nei pazienti critici nel trattamento del Sars-CoV-2 nei pazienti critici" Supplemento ordinario n.41 della Gazzetta Ufficiale del 04-11-2020 serie generale n.275
14. Circolare del 30/11/2020 del Ministero della Salute "Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da Sars-CoV-2"
15. Harrison Principi di Medicina Interna 20° edizione Casa Editrice Ambrosiana Rev. 20/05/2021
16. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1268-1269. doi: 10.1056/NEJMe2002387. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109011; PMCID: PMC7121221.
17. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999
18. <https://www.gisaid.org/>
19. Weisman IM, Zeballos RJ (Eds.). Clinical Exercise Testing. *Clin. Chest Med.* 1994; *15*: 173-451
20. Palange P, Schena F (Eds.). Il test da sforzo cardiopolmonare. Edizioni COSMED, 2001

21. Weiler JM (Ed.). Allergic and Respiratory Disease in Sports Medicine. Marcel Dekker Inc., New York, 1997
22. Weiler JM (Ed.). Allergic and Respiratory Disease in Sports Medicine. Marcel Dekker Inc., New York, 1997
23. Weiler JM, Layton T, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 722-6
24. Weiler JM, Ryan EJ. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 267-71
25. Arena R. Exercise testing and training in chronic lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011 May-Jun;53(6):454-63. doi: 10.1016/j.pcad.2011.02.003. PMID: 21545932
26. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003; 167(2): 211-77.
27. Myers J, Walsh D, Buchanan N, Froelicher VF. Can maximal cardiopulmonary capacity be recognized by a plateau in oxygen uptake? *Chest.* 1989;96:1312-1316.
28. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al, Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1531-1540.
29. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clin Proc.* 2006 Dec;81(12):1603-11. doi: 10.4065/81.12.1603. PMID: 17165639
30. ¹ Edward Parkes, Joanna Shakespeare, Timothy Robbins et al. Utility of Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) in the Post-COVID-19 Context: Retrospective Analysis of a Single Centre Experience., 25 May 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-537361/v1>]
31. Thomas M, Price OJ, Hull JH. Pulmonary function and COVID-19. *Curr Opin Physiol.* 2021 Jun;21:29-35. doi: 10.1016/j.cophys.2021.03.005. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33817453; PMCID: PMC7997144
32. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, Gibbons MA, Hart N, Jenkins RG, McAuley DF, Patel BV, Thwaite E, Spencer LG. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020 Nov;75(11):1009-1016. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839287; PMCID: PMC7447111
33. ¹ Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):543-558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690910; PMCID: PMC7370876.
34. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, Müller-Wieland D, Hartmann B, Dreher M, Müller T. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med.* 2020 Nov-Dec;174:106197. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106197. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33120193; PMCID: PMC7573668.
35. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, De Backer IC. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med.* 2021 Jan;176:106272. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106272. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33302142; PMCID: PMC7701891.
36. Fuglebjerg NJU, Jensen TO, Hoyer N, Rysø CK, Lindegaard B, Harboe ZB. Silent hypoxia in patients with SARS CoV-2 infection before hospital discharge. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:100-101. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.014. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32663601; PMCID: PMC7836996.

37. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, Okell T, Sheerin F, Xie C, Mahmood M, Mózes FE, Lewandowski AJ, Ohuma EO, Holdsworth D, Lamlum H, Woodman MJ, Krasopoulos C, Mills R, McConnell FAK, Wang C, Arthofer C, Lange FJ, Andersson J, Jenkinson M, Antoniadou C, Channon KM, Shanmuganathan M, Ferreira VM, Piechnik SK, Klenerman P, Brightling C, Talbot NP, Petousi N, Rahman NM, Ho LP, Saunders K, Geddes JR, Harrison PJ, Pattinson K, Rowland MJ, Angus BJ, Gleeson F, Pavlides M, Koychev I, Miller KL, Mackay C, Jezzard P, Smith SM, Neubauer S. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*. 2021 Jan 7;31:100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683. PMID: 33490928; PMCID: PMC7808914.
38. Levett DZH, Jack S, Swart M, Carlisle J, Wilson J, Snowden C, Riley M, Danjoux G, Ward SA, Older P, Grocott MPW; Perioperative Exercise Testing and Training Society (POETTS). Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth*. 2018 Mar;120(3):484-500. doi: 10.1016/j.bja.2017.10.020. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29452805.
39. Clavario P, de Marzo V, Lotti R, et al. Assessment of functional capacity with cardiopulmonary exercise testing in non-severe COVID-19 patients at three months follow-up. *medRxiv* 2020
40. Carr A, Smith JA, Camaradou J, Prieto-Alhambra D. Growing backlog of planned surgery due to covid-19. *BMJ*. 2021 Feb 9;372:n339. doi: 10.1136/bmj.n339. PMID: 33563590.
41. Organization. WH (2020) WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020 (<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>).
42. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC (2020) Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 324, 782-793
43. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, Eckhardt LL, Grist TM, Kusmirek JE, Purtell CS, Schiebler ML, Reeder SB (2021) Evaluation for Myocarditis in Competitive Student Athletes Recovering From Coronavirus Disease 2019 With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiol*.
44. Gervasi SF, Pengue L, Damato L, Monti R, Pradella S, Pirroni T, Bartoloni A, Epifani F, Saggese A, Cuccaro F, Bianco M, Zeppilli P, Palmieri V (2021) Is extensive cardiopulmonary screening useful in athletes with previous asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection? *Br J Sports Med* 55, 54-61
45. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, Lei C, Chen R, Zhong N, Li S (2020) Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 55.
46. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, Khalil A, Crestani B, d'Ortho MP, Bancal C (2020) Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J* 56.
47. Society. AT (1995) Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 152, 1107–1136.

48. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J (2005) Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 26, 948-968
49. PH. Q (1983) Standardization of lung function tests. Report of working party. . *Bull Eur Physiopathol Respir* 19, 1–95. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 1-39 e14.
50. Wasserman K HJ, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. (2012) *Principles of Exercise Testing and Interpretation. Including Pathophysiology and Clinical Applications*
51. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ (2016) 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* 133, e694-711
52. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, Wade RG (2020) The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* 15, e0234765
53. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323, 1239-1242
54. Gomez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Diaz ZM, Wyssmann BM, Guevara SLR, Echeverria LE, Glisic M, Muka T (2021) COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol* 190, 161-175.
55. Nieman DC, Henson DA, Austin MD, Sha W (2011) Upper respiratory tract infection is reduced in physically fit and active adults. *Br J Sports Med* 45, 987-992
56. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DB, Lee JW, Arabatzis K (1990) The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 11, 467-473.
57. Murphy EA, Davis JM, Brown AS, Carmichael MD, Van Rooijen N, Ghaffar A, Mayer EP (2004) Role of lung macrophages on susceptibility to respiratory infection following short-term moderate exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287, R1354-1358.

58. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8, 420-422.
59. Group WHO REAFC-TW, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Juni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Moller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC (2020) Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 324, 1330-1341.
60. Flenley DC (1988) Chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Mon* 34, 537-599.
61. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW (2014) Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J* 43, 1051-1058.
62. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB (2020) Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*.
63. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, Daniels CJ (2021) Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol* 6, 116-118.
64. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, Ingallina G, Napolano A, Finazzi R, Ruggeri A, Ajello S, Melisurgo G, Camici PG, Scarpellini P, Tresoldi M, Landoni G, Ciceri F, Scandroglio AM, Agricola E, Cappelletti AM (2020) Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart* 106, 1324-1331.
65. Ong KC, Ng AW, Lee LS, Kaw G, Kwek SK, Leow MK, Earnest A (2004) Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J* 24, 436-442.

