UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

VITÓRIA LUIZ DIOTTO

AVALIAÇÃO DA IDADE VASCULAR EM ADULTOS PÓS-COVID-19 SUBMETIDOS A UM TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

SÃO CARLOS - SP
[2025]

VITÓRIA LUIZ DIOTTO

AVALIAÇÃO DA IDADE VASCULAR EM ADULTOS PÓS-COVID-19 SUBMETIDOS A UM TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado à Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas. .

Orientador: Prof°. Dr°. Guilherme Borges Pereira

São Carlos - SP

[2025]

Dedico este trabalho à toda comunidade científica, aos meus pais e amigos que contribuíram para minha jornada acadêmica. Muito obrigada por tanto.

AGRADECIMENTO

Gostaria de agradecer aos meus pais pela constante instrução e confiança em mim e pelo investimento na minha educação, que me fizeram caminhar para chegar até esse dado momento, bem como à minha família, por todo incentivo. Minha caminhada foi sempre repleta de carinho, amor e conselhos e por isso sou extremamente grata por todos vocês. Espero sempre honrar todas as oportunidades que foram oferecidas a mim e ser motivo de orgulho.

Presto meus agradecimentos, também, ao meu orientador Prof. Dr. Guilherme Borges Pereira, por me incluir em seu excelente grupo de pesquisa do Laboratório de Fisiologia Clínica do Exercício (FisioClinEx - UFSCar), onde pude conhecer profissionais incríveis, como minha coorientadora doutoranda Carla Nascimento dos Santos Rodrigues, a Thatiana Passos e meus companheiros de Iniciação Científica Fernanda e Daniel. A todos, sou grata pelo suporte, companhia e instrução nessa jornada repleta de ensinamentos. Vocês foram um pilar essencial na minha formação e marcaram positivamente a minha vida como pesquisadores e como amigos.

Sou grata aos meus amigos que construí durante a trajetória acadêmica fazendo com que os anos dedicados à universidade se tornassem mais alegres. Em especial, às minhas amigas Pietra Terruggi, Ana Paula Moraes, Ana Carolina Woord e Sarah Sousa por todo companheirismo, auxílio e carinho durante a minha graduação e ao meu namorado José Vitor Nogarotto Mendes por sempre estar do meu lado me apoiando e incentivando minhas escolhas, me motivando a ser minha melhor versão como profissional e como pessoa. Agradeço minha aproximação com a Júlia Pasqual, Victor Gerke e Daniel Cometta que sempre me tiram sorrisos

À minha amiga de infância, Junia Camargo Borduchi, presto meus agradecimentos por anos de história que foram construídos entre nós e pelo ombro amigo que me acolheu em momentos difíceis. Agradeço, também, às minhas amigas Giuliana Simioni e Thaís Caurim pela amizade maravilhosa e por todos os momentos de descontração que me divertiram imensamente.

Agradeço à FINEP, pela minha primeira bolsa de iniciação científica no Departamento de Química e à FAPESP pelo financiamento à minha pesquisa atual de Iniciação Científica, dentro da qual foi desenvolvido meu projeto de conclusão de curso.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.

– George Bernard Shaw

RESUMO

A infecção pelo SARS-CoV-2 foi responsável por uma crise global em 2019 e, além da fase aguda, pode gerar impactos vasculares persistentes, caracterizando a chamada COVID longa (CL), cuja fisiopatologia inclui inflamação crônica, rigidez arterial e possível aceleração da idade vascular (IV). Tratou-se de um estudo observacional, controlado e estratificado, aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE: 65086622.5.0000.5504), com objetivo de avaliar a resposta da IV frente ao estresse fisiológico induzido por um teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), comparando indivíduos jovens adultos com histórico de CL a controles (CON) que tiveram COVID. Foram analisados 38 participantes com infecção prévia por SARS-CoV-2 e esquema vacinal completo (18 CL; 20 CON), subdivididos por sexo e submetidos a medições de IV em diferentes momentos (basal, pré-teste, 10, 30, 60 minutos e 24 horas pós-TCPE) por meio do aparelho Arteris AOP®. As análises estatísticas foram realizadas no software R (v.4.1.2) com os testes de Friedman, Mann-Whitney U e regressão quantílica. A análise de variância indicou um efeito significativo do tempo sobre a IV no grupo CON ($p = 0,017$), com tendência de redução aos 30 e 60 minutos e retorno aos valores pré em 24 horas. No entanto, as comparações post hoc não revelaram diferenças significativas entre os momentos avaliados ($p > 0.05$). No grupo CL, não houve variações significativas da IV ($p = 0,960$). Homens apresentaram IV consistentemente mais elevada em todos os momentos analisados, tanto no grupo CON quanto no grupo CL ($p < 0.05$), o que pode refletir diferenças fisiológicas relacionadas ao sexo biológico. A idade cronológica foi o principal preditor da IV em ambos os grupos ($p < 0,001$). A gordura abdominal apresentou correlação negativa com a IV apenas no grupo controle ($p = 0,021$). Não foram observadas correlações significativas com o VO_2máx ($p > 0,05$) nos grupos. Conclui-se que a IV não se modulou significativamente frente ao estresse fisiológico, tanto em indivíduos CON, quanto naqueles com histórico de CL, reforçando a necessidade de investigações longitudinais e estratégias de reabilitação cardiovascular específicas.

Palavras-chave: idade vascular; COVID longa; exercício físico; rigidez arterial; VO_2máx; saúde cardiovascular.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection caused a global crisis in 2019 and, beyond the acute phase, can generate persistent vascular impacts, characterizing the so-called long COVID (LC), whose pathophysiology includes chronic inflammation, arterial stiffness, and possible acceleration of vascular age (VI). This was an observational, controlled, and stratified study, approved by the Ethics Committee (CAAE: 65086622.5.0000.5504), aimed to evaluate the VI response to physiological stress induced by a cardiopulmonary exercise test (CPET), comparing young adults with a history of LC to controls (CON) who had COVID. Thirty-eight participants with prior SARS-CoV-2 infection and complete vaccination schedule (18 CL; 20 CON) were analyzed. They were subdivided by sex and underwent VI measurements at different time points (baseline, pre-test, 10, 30, 60 minutes, and 24 hours post-CPET) using the Arteris AOP® device. Statistical analyses were performed in R software (v. 4.1.2) with the Friedman, Mann-Whitney U, and quantile regression tests. Analysis of variance indicated a significant effect of time on VI in the CON group ($p = 0.017$), with a trend toward a reduction at 30 and 60 minutes and a return to pre-test values at 24 hours.However, post hoc comparisons revealed no significant differences between the time points evaluated ($p > 0.05$). In the CL group, there were no significant variations in VI ($p = 0.960$). Men presented consistently higher VI at all time points analyzed, both in the CON and CL groups ($p < 0.05$), which may reflect physiological differences related to biological sex. Chronological age was the main predictor of VI in both groups ($p < 0.001$). Abdominal fat showed a negative correlation with VI only in the control group ($p = 0.021$). No significant correlations with VO_2max ($p > 0.05$) were observed in either group. It is concluded that VI did not modulate significantly in response to physiological stress, either in CON individuals or in those with a history of CL, reinforcing the need for longitudinal investigations and specific cardiovascular rehabilitation strategies.

Keyword: vascular age; long COVID; physical exercise; arterial stiffness; VO_2max; cardiovascular health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Morfologia do SARS-COV-2 19

Figura 2 - Mecanismo de entrada do vírus 20

Figura 3 - Síntese explicativa COVID-Longa 22

Figura 4 - Potenciais mecanismos do COVID-19 em manifestações cardiovasculares 23

Figura 5 - Resposta inflamatória vascular 24

Figura 6 - Desenho dos procedimentos experimentais 31

Figura 7 - Posicionamento do participante 35

Figura 8 - Exemplificação de resultado obtido após as medições 36

Figura 9 - Esquematização do processo de recrutamento dos participantes 41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Média da Idade Vascular entre os sexos em cada momento 56

Quadro 1 - Correlação da IV com as variáveis de interesse 57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Esquema vacinal completo 29

Tabela 2 - Protocolo de Bruce (PB) 33

Tabela 3 - Características antropométricas da população do estudo . 43

Tabela 4 - Perfil contraceptivo hormonal e descendência em mulheres. 45

Tabela 5 - Características basais da gravidade da fase aguda da população do estudo, histórico de infecção, vacinação e sintomas. 46

Tabela 6 - Caracterização do TCPE, aptidão cardiorrespiratória, parâmetros bioquímicos, respostas cardiovasculares e desempenho. 50

Tabela 7 - Variação da Idade Vascular nos períodos analisados 53

Tabela 8 - Post Hoc entre os momentos avaliados 54

Tabela 9 - Comparação da Idade Vascular entre grupos para cada momento. 55

Tabela 10 - Regressão Quantílica entre Idade Vascular Pré-exercício e Variáveis de Interesse 58

LISTA DE ABREVIATURAS

IV.	Idade Vascular
CL.	COVID-Longa
CON.	Controle
TCPE.	Teste Cardiopulmonar de Exercício
VOP.	Velocidade da Onda de Pulso
DC.	Débito Cardíaco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....17

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....19
2.1 O COVID-19.....19
2.2 COVID-LONGA.....21
2.3 COVID-LONGA E SISTEMA CARDIOVASCULAR.....22
2.4 COVID-LONGA E IDADE VASCULAR.....23
2.5 COVID-LONGA, IDADE VASCULAR E EXERCÍCIO.....24

3 OBJETIVOS.....25
3.1 OBJETIVO GERAL.....25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....25

4 MATERIAIS E MÉTODOS.....26
4.1 CONDIÇÕES E INFRA-ESTRUTURA PARA A REALIZAÇÃO DA PROPOSTA.26
4.2 RECRUTAMENTO, SELEÇÃO DA AMOSTRA E GRUPOS EXPERIMENTAIS. 26
4.3 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....27
4.3.1. Metodologia do Cálculo.....27
4.4 DATA DO PRIMEIRO RECRUTAMENTO E COLETA DO ÚLTIMO PARTICIPANTE.....28
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....28
4. 6 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO.....29
4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....29
4.8 CRITÉRIOS DE DETERMINAÇÃO DO ESQUEMA VACINAL COMPLETO.....29
4.9 DETERMINAÇÃO DA COVID-LONGA.....30
4.10 DETERMINAÇÃO DA FASE DO CICLO MENSTRUAL E REPRODUTIVO.....30
4.11 DESENHO EXPERIMENTAL.....31
4.12 TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO.....32
4.12.1 Eletrocardiograma de Repouso - ECG.....34
4.13 AVALIAÇÃO E DETERMINAÇÃO DA IDADE VASCULAR.....35
4.14 AVALIAÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL E ANAMNESE.....37
4.15 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....38
4.16 QUESTIONÁRIOS.....38

5 TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....39

6 RESULTADOS.....41
6.1 RECRUTAMENTO.....41
6.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....42
6.3 IDADE VASCULAR BASAL ENTRE OS GRUPOS.....53
6.4 COVID-LONGA E IDADE VASCULAR MEDIANTE O ESTÍMULO DO TCPE.....53
6.5 COVID-LONGA E IDADE VASCULAR RELACIONADOS À IDADE CRONOLÓGICA, VO_2MÁX E % DE GORDURA ABDOMINAL.....56

7 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....59

8 CONCLUSÕES.....62

REFERÊNCIAS.....63

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, iniciada em dezembro de 2019 em Wuhan, China, é causada pelo SARS-CoV-2, o qual é um betacoronavírus pertencente ao subgênero *Sarbecovirus* (CIOTTI *et al*., 2020). Este rapidamente se disseminou globalmente, causando milhões de mortes e impactos significativos na saúde populacional geral, incluindo a cardiovascular, intensificando problemáticas como miocardite, disfunção endotelial, síndrome coronariana aguda, tromboembolismo venoso e arterial e arritmias (NALBANDIAN *et al*., 2021). Além das manifestações agudas da doença, uma parcela substancial de pacientes desenvolve a chamada "COVID longa" (CL), caracterizada por sintomas persistentes que podem durar semanas ou meses após a infecção inicial (E. WESLEY ELY; BROWN; FINEBERG, 2024). Esses sintomas podem ser percebidos de maneira constante, retroativa ou com flutuações e incluem fadiga, dispneia, mialgia, artralgia, cefaleia, tosse, dor torácica e alterações no olfato e paladar (AIYEGBUSI *et al.,* 2021).

A CL tem sido associada a diversas disfunções vasculares que podem ser percebidas após a recuperação da fase aguda da infecção, evidenciando um impacto significativo no sistema circulatório (E. WESLEY ELY; BROWN; FINEBERG, 2024). Essas alterações contribuem para um estado pró-trombótico e para o aumento da rigidez arterial, fatores que elevam o risco de eventos cardiovasculares a longo prazo, como hipertensão e doenças microvasculares (AIYEGBUSI *et al.,* 2021). Além disso, a persistência de marcadores inflamatórios elevados, como interleucina-1β e de células T CD8+ efetoras, sugere uma resposta imune desregulada, potencialmente responsável por sintomas como fadiga crônica, intolerância ao exercício e disautonomia (LINEBURG; SMITH, 2023).

A infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido associada a disfunções endoteliais significativas, podendo impactar diretamente a idade vascular (IV) e, consequentemente, o risco cardiovascular em indivíduos que desenvolveram CL (CIOTTI *et al*., 2020), mesmo que previamente saudáveis. A IV, pode diferir da idade cronológica, sendo um mecanismo de análise do envelhecimento arterial com base em parâmetros fisiológicos, como a velocidade de onda de pulso (VOP),

complacência arterial e débito cardíaco (DC) e tem se consolidado como um marcador preditivo relevante para doenças cardiovasculares e complicações associadas à COVID-19 (BADARAS; LAUČYTĖ-CIBULSKIENĖ, 2022). A presença de fatores de risco clássicos que influenciam diretamente a saúde vascular, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, inatividade física, tabagismo e diabetes, aumenta a probabilidade de doenças cardiovasculares, destacando a importância da IV como indicador de risco (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

Para melhor compreender os possíveis impactos da CL na IV, foi implementado um estresse fisiológico por meio do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), método amplamente utilizado por provocar respostas fisiológicas significativas no sistema cardiovascular, como o aumento do volume sistólico e a vasodilatação, permitindo uma avaliação dinâmica da função vascular (GREEN *et al*., 2004). A resposta hemodinâmica ao exercício fornece informações relevantes sobre a integridade vascular, uma vez que disfunções endoteliais podem permanecer subclínicas em condições de repouso. Além disso, o estresse físico agudo atua como um modulador fisiológico capaz de induzir adaptações benéficas na função endotelial, incluindo a redução de processos inflamatórios que podem estar exacerbados em indivíduos com histórico de infecção por SARS-CoV-2 (PENG *et al*., 2024). Assim, a aplicação do TCPE contribuiu para um entendimento mais aprofundado das consequências cardiovasculares da CL. Ressalta-se, ainda, que o TCPE foi escolhido por ser um método não invasivo, de fácil aplicação e viável em contextos clínicos e experimentais.

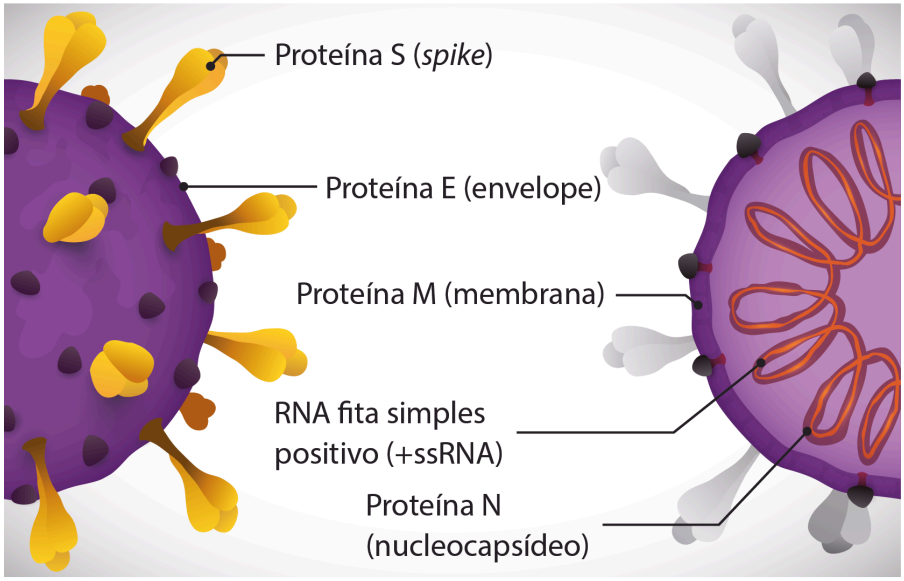
Portanto, esta pesquisa tem como objetivo principal avaliar as variações da IV em diferentes momentos (10, 30, 60 minutos e 24 horas) após a realização de um TCPE em indivíduos que tiveram CL. A hipótese central sugere que a IV aumentará na primeira medição após a realização do TCPE (10 minutos) e diminuirá nos demais intervalos (30 e 60 minutos), retornando aos valores basais em até 24 horas. No entanto, espera-se que indivíduos com CL e menor aptidão cardiorrespiratória (VO_2máx) apresentem uma menor magnitude de redução da IV e um tempo de recuperação mais prolongado, o que pode indicar um comprometimento na resposta vascular ao exercício.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O COVID-19

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, um betacoronavírus de RNA de fita simples, identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 como uma pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, China (ZAPATERO GAVIRIA; BARBA MARTIN, 2023). O vírus pertence à família Coronaviridae, a qual é subdividida em quatro gêneros distintos: *alpha* (α), *beta* (β), *gama* (γ) e *delta* (δ) coronavírus (ADNAN SHEREEN *et al*., 2020). Os coronavírus dos gêneros *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus* infectam principalmente mamíferos, incluindo morcegos, gado, animais domésticos e seres humanos. Por outro lado, os coronavírus das linhagens *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus* têm como principais hospedeiros aves e outros mamíferos (ZAPATERO GAVIRIA; BARBA MARTIN, 2023).

Figura 1: Morfologia do SARS-COV-2



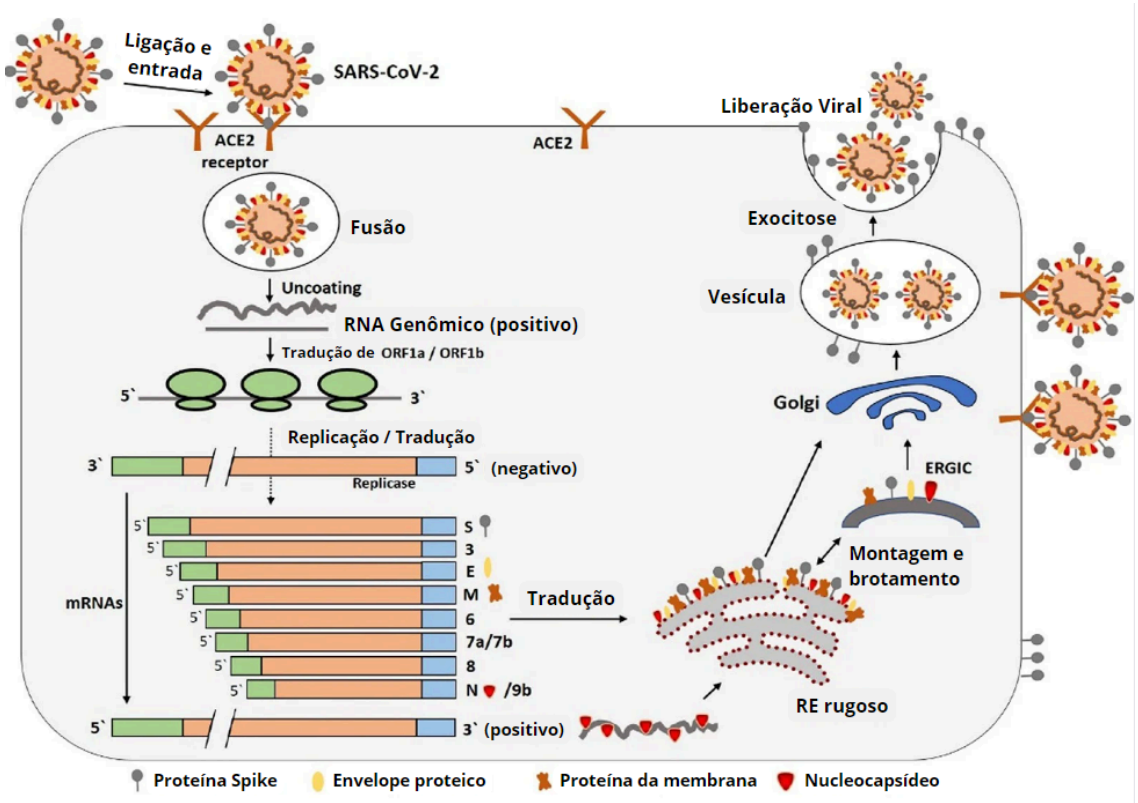
Fonte: “Labtest Diagnóstica | Labtest lança teste de biologia molecular para COVID-19”

O SARS-CoV-2, causador da COVID-19, utiliza mecanismos específicos para entrada e replicação nas células humanas, sendo a proteína de espícula (*spike protein*) um elemento-chave nesse processo (ARAUJO *et al*., 2025). A adesão viral

ocorre por meio da interação do domínio de ligação ao receptor (*Receptor-Binding Domain* – RBD) com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), amplamente expressa em células epiteliais do trato respiratório, pulmões, coração e trato gastrointestinal (ADNAN SHEREEN *et al*., 2020). Após a ligação ao receptor, a entrada do vírus é mediada pela clivagem da proteína de espícula por proteases celulares, promovendo fusão viral e endocitose.

Uma vez dentro da célula, o vírus libera sua fita de RNA, o qual é traduzido pela maquinaria celular para produzir proteínas estruturais e não estruturais essenciais para a replicação viral (ARAUJO *et al.*, 2025). Esses novos vírus são então liberados por exocitose, contribuindo para a progressão da doença e completando o ciclo de replicação do SARS-CoV-2, o qual, aliado à resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro, é um dos principais fatores responsáveis pela patogênese da COVID-19 e suas manifestações sistêmicas (ADNAN SHEREEN *et al*., 2020).

Figura 2: Mecanismo de entrada e replicação do vírus.



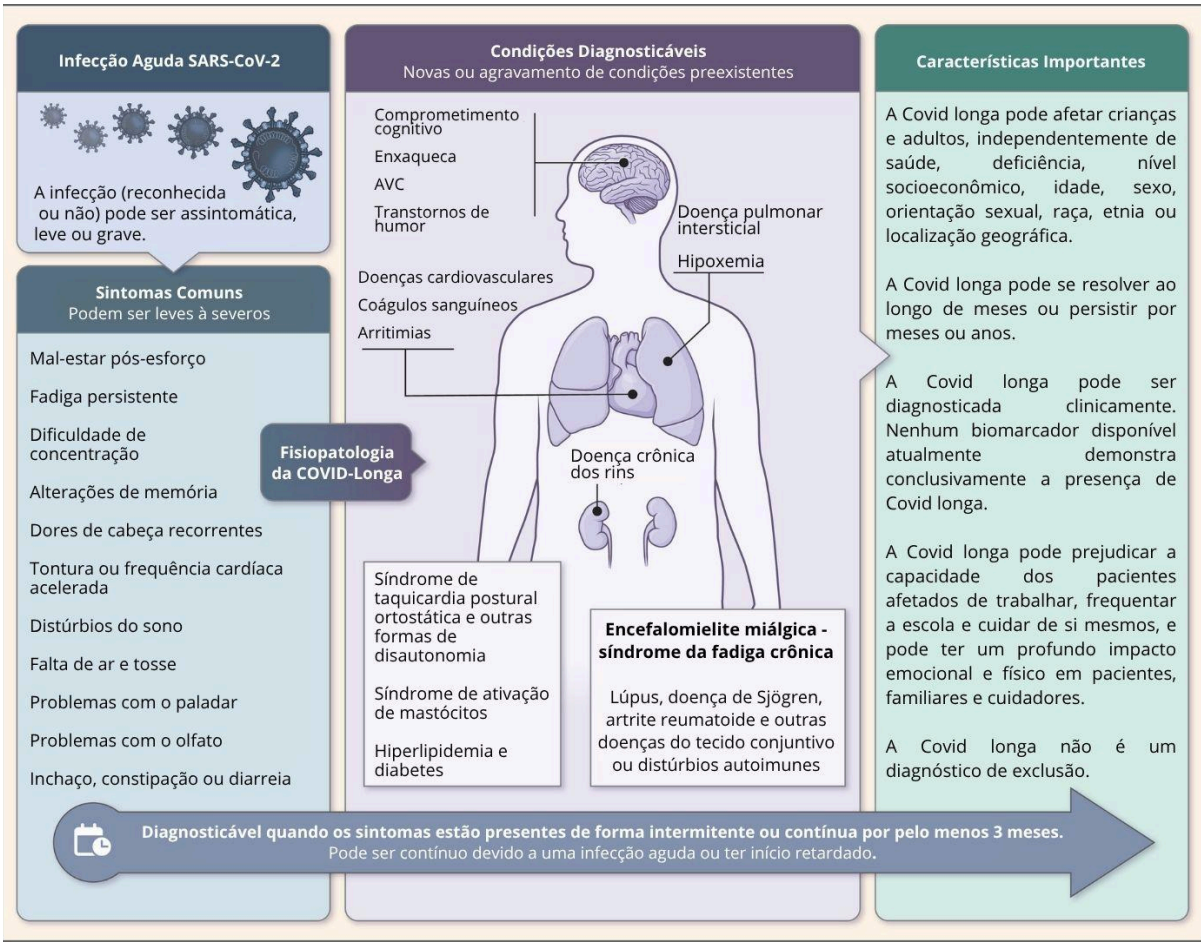
Fonte: Adaptado de Adnan Shereen et. al., 2020

2.2 COVID-LONGA

A CL também denominada síndrome pós-Covid-19, é uma condição crônica decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2, caracterizada pela persistência ou reemergência de sinais e sintomas por um período igual ou superior a três meses após o episódio agudo (E. WESLEY ELY; BROWN; FINEBERG, 2024). Clinicamente, os pacientes podem apresentar fadiga intensa, dispneia, intolerância ao exercício, taquicardia postural, disfunções cognitivas (como névoa mental e déficit de memória), distúrbios do sono, sintomas gastrointestinais e manifestações dolorosas generalizadas, como na fibromialgia (MIRANDA *et al.*, 2024). O diagnóstico é predominantemente clínico, dada a ausência de biomarcadores específicos, e os impactos funcionais e psicossociais podem ser severos e duradouros. (E. WESLEY ELY; BROWN; FINEBERG, 2024).

Trata-se de uma síndrome multissistêmica com envolvimento potencial de sistemas respiratório, cardiovascular, neurológico, imunológico, gastrointestinal e musculoesquelético. A fisiopatologia da CL ainda está em investigação, mas evidencia-se uma complexa interação entre resposta inflamatória persistente, disfunção neuro imune e possíveis danos teciduais residuais, mesmo em pacientes que apresentaram quadros leves ou assintomáticos na fase aguda (ARAUJO *et al*., 2025). Além disso, a resposta inflamatória exacerbada pode desencadear uma hiperativação do sistema imunológico, favorecendo a desregulação autonômica e comprometendo o funcionamento de múltiplos sistemas orgânicos (MIRANDA *et al.*, 2024).

Figura 3: Síntese explicativa COVID-Longa



Fonte: Adaptado de E. WESLEY ELY; BROWN; FINEBERG (2024)

2.3 COVID-LONGA E SISTEMA CARDIOVASCULAR

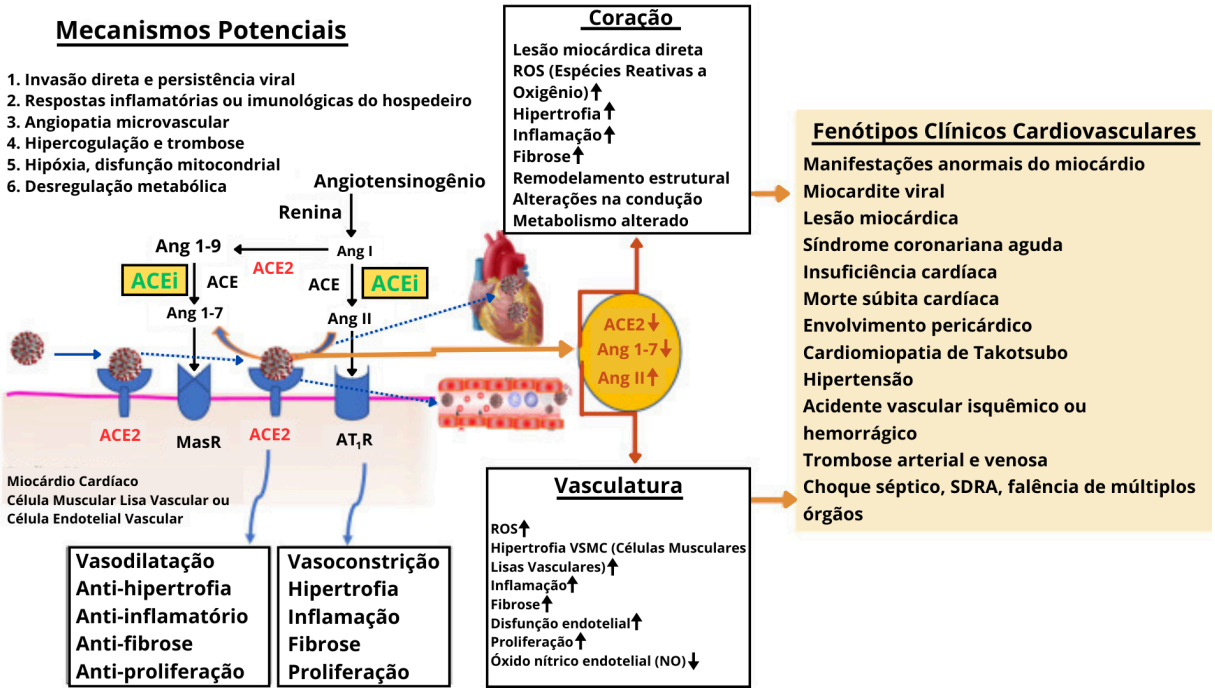
A pandemia de COVID-19 evidenciou não apenas os efeitos respiratórios da infecção, mas também suas múltiplas repercussões sistêmicas, incluindo no sistema cardiovascular (ARAUJO *et al.*, 2025). Sob a ótica fisiopatológica, os mecanismos envolvidos parecem estar relacionados a uma ativação prolongada do sistema imune, associada à lesão endotelial e desequilíbrio do eixo nervoso autonômico e a desregulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), o que pode levar ao aumento sustentado da pressão arterial, rigidez arterial e risco aterotrombótico (GUO *et al.*, 2020; LIBBY; LUSCHER, 2020).

Tais evidências apontam para um estado de inflamação crônica residual mesmo após meses da infecção, demonstrando um aumento significativo da

prevalência de hipertensão entre os indivíduos acompanhados após infecção por SARS-CoV-2 e menor capacidade de adaptação frente a estressores fisiológicos (ARAUJO *et al.*, 2025). Estas alterações sugerem uma falha na modulação hemodinâmica pós-infecciosa, com repercussões funcionais que vão além da presença ou não de sintomas clínicos evidentes (ELY; BROWN; FINEBERG, 2024).

Em síntese, a CL configura-se como um importante modulador da saúde cardiovascular, tornando-se evidente a necessidade de acompanhamento cardiovascular a médio e longo prazo de indivíduos com CL, com foco não apenas em avaliação clínica, mas também em marcadores como a idade vascular, função endotelial e capacidade funcional.

Figura 4: Potenciais mecanismos do COVID-19 em manifestações cardiovasculares



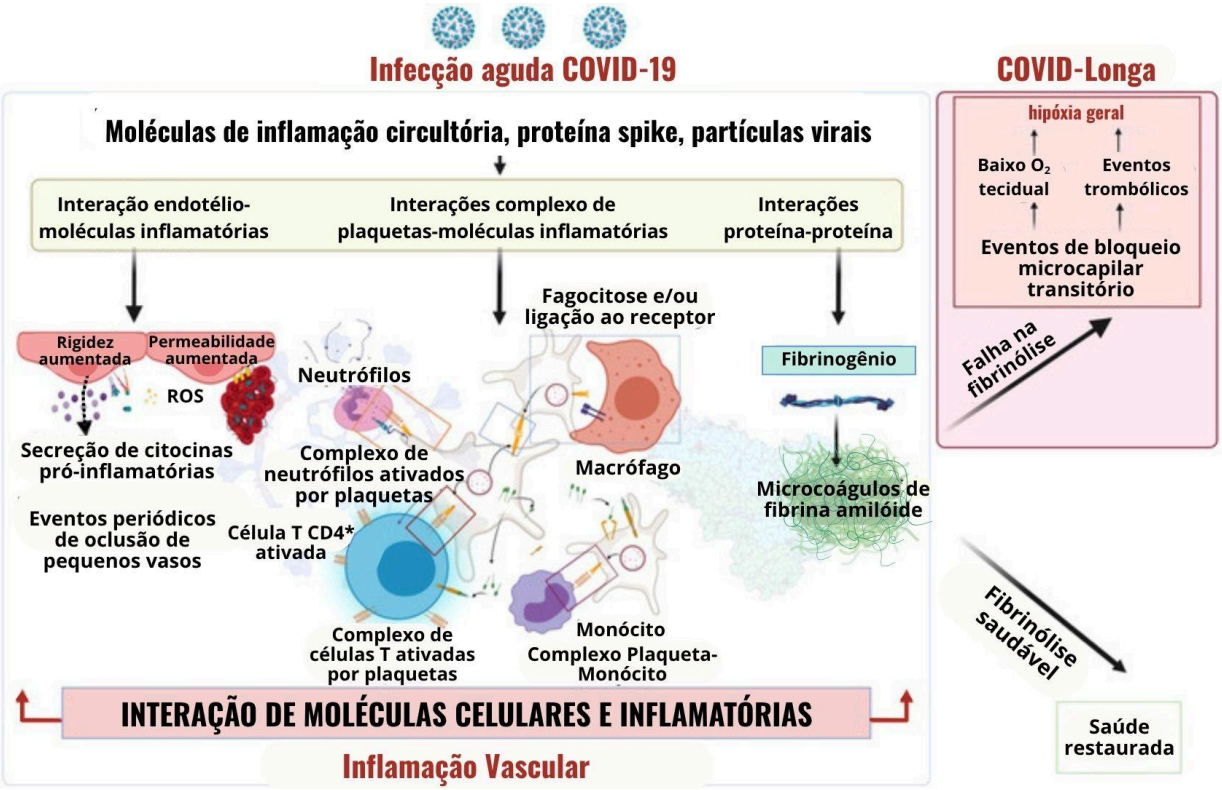
Fonte: Adaptado de CAO *et al.*, 2023

2.4 COVID-LONGA E IDADE VASCULAR

A análise da IV atrelado à CL tem ganhado relevância, considerando o impacto potencial da infecção por SARS-CoV-2 na integridade do endotélio vascular

associada à persistência de processos inflamatórios e estresse oxidativo, que contribuem para a aceleração do envelhecimento vascular (LIBBY; LUSCHER, 2020). Por esse motivo, indivíduos com CL podem apresentar rigidez arterial aumentada, maior espessamento da parede arterial e comprometimento da vasodilatação mediada por fluxo (BRUNO *et. al.* 2020).

Figura 5 : Resposta inflamatória vascular.



Fonte: Adaptado de ASTIN et al., 2022.

2.5 COVID-LONGA, IDADE VASCULAR E EXERCÍCIO

O exercício físico tem sido amplamente reconhecido como uma das estratégias mais eficazes para retardar o envelhecimento vascular e promover a saúde arterial (YUNG *et al*., 2009) uma vez que melhora a função endotelial por meio do aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e da redução do estresse oxidativo (GREEN *et al*., 2004).

O exercício físico modula positivamente a expressão de genes envolvidos no reparo vascular e na resposta anti-inflamatória, atenuando a progressão da senescência endotelial e vascular (YUNG et al., 2009). Assim, a prática de atividade física configura-se não apenas como uma ferramenta de prevenção primária, mas também como um componente essencial em programas de reabilitação cardiovascular para a reversão ou atenuação do envelhecimento vascular em populações com comprometimentos prévios, como indivíduos com CL (GREEN *et al*., 2004).

Relevante ainda é o papel crucial do exercício na revelação de padrões hemodinâmicos latentes que permanecem ocultos em repouso, permitindo uma avaliação mais sensível da função vascular e cardiovascular subjacente (YUNG *et al*., 2009). Por meio do TCPE, com o protocolo de Bruce, surgem respostas cardiovasculares como o aumento da pressão arterial ou do fluxo sanguíneo que expõem padrões como hipertensão mascarada ou disfunção microvascular precursora de doenças cardíacas, não detectáveis em condições de repouso (OTTERSTAD; SIMONSEN; ERIKSSEN, 1985). Em síntese, o exercício físico aparece como intervenção não farmacológica eficaz para desacelerar o envelhecimento vascular, melhorar a regulação hemodinâmica sistêmica e reduzir o risco cardiovascular associado à idade.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar como a IV é afetada em 10, 30, 60 minutos e 24 horas após a realização de um TCPE em indivíduos com histórico de CL.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Correlacionar a idade cronológica com a IV;
2. Correlacionar a IV com VO_2 máximo;
3. Correlacionar a IV com % de gordura abdominal.
4. Correlacionar a IV com os sexos biológicos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CONDIÇÕES E INFRA-ESTRUTURA PARA A REALIZAÇÃO DA PROPOSTA

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) (CAAE: 68303823.5.0000.5504; Anexo D) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), campus São Carlos-SP. A pesquisa foi conduzida no Laboratório de Fisiologia Clínica do Exercício (Lab.FisioClinEx-UFSCar), situado no Departamento de Ciências Fisiológicas (DCF) da UFSCar, com a supervisão do coordenador do laboratório e pesquisador responsável, Professor Doutor Guilherme Borges Pereira. Além disso, foi estabelecida uma parceria com o laboratório de fisioterapia cardiopulmonar (LACAP) no Departamento de Fisioterapia (DFisio), para a realização da bioimpedância com o aparelho INBODY 700®, como parte do procedimento da pesquisa.

4.2 RECRUTAMENTO, SELEÇÃO DA AMOSTRA E GRUPOS EXPERIMENTAIS

O projeto foi divulgado na UFSCar em formatos físico (via folder impresso) e digital (através de canais de comunicação, incluindo mídias sociais da própria Universidade, como *WhatsApp, Facebook* e *Instagram*). Indivíduos de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 18 e 40 anos, que mantiveram massa corporal estável nos últimos três meses (com variação não superior a 5%) e apresentem um índice de Massa Corpórea (IMC) entre 18,5 e 30,0 kg/m2 foram recrutados como participantes do estudo. Estes foram devidamente informados sobre os procedimentos experimentais, incluindo os potenciais riscos e benefícios associados à sua participação. Foi ressaltado que a participação é voluntária, garantindo a preservação da integridade dos participantes e dos dados que possam identificá-los, bem como a garantia de sigilo e confidencialidade por parte da equipe de pesquisadores responsáveis. Após a seleção, os participantes foram convidados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice B) e, de acordo com a anamnese, foram divididos em dois grupos principais: CL (Covid-Longa) e CON (controle), os quais foram subdivididos entre os sexos biológicos.

4.3 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Os parâmetros foram baseados em dados da literatura, considerando uma população de adultos jovens (idade entre 20 e 40 anos), com medições da PAS realizadas por equipamento automatizado em 90% dos momentos (pré, 10 min, 30 min e 1 hora após o exercício) e complementadas com monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) durante 24 horas, com medições de hora em hora.

Para este estudo, foram assumidos os seguintes parâmetros:

- Diferença média esperada (ΔM): 7 mmHg, baseada em evidências preliminares sobre a variação da PAS em adultos jovens com e sem CL, medida por MAPA e equipamento automatizado.
- Desvio padrão (SD): 10 mmHg, ajustado para refletir uma variabilidade compatível com medições fisiológicas de PAS em condições experimentais.
- Nível de significância (α): 0,05 (bicaudal), correspondendo a um valor crítico de 1,96 na distribuição normal padrão.
- Poder estatístico desejado (1 - β): 0,80, correspondendo a uma probabilidade de 80% de detectar a diferença especificada, caso ela exista.
- Número de grupos (k): 4 (homens controle, homens com CL, mulheres controle e mulheres com CL).
- Correlação intra-sujeito (ρ): 0,5, considerando a dependência das medições repetidas.

4.3.1. Metodologia do Cálculo

A simulação foi realizada no software G*Power, configurado para ANOVA com medidas repetidas. Os parâmetros inseridos foram:

- Test family: F-tests
- Statistical test: ANOVA: Repeated measures, within-between interaction
- Type of power analysis: A priori (para calcular o tamanho amostral necessário)

- Effect size f: 0,70 (COHEN, 1993)
- α err prob: 0,05 (NARKIEWICZ; REDON, 2013)
- Power (1 - β): 0,80 (MOHER *et al*, 2010)
- Number of groups: 4 (DANI *et al*., 2021)
- Number of repeated measures: 30 (PARATI *et al.*, 2010)
- Correlation among repeated measures (ρ): 0,5 (PARATI *et al*, 1995)

O resultado da simulação indicou um tamanho amostral de 8 participantes por grupo, totalizando 32 participantes (THIJSSEN *et al.,* 2011). Considerando uma perda amostral de 20%, o n recomendado foi de 10 por grupo, totalizando 40 participantes.

4.4 DATA DO PRIMEIRO RECRUTAMENTO E COLETA DO ÚLTIMO PARTICIPANTE

O primeiro recrutamento ocorreu em março de 2024 e a última coleta ocorreu em janeiro de 2025.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Assinar o TCLE;
- Adultos entre 18 e 40 anos;
- Possuir esquema vacinal completo de acordo com a Tabela 1;
- Sexo masculino;
- Para participantes do sexo feminino, estar entre a fase folicular tardia e lútea do ciclo menstrual (MCNULTY, K.L., *et al.*, 2020);
- Ter assinado o TCLE;
- Massa corporal estável (não sofreram alteração da massa corpórea > 5%) nos últimos três meses;
- IMC entre 18 e 30,0 kg/m^2;
- Participantes infectados pelo SARS-CoV-2 com resultado de teste positivo para a infecção, mediante apresentação de exame laboratorial comprobatório;

4. 6 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

- Não ter assinado o TCLE;
- Não ter sido vacinado contra a COVID-19 e não apresentar o esquema vacinal completo;
- Para pacientes do sexo feminino, estar grávida ou amamentando;
- Infecção em andamento pelo SARS-CoV-2 ou qualquer outro tipo de relato de potencial infecção em curso;
- Qualquer condição aguda ou crônica que limite a capacidade do participante para participar do estudo;
- Possuir limitações físicas que impossibilite a execução dos procedimentos experimentais;
- Fazer uso de medicamentos e/ou substâncias lícitas ou ilícitas capazes de afetar as variáveis do estudo.

4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Para pacientes do sexo feminino, estar grávida;
- Apresentar limitações físicas que impossibilite a execução dos procedimentos experimentais;
- Infecção em andamento pelo SARS-CoV-2 ou qualquer outro tipo de relato de potencial infecção em curso.

4.8 CRITÉRIOS DE DETERMINAÇÃO DO ESQUEMA VACINAL COMPLETO

TABELA 1 - Esquema vacinal completo

Faixa etária	**Esquema vacinal completo**
12 a 39 anos	➢ Esquema primário de duas doses de vacinas

	COVID-19 da Pfizer, AstraZeneca ou CoronaVac e uma dose de reforço com intervalo mínimo de 4 meses entre as doses. ➢ Esquema primário de uma dose de vacina COVID-19 da Janssen e uma dose de reforço com intervalo mínimo de 4 meses entre as doses.

Fonte: Ministério da Saúde, 2021

4.9 DETERMINAÇÃO DA COVID-LONGA

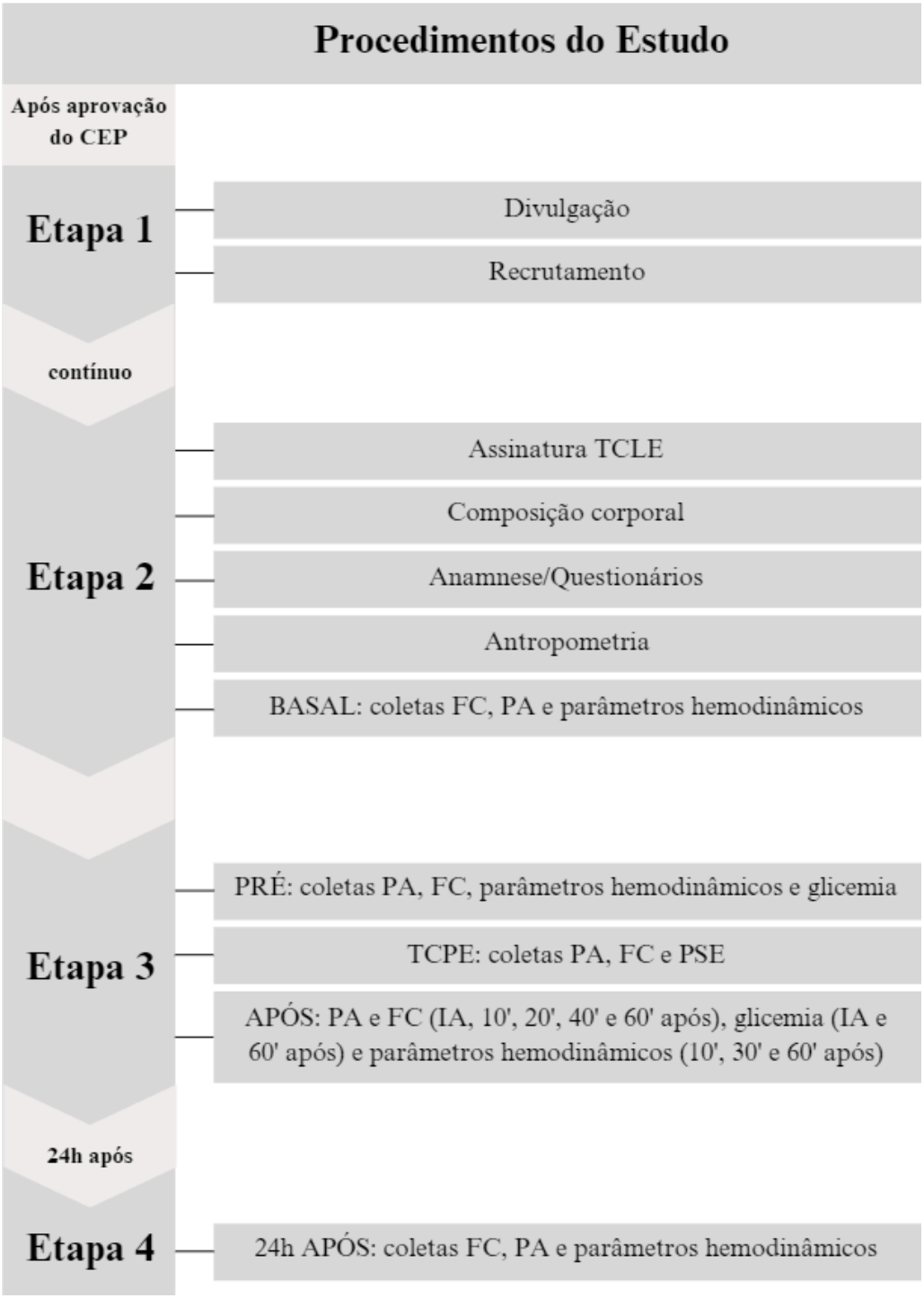
Para o recrutamento de participantes com diagnóstico de CL, foram adotados critérios rigorosos de seleção. Foi necessário comprovar a infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2, bem como relatar a persistência de um ou mais sintomas por, no mínimo, três meses após o início do quadro infeccioso (SORIANO *et al.,* 2022). Ressalta-se que esses sintomas podem manifestar-se de diferentes formas, incluindo padrão contínuo, flutuante ou retroativo.

4.10 DETERMINAÇÃO DA FASE DO CICLO MENSTRUAL E REPRODUTIVO

Para a seleção de participantes do sexo feminino, foi adotado um protocolo específico que considerou as variações hormonais ao longo do ciclo menstrual. A coleta de dados e a realização dos testes foram restritas às duas semanas intermediárias do ciclo - fase ovulatória e a primeira semana da fase lútea -, excluindo os períodos pré-menstrual e menstrual, a fim de minimizar possíveis interferências hormonais nos resultados. Para determinar a janela ideal de testagem, as participantes preencheram um formulário informando a data da última menstruação, a partir da qual foi realizado um cálculo baseado em um ciclo menstrual médio de 28 dias. Esse planejamento permitiu prever, com antecedência de até dois meses, uma data adequada tanto para a pesquisa quanto para a disponibilidade das participantes, garantindo maior padronização e controle das variáveis hormonais (MCNULTY, K.L., *et al*., 2020).

4.11 DESENHO EXPERIMENTAL

Figura 6: Desenho dos procedimentos experimentais



Fonte: Elaborado pela equipe da pesquisa

A coleta de dados foi conduzida em três dias distintos, dentro do intervalo de uma semana, de acordo com o delineamento metodológico previamente estabelecido. No primeiro dia, os participantes receberam esclarecimentos sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e, em seguida, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Na mesma ocasião, foram relembrados do protocolo experimental. Posteriormente, procedeu-se à avaliação da composição corporal por meio de bioimpedância elétrica (realizada no Laboratório de Ciências da Atividade Física e Promoção da Saúde – LACAP), à mensuração dos parâmetros hemodinâmicos em repouso e na posição sentada, incluindo a estimativa da IV e a aferição das medidas antropométricas de perímetro de pescoço, cintura, abdômen e quadril.

No segundo dia, após assinatura de um termo de consentimento específico para a realização do teste máximo, os participantes foram submetidos ao eletrocardiograma de repouso de 12 derivações, realizado na posição supina. Além disso, coletaram-se novamente os parâmetros hemodinâmicos em repouso e sentado, tanto antes quanto após a execução do protocolo de esforço máximo.

Por fim, no terceiro dia, os voluntários retornaram ao laboratório para a coleta da IV, conduzida em condições controladas, com os participantes em posição sentada e em repouso, a fim de verificar possíveis alterações e a modulação da IV em relação às avaliações anteriores.

4.12 TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

Para a condução do TCPE, foi necessário que o participante estivesse vestido com roupas e calçados adequados para a prática de atividades físicas. Foi recomendado o uso e a interpretação da escala de Borg de 20 pontos (PSE - *Perceived Exertion Scale*). O protocolo de Bruce (BRUCE *et al*., 1963), utilizando múltiplos estágios, realizado em esteira (Inbramed Super ATL®, Porto Alegre, Brasil) foi selecionado e os participantes foram encorajados a exercer esforço até a exaustão voluntária, determinada pela incapacidade de tolerar a intensidade na esteira, associada a percepção subjetiva de esforço (MORAIS PUGA *et al.* 2009).

Cada estágio do teste teve duração de 3 minutos, com incremento na velocidade e inclinação em acordo com a Tabela 2.

TABELA 2 - Protocolo de Bruce (PB)

Protocolo de Bruce	
Velocidade (km)	**Inclinação (%)**
2,7	10
4,0	12
5,5	14
6,7	16
8,0	18
8,8	20
9,6	22

Fonte: KOKKINOS et al. (2017)

A partir desses procedimentos, foram avaliados a frequência cardíaca máxima (FCmáx), a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) máximas, o consumo máximo de oxigênio (VO_2máx), as trocas gasosas, os sintomas percebidos durante o teste, os critérios de interrupção do teste e a percepção subjetiva de esforço conforme a Escala de Borg* (6-20) (Anexo C).

O VO_2máx, avaliado por meio de ergoespirometria, foi utilizado como indicador da capacidade funcional dos participantes. Para isso, utilizou-se um analisador de gases metabólicos (VO2000®, Medgraphics Corp Saint Paul, Estados Unidos da América) associado a um pneumotógrafo e conectado à máscara de silicone do equipamento. Foram avaliados o volume de ar expirado (VE/min), o consumo máximo de oxigênio (VO2 pico — mL.kg-1 . min-1), o pulso de oxigênio (O2/FC) e a relação de troca respiratória (VCO2/VO2 - RQ). O equipamento foi calibrado automaticamente antes do início do TCPE, conforme recomendação do

fabricante. Os valores de frequência cardíaca também serão registrados (POLAR®, V800 c/GPS).

Durante o TCPE, permitiu-se o uso de apoio leve nas barras frontais e/ou laterais, para manutenção do equilíbrio. Após o pico do exercício, os participantes caminharam por 5 minutos na esteira, a uma velocidade de 2,4 km/h com inclinação de 2,5%, com o objetivo de realizar uma recuperação ativa. Este protocolo foi adotado devido à sua viabilidade técnica e reprodutibilidade, além de sua aplicação frequente no cenário clínico (COLE *et al.,* 1999).

Para que o TCPE seja considerado máximo, os participantes devem atender aos seguintes critérios: a) alcançar uma pontuação igual ou superior a 17 na Escala de Borg (variando de 6 a 20); b) atingir 85% da frequência cardíaca máxima prevista para sua idade; c) chegar à exaustão voluntária; d) apresentar uma relação de QR maior que 1.1 (MEDICINE, 2013).

Os participantes foram orientados a interromper o exercício se manifestassem qualquer sintoma durante o teste, como tontura, angina, confusão ou fadiga. O teste seria interrompido imediatamente caso fossem observados sinais como cianose, queda significativa na PAS de 10 mmHg, aumento excessivo da PAS acima de 260 mmHg, PAD acima de 115 mmHg e incapacidade de aumentar a frequência cardíaca.

Para determinar a frequência cardíaca máxima prevista, foi utilizada a equação proposta por Tanaka e colaboradores (2001), que é FCMÁX = 208 - (0,7 x idade).Contudo, a resposta cronotrópica durante o TE será avaliada pelo percentual da FC de reserva (FCreserva) (% FCreserva:[(FCestágio – FCrepouso)/(220 – idade em anos FCrepouso)] x 100) (LAUER *et al.,* 1999). Os valores resultantes abaixo de 80%, foram considerados como resposta cronotrópica prejudicada, ou seja, incompetência cronotrópica (COLE et al., 1999 LAUER *et al*.,1999).

4.12.1 Eletrocardiograma de Repouso - ECG

Caso necessário, realizou-se a tricotomia do tórax com um barbeador descartável. A região de aplicação foi higienizada com gaze embebida em álcool a 70% e o posicionamento dos eletrodos seguirá as recomendações do

eletrocardiograma (Eletrocardiógrafo USB/ELITE® Micromed Biotecnologia, Brasília, Brasil). Os registros eletrocardiográficos foram realizados de forma contínua com o participante em repouso e deitado. Os registros foram realizados em 12 derivações.

4.13 AVALIAÇÃO E DETERMINAÇÃO DA IDADE VASCULAR

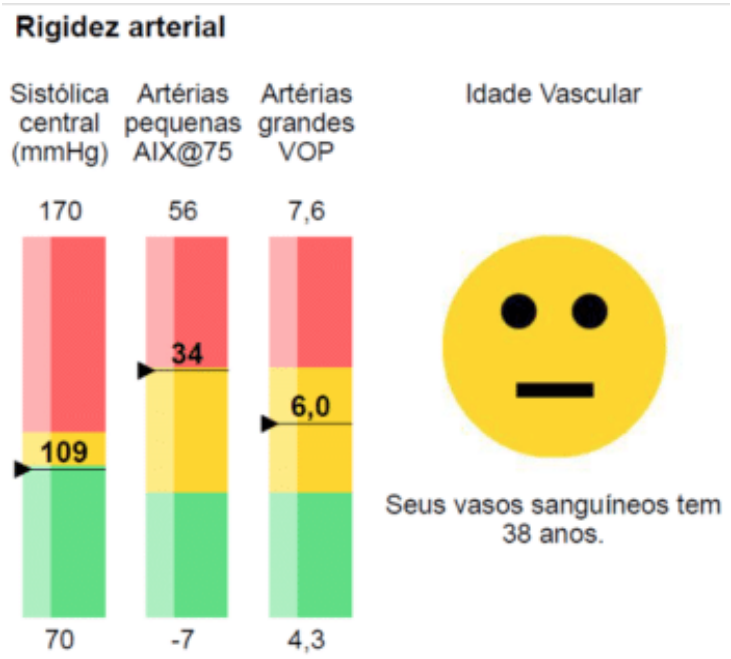
Foi empregado um método não invasivo, indolor e prático - utilização do equipamento Arteris AOP® Cardios (Figura 3) -, atrelado ao TCPE, utilizando o método oscilométrico, para realizar a avaliação da idade arterial por meio da medição do Augmentation Index (AIX) e da Velocidade de Onda de Pulso (VOP) em diferentes momentos: Basal; Pré-teste; 10 minutos após o teste; 30 minutos após; 60 minutos após e 24 horas após o teste, visando a percepção da resposta fisiológica ao exercício agudo. Os participantes foram instruídos a permanecer sentados, com os pés apoiados no chão, em repouso, por um período de 5 minutos antes da realização da medida. A seleção do tamanho do manguito do braço foi determinada para que circunde 80% da circunferência do braço do participante (Figura 7).

Figura 7: Posicionamento do participante

Fonte: Autoria própria

Após a colocação adequada do manguito na artéria braquial, conforme as recomendações do fabricante e a realização do cadastro do participante no aplicativo “MAPA” pareado ao aparelho, seleciona-se a opção “Realizar medição do exame”, inflando o manguito por 10 segundos até atingir o nível do pulso arterial diastólico (PAD). O método leva em consideração a relação entre VOP, pressão arterial central e valores de referências de indivíduos saudáveis, comparando os dados obtidos e fornecendo um valor estimado da IV do indivíduo (Figura 8).

Figura 8: Exemplificação de resultado obtido após as medições



Fonte: Captura de tela do laudo Arteris AOP®

4.14 AVALIAÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL E ANAMNESE

A avaliação clínica, funcional e a anamnese foram conduzidas de maneira padronizada para garantir a caracterização detalhada dos participantes e a identificação de possíveis fatores que pudessem influenciar os desfechos do estudo. A anamnese incluiu questionamentos sobre histórico médico, presença de comorbidades, uso de medicações, hábitos de vida, histórico de infecção por SARS-CoV-2 e sintomas persistentes compatíveis com CL. Além disso, foram coletadas informações sobre nível de atividade física e composição corporal a partir de bioimpedâncias realizadas no LACAP. A avaliação clínica englobou aferição da glicemia e de sinais vitais, como pressão arterial, frequência cardíaca e um ECG de repouso. Já a avaliação funcional incluiu o TCPE realizado em esteira para mensurar a capacidade aeróbica e a resposta fisiológica ao esforço. Além disso, a percepção subjetiva de esforço foi avaliada por meio da escala de Borg, um instrumento que varia de 6 a 20 pontos (KAERCHER et al., 2018) (Anexo C), permitindo que os participantes quantifiquem sua sensação de fadiga ao longo do teste. A integração dessas avaliações permitiu uma caracterização abrangente da amostra, assegurando maior rigor metodológico na análise dos efeitos do estresse fisiológico sobre a IV.

4.15 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação antropométrica e da composição corporal dos participantes foi realizada seguindo protocolos padronizados para garantir a precisão e reprodutibilidade dos dados. Foram mensuradas variáveis como estatura, massa corporal, circunferência do pescoço, cintura, abdômen e do quadril, além do índice de massa corporal (IMC), calculado a partir da relação entre peso e altura (kg/m²). Para uma análise mais detalhada da composição corporal, foi utilizada a balança de bioimpedância tetrapolar com tecnologia patenteada de medição direta, segmentar e multifrequencial (INBODY 700®), sendo um método não invasivo que permitiu estimar a proporção de massa magra, massa gorda, massa óssea, gordura visceral e água corporal total.

4.16 QUESTIONÁRIOS

No primeiro dia, os participantes responderam a uma série de questionários com o objetivo de identificar o participante, realizar a triagem inicial quanto ao estilo de vida, a história clínica e o quadro clínico de COVID-19, além de verificar se o indivíduo estava apto para participar das atividades subsequentes.

Para avaliar a necessidade de avaliação médica para a realização de atividades físicas, foi aplicado o Questionário de Prontidão para Atividade Física (PAR-Q) (Anexo A). A fim de estimar o dispêndio energético semanal de atividades físicas, foi aplicado o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (MATSUDO et al., 2001) (Anexo B).

Todos os questionários serão aplicados individualmente, em sala privativa e seguindo os procedimentos específicos de cada questionário.

5 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

A análise estatística foi realizada utilizando o software R (versão 4.1.2, R Core Team, Vienna, Áustria), com o auxílio dos pacotes readxl, tidyverse, ggpubr, rstatix, dplyr, janitor, openxlsx, car e effsize. Todos os testes foram conduzidos considerando um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os dados foram inicialmente importados de planilhas Excel e submetidos a um rigoroso processo de limpeza, que incluiu a padronização dos nomes das variáveis, remoção de valores ausentes e conversão de formatos numéricos.

Nos dados de caracterização da amostra, para as variáveis contínuas, que incluíam características antropométricas, composição corporal, desempenho no teste cardiopulmonar de exercício e outras variáveis clínicas, os resultados foram expressos como média ± desvio padrão e intervalo de confiança de 95% (IC95%). A normalidade das distribuições foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk, enquanto a homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levene. Conforme os pressupostos estatísticos, foram aplicados o teste t de Student para dados paramétricos ou o teste de Mann-Whitney U para dados não paramétricos.

As análises foram estratificadas por sexo (masculino vs. feminino) e condição clínica (CON vs. CL), abrangendo quatro principais comparações: CON-F versus CL-F, CON-M versus CL-M, CON-F versus CON-M, e CL-F versus CL-M. O tamanho do efeito foi calculado utilizando o coeficiente de Cohen's d para as comparações entre médias. Para as variáveis categóricas, que incluíam desde perfil de uso de contraceptivos hormonais até níveis de atividade física, os dados foram apresentados como números absolutos e frequências relativas (%).

Para avaliar a variação da IV ao longo do tempo dentro de cada grupo (CON e CL), foi empregado o teste de Friedman, considerando a natureza das variáveis e a distribuição dos dados não-paramétricos. A comparação da IV entre os grupos CON e CL em cada ponto temporal foi realizada utilizando o teste Mann-Whitney U. Este teste foi utilizado, uma vez que os dois grupos independentes não tiveram os pressupostos do teste t de Student (como normalidade e homogeneidade de variâncias) atendidos. Para investigar associações entre a IV pré-exercício e variáveis fisiológicas (Idade Cronológica, VO_2máx e percentual de gordura abdominal), foi aplicada a correlação de Spearman.

Este coeficiente é apropriado para dados que não seguem distribuição normal ou que apresentam relações monotônicas, permitindo avaliar a força e direção da associação entre duas variáveis contínuas ou ordinais. Ademais, foi utilizada a regressão quantílica para estimar o efeito das variáveis independentes sobre a IV nos diferentes grupos. Essa técnica permite avaliar os efeitos preditores ao longo da distribuição da variável dependente, sendo robusta a outliers e não requerendo a suposição de normalidade dos resíduos, o que a torna especialmente útil em contextos com variabilidade assimétrica ou heterocedasticidade.

As análises foram seguidas de testes post hoc de Bonferroni quando necessário, com o objetivo de controlar o erro do tipo I em comparações múltiplas. A magnitude das associações foi complementada pela apresentação de tamanhos de efeito (Cohen's d e Cramér's V) e intervalos de confiança de 95%.

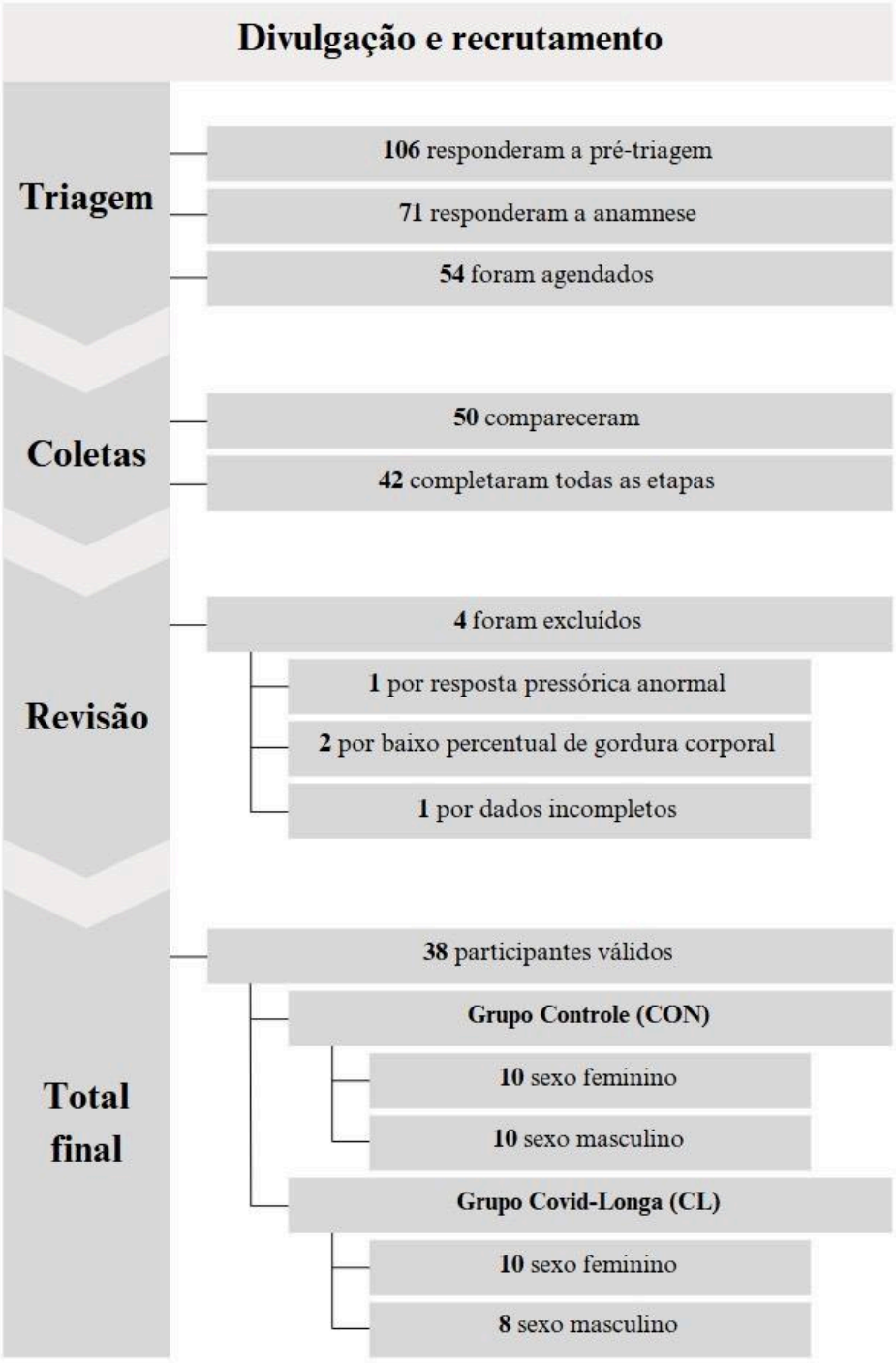
Os resultados foram sistematicamente organizados em tabelas e exportados para arquivos Excel, garantindo a reprodutibilidade das análises. Esta abordagem

estatística abrangente permitiu uma avaliação robusta das diferenças entre grupos, considerando tanto aspectos clínicos quanto funcionais, além de explorar possíveis interações entre sexo e condição COVID Longa. A combinação de métodos paramétricos e não paramétricos, associada ao controle rigoroso de vieses e à apresentação detalhada dos tamanhos de efeito, assegurou o rigor metodológico necessário para um estudo desta natureza.

6 RESULTADOS

6.1 RECRUTAMENTO

Figura 9: Esquematização do processo de recrutamento dos participantes



Fonte: Elaborado pela equipe de pesquisa

O projeto contou inicialmente com 106 indivíduos inscritos. Desses, 71 participantes responderam ao questionário de anamnese, sendo que 54 foram agendados para as avaliações presenciais. Entre os agendados, 50 compareceram efetivamente ao laboratório para o início dos procedimentos. Durante o processo, 8 participantes não completaram o teste proposto e 4 foram excluídos devido a critérios metodológicos estabelecidos.

A amostra final foi composta por 38 participantes, os quais foram alocados em dois grupos distintos: CON, constituído por 20 indivíduos que não apresentavam sintomas persistentes - sendo 10 participantes do sexo feminino e 10 participantes do sexo masculino - e CL, formado por 18 indivíduos com sintomas persistentes compatíveis com os critérios de inclusão - sendo 10 participantes do sexo feminino e 8 participantes do sexo masculino.

6.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi composta por 38 indivíduos adultos jovens, com média de idade entre 22 e 28 anos, divididos em dois grupos principais: CL (n = 18) e CON(n = 20) e subdivididos entre os sexos biológicos, compondo quatro grupos: CL-F (n = 10); CL-M (n = 8); CON-F (n = 10) e CON-M. A idade cronológica não foi diferente significativamente entre os grupos e sexos, confirmando homogeneidade etária dos participantes ($p > 0,05$) (Tabela 3). Em relação à estatura, observaram-se diferenças significativas intragrupo, com os indivíduos masculinos apresentando estaturas maiores que os femininos tanto no grupo CON ($p = 0.004$) quanto no grupo CL ($p < 0,001$). Para a massa corporal, houve diferença estatística significativa intragrupo para CL ($p < 0,001$) com o subgrupo feminono apresentando menor massa em relação ao masculino, já para o grupo CON essa diferença não foi observada ($p > 0,05$) (Tabela 3).

O índice de massa corporal (IMC) foi maior entre os homens do grupo CL em comparação às mulheres do mesmo grupo ($p = 0.028$), embora entre os grupos essa diferença não tenha sido estatisticamente relevante ($p > 0.05$), bem como na análise intragrupo CON ($p = 0,706$) . A massa magra foi significativamente superior

nos homens em ambas as condições (p < 0.001), enquanto a massa gorda foi maior nas mulheres do grupo controle em relação aos homens do mesmo grupo (p = 0,010) e também se apresentou superior no grupo CL-M na análise intergrupo masculino (p = 0.02). Quanto à gordura corporal relativa, as mulheres apresentaram percentuais significativamente mais elevados que os homens nos dois grupos (p < 0.001 para ambos). Além disso, a área de gordura visceral foi maior nos homens do grupo controle em comparação às mulheres (p = 0.029), e essa diferença também foi observada no grupo CL (p = 0.023).

Tabela 3: Características antropométricas da população do estudo.

	CL (n=18)		**CON (n=20)**		**P valor**			
	F (n=10)	**M (n=8)**	**F (n=10)**	**M (n=10)**	**** p valor* (Inter-group F)**	**** p* valor (Inter-group M)**	***# p* valor (Intra-group CL)**	***# p* valor (Intra-group CON)**
Parâmetros antropométricos								
Idade (anos)	28.1 ± 7.5 (22.7 – 33.5)	28 ± 8.0 (21.3 – 34.7)	22.9 ± 3.2 (20.6 – 25.2)	27.1 ± 6.7 (22.3 – 31.9)	0.066	0.803	0.892	0.308
Altura (cm)	160.9 ± 6.2 (156.4 – 165.4) #	180.6 ± 7.9 (174.0 – 187.2)	164.1 ± 5.7 (159.9 – 168.2)#	175.8 ± 8.7 (169.5 – 182.0)	0.248	0.236	2.08e–05	0.004
Peso (kg)	64.7 ± 6.3 (60.2 – 69.2) #	88.3 ± 12.0 (78.3 – 98.3)	66.8 ± 13.1 (57.4 – 76.2)	76.4 ± 14.7 (65.9 – 86.9)	0.654	0.076	6.01e–05	0.264
Parâmetros da composição corporal								
IMC (kg/m²)	24.4 ± 1.9 (23.0 – 25.9) #	27.3 ± 2.9 (24.8 – 29.7)	24.8 ± 3.7 (22.1 – 27.4)	24.9 ± 2.8 (22.8 – 26.9)	0.810	0.097	0.028	0.706
Massa magra (kg)	23.5 ± 2.1 (21.8 – 25.1)#	39 ± 4.9 (34.9 –43.1)	24.8 ± 3.2 (22.5 – 27.1) #	36.0 ± 6.8 (31.2 – 40.9)	0.292	0.301	3.22e – 07	0.001
Massa gorda (kg)	20.1 ± 2.6 (18.1 – 22.1)	20.1 ± 6.0 (15.1 – 25.2)*	22.0 ± 8.8 (15.7 – 28.3) #	13.3 ± 4.6 (10.0 – 16.6)	0.521	0.02	0.974	0.010
Gordura Corporal	32.0 ± 0.9 (27.4 –	22.5 ± 1.7 (12.8 –	31.9 ± 2.1 (22.8 –	17.2 ± 1.1 (11.8 –	0.971	0.015	1.0e – 04	1.721e – 05

	CL (n=18)		CON (n=20)		P valor			
	F (n=10)	**M (n=8)**	**F (n=10)**	**M (n=10)**	**** p valor* (Inter-group F)**	**** p* valor (Inter-group M)**	***# p* valor (Intra-group CL)**	***# p* valor (Intra-group CON)**
(%)	36.8) #	29.2)*	43.6) #	23)				
Gordura Visceral (cm^2)	79.9 ± 11.8 (70.9 – 88.9)	90.9 ± 28.9 (66.7– 115.1)*	85.7 ± 31.6 (63.1 – 108.3) #	58.2 ± 24.4 (40.7 – 75.6)	0.598	0.023	0.312	0.029

Legenda: Estratificado por sexo (feminino [F] e masculino [M]) e grupo (Covid Longa [CL] vs. Controle [CON]). Os valores são apresentados como média ± desvio padrão (intervalo de confiança). A análise intragrupo para homens e mulheres dentro de cada grupo (CON E CL) inclui o valor de p (p) para significância estatística. A análise intergrupo compara as condições (CON vs. CL) dentro de cada grupo (Masculino vs. Feminino). * indica diferenças intragrupo significativas entre os grupos Masculino e Feminino ($p < 0,05$); # indica diferenças intergrupo significativas entre participantes masculinos e femininos para as respectivas variáveis ($p < 0,05$).

A análise do perfil contraceptivo e reprodutivo das participantes do sexo feminino foi realizada com o intuito de identificar potenciais variáveis hormonais capazes de influenciar os desfechos vasculares avaliados no estudo (Tabela 4). No que se refere ao uso de métodos contraceptivos hormonais, observou-se predominância do uso de contraceptivos orais em ambos os grupos. No grupo CL, 75% (n = 7) das mulheres relataram o uso de anticoncepcionais orais, enquanto 25% (n = 3) não utilizavam nenhum método hormonal. Já no grupo controle, 40% (n = 4) faziam uso de contraceptivos orais, 20% (n = 2) não utilizavam métodos hormonais, e os demais relataram uso de contraceptivos subdérmicos (10%; n = 1) ou dispositivo intrauterino (DIU) hormonal (10%; n = 1).

Em relação à paridade, a grande maioria das participantes não possuía filhos, sendo observado apenas um caso de maternidade no grupo CL (10%; n = 1), e nenhum caso no grupo controle. Esses dados indicam uma amostra predominantemente nulípara e com uso variável de contraceptivos hormonais, especialmente no grupo CL, onde o uso oral foi expressivamente maior.

Tabela 4: Perfil contraceptivo hormonal e descendência em mulheres.

Participantes Femininos	**CL (n=10)**	**CON (n=10)**
Métodos contraceptivos hormonais		
Nenhum	3 (25%)	2 (20%)
Oral	7 (75%)	4 (40%)
Subdermal	0 (0%)	1 (10%)
Diu	0 (0%)	1 (10%)
Descendência (número de filhos)		
0	0 (0%)	0 (0%)
1	1 (10%)	0 (0%)

Legenda: A tabela mostra a distribuição dos métodos contraceptivos hormonais utilizados pelas mulheres e o número de filhos (descendentes) em dois grupos: participantes com COVID-19 prolongada (n = 10 mulheres) e grupo controle (n = 10 mulheres). Os dados são expressos como frequência (porcentagem).

Em relação à gravidade do quadro clínico durante a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2, observou-se maior prevalência de casos classificados como moderados entre os participantes do grupo CL. No grupo CL, 80% das mulheres (n = 8) e 25% dos homens (n = 2) relataram quadros moderados, enquanto o restante foi classificado como leve. Já no grupo CON, a maioria dos casos foi leve em ambos os sexos (60% entre as mulheres e 70% entre os homens). Esses dados indicam que o grupo CL, sobretudo o sexo feminino, apresentou maior carga sintomática na fase aguda da infecção, o que pode refletir em alterações fisiológicas persistentes (Tabela 5).

Quanto ao número de infecções por COVID-19 confirmadas por teste, a maior parte dos participantes apresentou apenas um episódio documentado. No grupo CL, 70% das mulheres e 63% dos homens relataram infecção única, enquanto as reinfecções (duas ou mais) foram menos frequentes. Um caso de quatro infecções foi registrado em um homem do grupo controle. Essa distribuição sugere que a

presença de sintomas persistentes não esteve diretamente relacionada ao número de infecções, mas possivelmente à severidade ou resposta individual à infecção (Tabela 5).

O intervalo entre o último diagnóstico de COVID-19 e a realização do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) foi significativamente menor entre as mulheres do grupo CL (14,8 ± 4,1 meses), em comparação aos demais subgrupos, incluindo mulheres do grupo controle (27 ± 4,1 meses; p = 0,049). Em termos de dias, isso representa aproximadamente 444 dias para o grupo CL feminino, contra 810 dias no grupo CON feminino. A análise dessa variável intergrupo masculino não apresentou diferença significativa (p = 0,778) bem como na análise intragrupo CL e CON (p = 0,081; p = 0,475, respectivamente).

Tabela 5: Características basais da gravidade da fase aguda da população do estudo, histórico de infecção, vacinação e sintomas.

	CL (n=18)		**CON (n=20)**		***P valor**			
	F (n=10)	**M (n=8)**	**F (n=10)**	**M (n=10)**	***p valor (inter–grupo F)**	***p valor (inter–grupo M)**	**# p valor (Intra grupo CL)**	**# p valor (Intra grupo CON)**
Classificação da Severidade da Fase Aguda								
Leve	2 (20%)	6 (75%)	6 (60%)	7 (70%)	–	–	–	–
Moderado	8 (80%)	2 (25%)	4 (40%)	3 (30%)	–	–	–	–
Número de Diagnósticos Positivos para COVID-19								
1	7 (70%)	5 (63%)	7 (70%)	8 (80%)	–	–	–	–
2	3 (30%)	2 (25%)	3 (30%)	1 (10%)	–	–	–	–
3	0	0	0	1 (10%)	–	–	–	–
4	0	1 (12%)	0	0	–	–	–	–

	CL (n=18)		CON (n=20)		*P valor			
	F (n=10)	M (n=8)	F (n=10)	M (n=10)	*p valor (inter–grupo F)	*p valor (inter–grupo M)	# p valor (Intra grupo CL)	# p valor (Intra grupo CON)
Intervalo entre o último diagnóstico de COVID-19 e o TCPE								
Intervalo entre a última infecção e a coleta de amostras [meses]	14.8 ± 4.11 (2 – 35)*	26.88 ± 5.14 (2 – 47)	27 ± 4.11 (2 – 49)	28.5 ± 3.02 (14 – 46)	0.049	0.778	0.081	0.475
Intervalo entre a última infecção e a coleta de amostras [dias]	444 ± 123.2 (60 – 1050)*	806.2 ± 154.2 (60 – 1410)	810 ± 123.4 (60 – 1470)	855 ± 90.7 (420 – 1380)	0.049	0.778	0.081	0.475
Tipos e doses das vacinas								
Coronavac (0)	5 (50%)	6 (75%)	5 (50%)	7 (70%)	–	–	–	–
Coronavac (1)	2 (20%)	1 (12%)	1 (10%)	1 (10%)	–	–	–	–
Coronavac (2)	3 (30%)	1 (12%)	4 (40%)	2 (20%)	–	–	–	–
Sinovac (0)	10 (100%)	7 (87%)	10 (100%)	9 (90%)	–	–	–	–
Sinovac (1)	0	1 (12,5%)	0	1 (10%)	–	–	–	–
Astrazeneca (0)	6 (60%)	5 (62%)	7 (70%)	8 (80%)	–	–	–	–
Astrazeneca (1)	2 (20%)	1 (12%)	1 (10%)	1 (10%)	–	–	–	–
Astrazeneca (2)	2 (20%)	2 (25%)	2 (20%)	2 (20%)	–	–	–	–
Pfizer (0)	1 (10%)	3 (37%)	2 (20%)	2 (20%)	–	–	–	–
Pfizer (1)	2 (20%)	1 (12%)	1 (10%)	2 (20%)	–	–	–	–
Pfizer (2)	4 (40%)	3 (37%)	4 (40%)	2 (20%)	–	–	–	–

	CL (n=18)		CON (n=20)		*P valor			
	F (n=10)	M (n=8)	F (n=10)	M (n=10)	*p valor (inter–grupo F)	*p valor (inter–grupo M)	# p valor (Intra grupo CL)	# p valor (Intra grupo CON)
Pfizer (3)	3 (30%)	1 (12%)	2 (20%)	1 (10%)	–	–	–	–
Pfizer (4)	0	0	0	3 (30%)	–	–	–	–
Pfizer (5)	0	0	1 (10%)	0	–	–	–	–
Jansen (0)	10 (100%)	5 (62%)	8 (80%)	9 (90%)	–	–	–	–
Jansen (1)	0	3 (37%)	2 (20%)	1 (10%)	–	–	–	–
Sintomas Persistentes Covid-Longa								
Fadiga	2 (20%)	2 (25%)	0	0	–	–	–	–
Imunidade baixa	1 (10%)	0	0	0	–	–	–	–
Anosmia	1 (10%)	1 (12%)	0	0	–	–	–	–
Ageusia	1 (10%)	1 (12%)	0	0	–	–	–	–
Tosse	1 (10%)	0	0	0	–	–	–	–
Perda de memória	1 (10%)	3 (37%)	0	0	–	–	–	–
Dor de estômago	0	1 (12%)	0	0	–	–	–	–
Queda de cabelo	2 (20%)	0	0	0	–	–	–	–
Dor de garganta	1 (10%)	0	0	0	–	–	–	–
Dor de cabeça	0	1 (12%)	0	0	–	–	–	–
Dificuldade de concentração	1 (10%)	0	0	0	–	–	–	–
Dor no peito (1)	0	1 (12%)	0	0	–	–	–	–

	CL (n=18)		CON (n=20)		*P valor			
	F (n=10)	M (n=8)	F (n=10)	M (n=10)	*p valor (inter–groupo F)	*p valor (inter–groupo M)	# p valor (Intra groupo CL)	# p valor (Intra groupo CON)
Sinusite (1)	1 (10%)	0	0	0	–	–	–	–
Número de sintomas persistentes	1.3 ± 0.2 (1 – 3)	1.4 ± 0.2 (1 – 2)*	0 ± 0 (0 – 0)	0 ± 0 (0 – 0)	0	1.0e – 04	0	0

Legenda: Dados apresentados como média ± desvio padrão (intervalo de confiança) ou frequência (%).* p: diferenças intergrupos (CL vs. CON); # p: diferenças intragrupo (sexos). Estratificado por sexo (feminino [F] e masculino [M]) e grupo (Covid Longa [CL] vs. Controle [CON]). Os valores são apresentados como média ± desvio padrão (intervalo de confiança). A análise intragrupo para homens e mulheres dentro de cada grupo (CON e CL) inclui o valor de p (p) para significância estatística. A análise intergrupo compara as condições (CON vs. CL) dentro de cada grupo (Masculino vs. Feminino). * indica diferenças intragrupo significativas entre os grupos Masculino e Feminino ($p < 0,05$); # indica diferenças intergrupo significativas entre participantes masculinos e femininos para as respectivas variáveis ($p < 0,05$).

Quanto ao esquema vacinal contra a COVID-19, observou-se que a totalidade dos participantes dos grupos CON e CL havia recebido ao menos duas doses da vacina, atendendo aos critérios de inclusão do estudo. Em ambos os grupos, cerca de 60% dos participantes já haviam recebido uma terceira dose (reforço), sendo essa proporção equilibrada entre os sexos. No que se refere à presença de sintomas persistentes após a fase aguda da infecção os mais frequentes foram fadiga crônica, dispneia ao esforço leve, cefaleia e queixas cognitivas inespecíficas, como dificuldade de concentração ou sensação de “mente nublada” (brain fog). Em média, cada participante do grupo CL relatou entre dois e quatro sintomas persistentes, presentes por no mínimo três meses após o diagnóstico.

Os valores de VO_2máx apresentaram variações relevantes entre os grupos e sexos. No grupo controle, os homens exibiram valores superiores de VO_2máx em comparação às mulheres ($p = 0,008$). Já no grupo CL, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,167$). Nas comparações intergrupos, tanto para

os subgrupos femininos e masculinos, a diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0.695 e p = 0.371, respectivamente) (Tabela 6).

Tabela 6: Caracterização do TCPE, aptidão cardiorrespiratória, parâmetros bioquímicos, respostas cardiovasculares e desempenho.

	CL (n=18)		**CON (n=20)**		**P valor**			
	F (n=10)	**M (n=8)**	**F (n=10)**	**M (n=10)**	**** p* valor (Inter-group F)**	**** p* valor (Inter-group M)**	***# p* valor (Intra-group CL)**	***# p* valor (Intra-group CON)**
Aptidão cardiorrespiratória e níveis de atividade física								
VO_2 máx (mL.kg.min)	36.43 ± 7.09 (30.97 – 41.88)	42.5 ± 9.32 (34.7 – 50.29)	37.76 ± 7.53 (32.38 – 43.15)#	45.98 ± 5.59 (41.98 – 49.98)	0.695	0.371	0.167	0.008
VO_2 máx - Fraco	2 (22.5%)	0	2 (20%)	0	1	0	0.475	0.194
VO_2 máx - Regular	2 (22.5%)	4 (50%)*	2 (20%)	2 (20%)	1	0.032	0.302	0.624
VO_2 máx - Boa	5 (55%)	2 (25%)	6 (60%)	6 (60%)	1	0.198	0.145	0.665
VO_2 máx - Excelente	0	2 (25%)	0	2 (20%)	0	1	0.175	0.480
Número de estágios completos								
3	4 (40%)	1 (12.5%)	2 (20%)	0	0.628	0.4	0.313	0.171
4	5 (50%)	5 (62.5%)	6 (60%)	5 (50%)	1	0.669	0.664	1
5	1 (10%)	2 (25%)	2 (20%)	3 (30%)	0.582	1	0.558	0.659
6	0	0	0	2 (20%)	–	0.494	–	0.485
Duração (seg)	687.1 ± 99.18 (625.6 – 748.6)	716.8 ± 131.6 (625.6 – 808.11)	686.9 ± 128.0 (607.5 – 766.24)#	810.1 ± 133.4 (727.3 – 892.8)	0.996	0.158	0.604	0.049

Número de estágios completos								
3	4 (40%)	1 (12.5%)	2 (20%)	0	0.628	0.4	0.313	0.171
4	5 (50%)	5 (62.5%)	6 (60%)	5 (50%)	1	0.669	0.664	1
Atingiu mais de 90% da FC prevista	10 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	9 (90%)	–	–	–	–
QR máx	1.1 ± 0.1 (1.0 – 1.2)	1.1 ± 0.1 (1.1 – 1.2)	1.1 ± 0.1 (1.1 – 1.2)	1.1 ± 0.1 (1.0 – 1.1)	0.819	0.343	0.832	0.338
Interrupção voluntária	10 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	–	–	–	–
BORG máx > 17	6 (60%)	5 (62%)	4 (40%)	7 (70%)	–	–	–	–
BORG máx < 17	4 (40%)	3 (37%)	6 (60%)	3 (30%)	–	–	–	–
Parâmetros máximos de teste atingidos	10 (100%)	7 (87%)	6 (60%)	10 (100%)	–	–	–	–
VO_2 pico (mL/Kg.min)	36.4 ± 7.1 (31.8 – 41.0)	42.5 ± 9.3 (36.0 – 48.9)	37.7 ± 7.5 (33.1 – 42.4)#	45.9 ± 5.6 (42.5 – 49.4)	0.696	0.328	0.162	0.013
Classificação VO_2 Pico								
Muito Fraco	0	0	0	0	–	–	–	–
Fraco	2 (20%)	0	2 (20%)	0	1	–	0.470	0.473
Regular	2 (20%)	4 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	1	0.321	0.334	1
Bom	5 (50%)	2 (25%)	5(50%)	6 (60%)	1	0.188	0.334	0.669
Excelente	0	2 (25%)	0	2 (20%)	–	1	0.205	0.473
IPAC								
Sedentário	0	0	0	0	0	0	0	0
Irregularmente ativo A	0	0	0	0	0	0	0	0

Número de estágios completos								
3	4 (40%)	1 (12.5%)	2 (20%)	0	0.628	0.4	0.313	0.171
4	5 (50%)	5 (62.5%)	6 (60%)	5 (50%)	1	0.669	0.664	1
Irregularmente ativo B	1 (10%)	0	1 (10%)	0	1	0	1	0.454
Ativo	9 (90%)	7 (100%)	9 (90%)	10 (100%)	1	1	1	0.454
Muito ativo	0	0	0	0	0	0	0	0

Legenda: Estratificado por sexo (feminino [F] e masculino [M]) e grupo (Covid Longa [CL] vs. Controle [CON]). Os valores são apresentados como média ± desvio padrão (intervalo de confiança). A análise intragrupo para homens e mulheres dentro de cada grupo (CON e CL) inclui o valor de p (p) para significância estatística. A análise intergrupo compara as condições (CON vs. CL) dentro de cada grupo (Masculino vs. Feminino). * indica diferenças intragrupo significativas entre os grupos Masculino e Feminino ($p < 0,05$); # indica diferenças intergrupo significativas entre participantes masculinos e femininos para as respectivas variáveis ($p < 0,05$).

A distribuição dos participantes conforme a classificação do VO_2máx indicou que a maioria dos indivíduos de ambos os grupos apresentou capacidade aeróbia classificada como regular ou boa (77,5% CL-F; 75% CL-M; 80% CON-F; 80% CON-M), com apenas uma pequena proporção na classificação ‘fraco’ (22,5% CL-F e 20% CON-F) ou ‘excelente’ (25% CL-M e 20% CON-M). Destaca-se, no grupo CL-M, uma maior proporção de indivíduos na categoria ‘regular’(50%), em contraste com apenas 20% do grupo CON-M ($p = 0,032$).

Em relação ao desempenho no TCPE, observou-se que todos os participantes, com exceção de um homem do grupo controle, atingiram mais de 90% da frequência cardíaca máxima prevista pela fórmula de Tanaka. O tempo de duração do teste foi significativamente maior no grupo controle masculino (810,1 ± 133,4 s) em comparação com o grupo CON-F ($p = 0,049$).

6.3 IDADE VASCULAR BASAL ENTRE OS GRUPOS

Foi realizada uma análise comparativa da IV em repouso entre os grupos CON e CL por meio do teste de Wilcoxon rank-sum. Os resultados indicaram ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos (W = 163; p = 0,628), sugerindo que, no tempo basal, os participantes apresentavam valores de IV semelhantes, independentemente do histórico de CL. Dessa forma, os grupos podem ser considerados homogêneos quanto à condição vascular inicial.

Para investigar se a IV basal difere entre os sexos, foi realizado o teste de Wilcoxon rank-sum, uma abordagem não paramétrica apropriada para amostras independentes com distribuição não normal. Os resultados indicaram uma diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres no tempo basal, com valores de IV maiores nos dois grupos (CON-M e CL-M) masculinos em relação aos femininos (CON-F e CL-F), com p = 0.012 (W = 266). Os dados descritivos reforçam essa diferença: homens apresentaram IV basal média de 29,4 ± 9,2 anos (IC95%: 23,7–35,1), enquanto mulheres apresentaram média de 20,3 ± 2,6 anos (IC95%: 18,7–22,0).

6.4 COVID-LONGA E IDADE VASCULAR MEDIANTE O ESTÍMULO DO TCPE

A análise de variância indicou um efeito significativo do tempo sobre a IV no grupo CON, conforme apontado pelo teste de Friedman (p = 0,017), com tendência de redução aos 30 e 60 minutos e retorno aos valores pré em 24 horas (Tabela 7). No entanto, as comparações post hoc não revelaram diferenças significativas entre os momentos avaliados (p > 0.05) (Tabela 8), o que impossibilita afirmar com segurança que o TCPE tenha induzido uma alteração consistente na IV ao longo do tempo analisado.

Tabela 7: Variação da Idade Vascular nos períodos analisados

	CON (média ± SD (IC95%))	CL (média ± SD (IC95%))
Basal	24.6 ± 8.1 (21.1 - 28.2)	25.6 ± 7.8 (21.9 - 29.4)

Pré	25.8 ± 6.9 (22.8 - 28.9)	25.1 ± 7.4 (21.6 - 28.7)
10min	25.9 ± 5.6 (23.5 - 28.4)	25.8 ± 7.9 (22.0 - 29.5)
30min	23.1 ± 5.9 (20.5 - 25.7)	25.1 ± 6.6 (22.0 - 28.2)
60min	23.4 ± 7.3 t(20.3 - 26.6)	23.7 ± 6.5 (20.6 - 26.8)
24h	25.7 ± 6.9 (22.7 - 28.7)	25.7 ± 6.4 (22.7 - 28.7)
Friedman p_value	0.017	0.960

Legenda: A tabela mostra as médias e desvio padrão calculado para cada período de análise e significância estatística entre os momentos intra grupos obtida pelo valor de p a partir do teste de Friedmann.

Tabela 8: Post Hoc entre os momentos avaliados

Momento 1	Momento 2	p valor (post hoc)
10 min	24 h	0.752
10 min	30 min	0.259
10 min	60 min	0.259
10 min	Pré	0.981
10 min	Basal	0.49
24 h	30 min	0.259
24 h	60 min	0.362
24 h	Pré	0.981
24 h	Basal	0.495
30 min	60 min	0.752
30 min	Pré	0.259
30 min	Basal	0.595
60 min	Pré	0.259
60 min	Basal	0.388
Pré	Basal	0.362

Legenda: A Tabela mostra os valores de p obtidos pela análise de pós hoc entre os momentos específicos do protocolo para o grupo CON, demonstrando insignificância estatística no valor de p de Friedmann obtido.

As médias registradas no grupo CON foram: basal (24,6 ± 8,1 anos; IC95%: 21,1–28,2), pré-teste (25.8 ± 6.9; IC95%: 22.8 - 28.9), 10 minutos (25.9 ± 5.6 anos; IC95%: 23.5 - 28.4), 30 minutos (23,1 ± 5,9 anos; IC95%: 20,5–25,7) e 60 minutos (23,4 ± 7,3 anos; IC95%: 20,3–26,6), retornando aos níveis basais após 24 horas (25,7 ± 6,9 anos; IC95%: 22,7–28,7). No grupo CL, a IV manteve-se estável ao longo de todas as etapas do protocolo (p=0.960) e as médias entre os momentos foram: basal (25,6 ± 7,8 anos; IC95%: 21,9–29,4), pré-teste (25,1 ± 7,4 anos; IC95%: 21,6–28,7), 10 minutos (25,8 ± 7,9 anos; IC95%: 22,0–29,5), 30 minutos (25,1 ± 6,6 anos; IC95%: 22,0–28,2), 60 minutos (23,7 ± 6,5 anos; IC95%: 20,6–26,8) e 24 horas (25,7 ± 6,4 anos; IC95%: 22,7–28,7), sem diferença estatisticamente significativa (p = 0,960, teste de Friedman), indicando ausência de resposta vascular significativa ao estímulo agudo do exercício.

Além disso, as comparações intergrupos por momento, realizadas com o teste de Mann-Whitney, não identificaram diferenças significativas entre os grupos CON e CL (p > 0.05) (tabela 9).

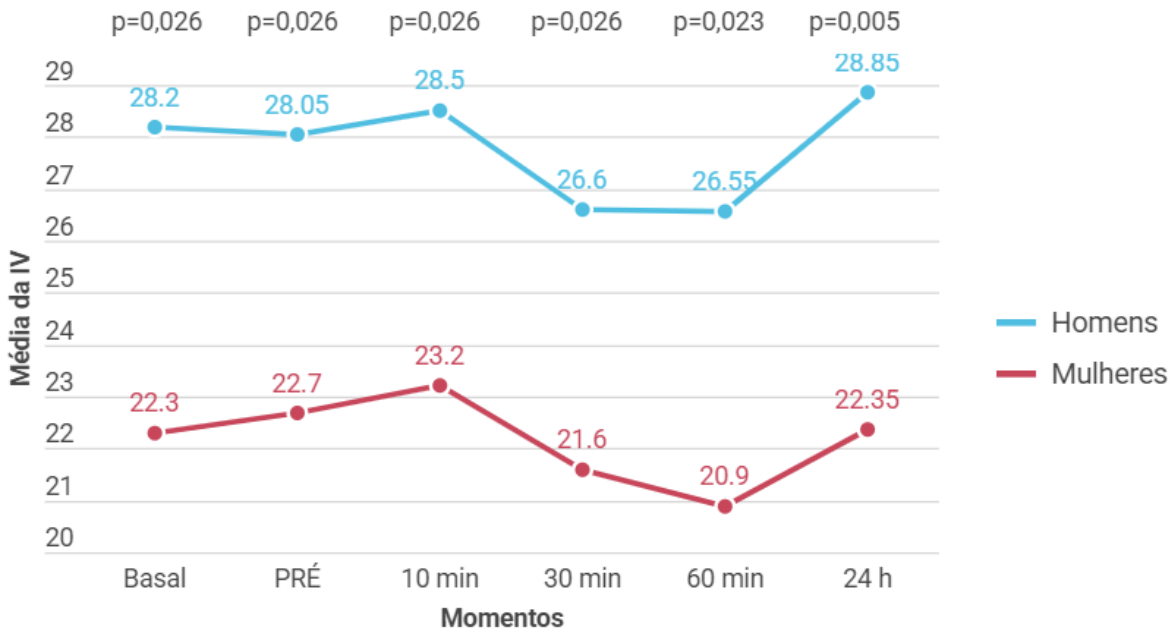
Tabela 9: Comparação da Idade Vascular entre grupos para cada momento.

	CON (média ± SD (IC95%)	CL (média ± SD (IC95%)	p_value
Basal	24.6 ± 8.1 (21.1 - 28.2)	25.6 ± 7.8 (21.9 - 29.4)	0.681
Pré	25.8 ± 6.9 (22.8 - 28.9)	25.1 ± 7.4 (21.6 - 28.7)	0.953
10min	25.9 ± 5.6 (23.5 - 28.4)	25.8 ± 7.9 (22.0 - 29.5)	0.445
30min	23.1 ± 5.9 (20.5 - 25.7)	25.1 ± 6.6 (22.0 - 28.2)	1
60min	23.4 ± 7.3 (20.3 - 26.6)	23.7 ± 6.5 (20.6 - 26.8)	0.577
24h	25.7 ± 6.9 (22.7 - 28.7)	25.7 ± 6.4 (22.7 - 28.7)	0.628

Legenda:A tabela mostra as médias e desvio padrão calculado para cada período de análise e significância estatística da comparação entre grupos (CON e CL) obtida pelo valor de p a partir do teste de Friedmann.

A comparação da IV entre participantes do sexo feminino e masculino, realizada por meio do teste de Wilcoxon rank-sum em cada momento do protocolo, revelou diferenças estatisticamente significativas em todos os tempos avaliados para ambos os grupos: CL e CON ($p < 0.026$) (Gráfico 1). Os homens apresentaram valores absolutos de IV consistentemente mais elevados do que as mulheres, desde o repouso até 24 horas após o TCPE. Essas diferenças se mantiveram mesmo após ajuste para múltiplas comparações, indicando um padrão robusto.

Gráfico 1: Média da Idade Vascular entre os sexos em cada momento

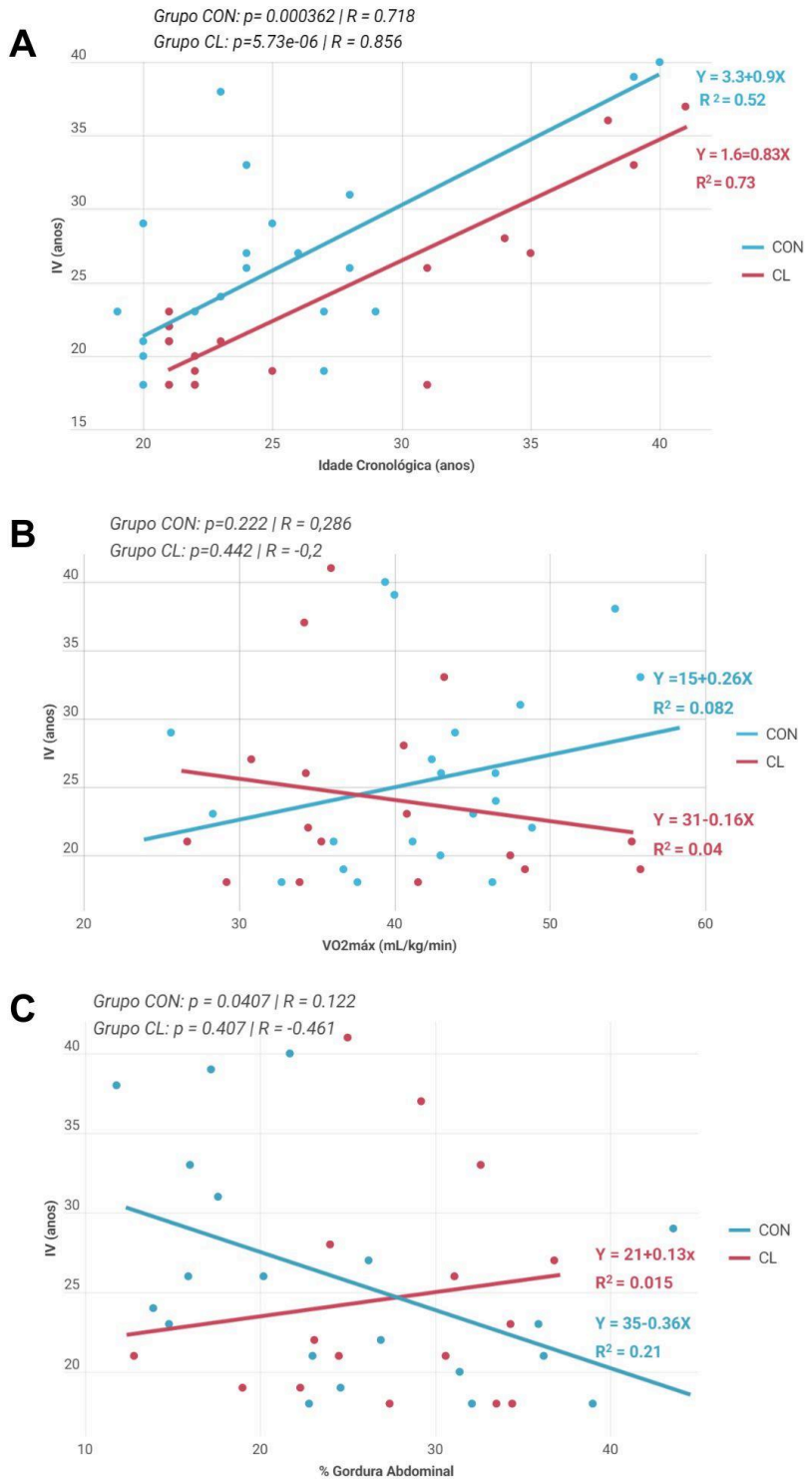


Legenda: O gráfico apresenta a correlação entre a média da IV e o sexo biológico dos dois grupos agrupados (CL e CON). Valores de p ajustados (Holm) do teste de Wilcoxon (IV ~ sexo).

6.5 COVID-LONGA E IDADE VASCULAR RELACIONADOS À IDADE CRONOLÓGICA, VO_2MÁX E % DE GORDURA ABDOMINAL.

A análise de correlação de *Spearman* evidenciou associação positiva significativa entre idade cronológica e IV no momento pré-teste, tanto no grupo CON (ρ = 0.698; p < 0,001;) quanto no grupo CL (ρ = 0,649; p < 0,001) (Quadro 1, A).

Quadro 1 : Correlação da IV com a IC, VO_2máx e gordura abdominal



Legenda: O gráfico A representa a correlação entre a Idade cronológica e a idade vascular para os dois grupos: CL e CON. O gráfico B representa a correlação entre o VO_2máx e a Idade Vascular. O gráfico C representa a relação entre percentual de gordura abdominal e Idade Vascular.

No grupo controle, observou-se ainda correlação negativa entre percentual de gordura abdominal e IV (ρ = –0,510; p = 0,021), resultado estatisticamente significativo, porém contrário à expectativa fisiológica (Quadro 1, C). Em ambos os grupo não houve correlações significativas entre IV e VO_2máx (CON: ρ = 0.303, p = 0.192 ; CL: ρ = –0,105, p = 0,685) (Quadro 1, B) e no grupo CL, o percentual de gordura abdominal não apresentou significância estatística (ρ = 0,078; p = 0,772) (Quadro 1, C).

As análises de regressão quantílica confirmaram a idade cronológica como único preditor estatisticamente significativo da IV em ambos os grupos (CON: β = 1,023; IC95%: 0,55–1,40; CL: β = 0,759; IC95%: 0,38–1,21) (tabela 10).

Tabela 10: Regressão Quantílica entre Idade Vascular Pré-exercício e Variáveis de Interesse

5A - Grupo CON			
Variável Independente	Coeficiente □	(IC95%)	p valor
VO_2máx (ml/Kg/min)	0.355	(0.06-0.71)	0.222
Idade Cronológica (anos)	1.023	(0.55-1.40)	
5B - Grupo CL			
Variável Independente	Coeficiente □	(IC95%)	p valor
VO_2máx (ml/Kg/min)	-0.019	(-0.21-018)	0.442
Idade Cronológica (anos)	0.759	(0.38-1.21)	
5C - Grupo CON			

Variável Independente	Coeficiente □	(IC95%)	p valor
Percentual de gordura abdominal (%)	-0.066	(-0.30-0.13)	0.041
Idade Cronológica (anos)	0.950	(0.57-1.42)	
5D - Grupo CL			
Variável Independente	Coeficiente □	(IC95%)	p valor
Percentual de gordura abdominal (%)	-0.144	(-0.35-0.03)	0.654
Idade Cronológica (anos)	0.826	(0.44-1.26)	

Legenda: p valor indicando a significância estatística entre IV, Idade Cronológica, VO_2máx e % de gordura abdominal entre os grupos (CON e CL) e coeficiente □ indicando se a correlação é positiva ou negativa.

7 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados do presente estudo indicaram diferenças fisiológicas relevantes entre os grupos avaliados, especialmente no que se refere à composição corporal e à IV. Esses achados são particularmente relevantes no contexto da síndrome pós-COVID-19.

Os dados antropométricos e de composição corporal reforçam as diferenças conhecidas entre os sexos, com os homens apresentando maior massa magra e menor percentual de gordura corporal relativa, tanto no grupo controle quanto no grupo com histórico de CL. Essas diferenças são amplamente reconhecidas na literatura e refletem o papel dos hormônios sexuais na regulação da composição corporal. A testosterona promove a síntese proteica e o aumento da massa magra, enquanto o estrogênio tende a favorecer maior acúmulo de tecido adiposo, sobretudo subcutâneo (WELLS, 2007). Além disso, observou-se maior área de gordura visceral nos homens, o que é consistente com achados prévios que demonstram predomínio da distribuição andróide da gordura corporal nos indivíduos do sexo masculino (DESPRÉS, 2012).

Os valores de VO_2máx foram superiores nos homens do grupo CON em relação às mulheres, o que se alinha com a literatura, já que a capacidade aeróbia é influenciada por variáveis como hemoglobina, DC e composição corporal, os quais favorecem os homens biologicamente (JOYNER; COYLE, 2008). No entanto, entre os indivíduos com CL, essas diferenças foram atenuadas, sugerindo possível impacto da infecção e seus desdobramentos na performance cardiorrespiratória.

Não houve alterações significativas da IV mediante ao TCPE nos grupos investigados, o que foi surpreendente e contrariou as evidências científicas disponíveis na literatura, as quais demonstram que o exercício físico, mesmo em única sessão, é capaz de induzir alterações agudas no tônus vascular, sobretudo pela ativação do sistema endotelial, com aumento da produção de óxido nítrico (NO), vasodilatação e melhora transitória da complacência arterial (YUNG *et al*., 2009) e são fatores que impactam a IV. Ademais, o protocolo do TCPE, apesar de amplamente utilizado para avaliar capacidade funcional, pode não ter representado um estímulo suficientemente intenso para provocar modificações relevantes na rigidez arterial e impactar a IV, especialmente em indivíduos jovens e clinicamente estáveis.

A IV foi consistentemente maior entre os homens em todos os momentos avaliados, independentemente do grupo, o que pode estar relacionado à maior carga de gordura visceral e à menor proteção estrogênica no sexo masculino (WELLS, 2007). Estes fatores, combinados à menor variabilidade da frequência cardíaca e maior rigidez arterial, podem explicar a menor adaptação vascular ao exercício observada em homens (JOYNER; COYLE, 2008).

A forte correlação positiva entre idade cronológica e IV nos dois grupos independentemente do histórico de CL ou da aptidão cardiorrespiratória reforça a robustez dessa métrica como indicativo do envelhecimento vascular. Este achado está em consonância com a literatura, que descreve uma progressiva perda da complacência arterial com o avançar da idade, caracterizada por modificações estruturais na parede vascular, incluindo a fragmentação e desorganização das fibras elásticas, o acúmulo de colágeno e a deposição de matriz extracelular, além de alterações na função das células endoteliais, promovendo o aumento da rigidez arterial (LAKATTA, 2003). A redução da resposta vasodilatadora mediada pelo óxido

nítrico (NO), frequentemente observada em indivíduos idosos, também contribui para o comprometimento da função vascular com o envelhecimento (SAFAR et al., 2006).

Por outro lado, a ausência de correlação entre VO_2máx e IV contraria parte da literatura que associa diretamente maior capacidade aeróbica com menor rigidez arterial e idade vascular reduzida (SEALS et al. 2011). Tal discrepância pode ser atribuída à relativa homogeneidade da amostra em termos de aptidão cardiorrespiratória e faixa etária, o que reduz a variabilidade interindividual necessária para a detecção de associações estatisticamente robustas. Ademais, o fato de os participantes serem jovens adultos implica em menor acúmulo de danos estruturais nos vasos sanguíneos, os quais são progressivamente adquiridos ao longo do envelhecimento. Em indivíduos mais velhos, a presença de alterações endoteliais e aumento da rigidez arterial é mais pronunciada, o que potencializa a capacidade do VO_2máx em modular tais parâmetros (TANAKA et al., 2000).

Outra observação relevante foi a correlação negativa entre percentual de gordura abdominal e IV no grupo CON (ρ=–0,510; p=0,021). Embora estatisticamente significativa, essa relação contradiz a expectativa fisiológica de que maiores níveis de gordura visceral estariam associados a um perfil vascular mais prejudicado (BRITTON; FOX, 2011), o que exige uma interpretação cautelosa. Uma possível explicação para esse achado seria a influência de variáveis não controladas, como o estado inflamatório subclínico, o padrão alimentar e diferenças genéticas individuais, que podem modular tanto a distribuição de gordura quanto a função endotelial. Além disso, a estimativa da gordura abdominal foi realizada por meio de bioimpedância elétrica, técnica que, embora prática e acessível, apresenta menor acurácia para quantificar gordura visceral em comparação a métodos de referência como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Embora o tamanho amostral tenha sido estatisticamente adequado para as análises propostas, sua representatividade é limitada. Outro fator relevante diz respeito ao longo intervalo de tempo entre a infecção por COVID-19 e a realização das avaliações, o que pode ter atenuado ou mascarado possíveis efeitos residuais da doença sobre a função vascular e a

aptidão cardiorrespiratória. Além disso, o método utilizado para estimar a IV ainda é pouco estudado e possui limitações de sensibilidade, o que pode introduzir variabilidade na acurácia das estimativas. Ainda assim, tal abordagem é vantajosa por ser de fácil aplicação, baixo custo e não invasiva, o que favorece estratégias de acompanhamento da saúde vascular.

Para estudos futuros, algumas melhorias metodológicas poderiam ser implementadas. Primeiramente, a ampliação da amostra com inclusão de diferentes faixas etárias e níveis de aptidão física permitiria avaliar com maior robustez a influência do envelhecimento e da capacidade cardiorrespiratória sobre o perfil vascular. Além disso, o uso de outros métodos para mensuração da rigidez arterial e da gordura abdominal, como o exame da VOP e ressonância magnética, contribuiria para maior precisão dos dados. Finalmente, considerar o histórico de infecção por COVID-19 com um desenho longitudinal, incluindo avaliações em diferentes momentos pós-infecção, pode oferecer maior clareza sobre os possíveis efeitos duradouros da doença na IV.

8 CONCLUSÕES

A presente investigação demonstrou que a idade vascular estimada permaneceu preservada em adultos jovens com histórico de COVID longa, tanto em repouso quanto diante de um estressor agudo cardiovascular. A ausência de impacto funcional da condição pós-viral sobre a rigidez arterial estimada sugere manutenção ou recuperação da integridade vascular nesse perfil populacional. Notavelmente, o sexo biológico emergiu como fator determinante da IV, com valores consistentemente mais elevados no sexo masculino, independentemente do relato de persistência de um ou mais sintomas. Além disso, a forte associação com a idade cronológica reforça o caráter fisiológico do marcador, enquanto parâmetros como consumo máximo de oxigênio e composição corporal não se mostraram preditores relevantes. Esses achados sustentam a hipótese de que a COVID longa, em sua forma leve a moderada, não promove disfunção vascular mensurável por estimativas de idade arterial em jovens adultos previamente saudáveis, destacando a importância da estratificação por sexo e idade em análises vasculares pós-COVID.

REFERÊNCIAS

ADNAN SHEREEN, M. et al. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of Advanced Research, v. 24, n. 24, p. 91–98, mar. 2020.

AIYEGBUSI, O. L. et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. Journal of the Royal Society of Medicine, v. 114, n. 9, p. 014107682110328, 15 jul. 2021.

ARAUJO, M. V. et al. Fisiopatologia da COVID-19 e as suas complicações persistentes. Journal of Medical and Biosciences Research, v. 2, n. 1, p.868-878, 15 fev. 2025.

ASTIN, R. et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. Experimental Physiology, v. 108, n. 1, 22 nov. 2022.

BADARAS, R.; LAUČYTĖ-CIBULSKIENĖ, M. Vascular age as a cardiovascular risk assessment tool: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 21, p. 6373, 2022.

BRITTON, K. A.; FOX, C. S. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. Circulation, v. 124, n. 24, 13 dez. 2011.

BRUCE, R. A. et al. Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. Pediatrics, v. 32, n. 4, p. 742-756, 1963.

BRUNO, R. M. et al. Covid-19 Effects on Arterial StIffness and Vascular Ageing: CARTESIAN Study Rationale and Protocol. Artery Research, v. 27, n. 2, p. 59–59, 1 jan. 2020.

CAO, Q. et al. Phenome-wide association study and precision medicine of cardiovascular diseases in the post-COVID-19 era. Acta pharmacologica Sinica, v. 44, n. 12, p. 2347–2357, dez. 2023.

CIOTTI, M. et al. The COVID-19 Pandemic. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, v. 57, n. 6, p. 365–388, 9 jul. 2020.

COHEN, A. Organizational Commitment And Turnover: A Meta-Analysis. Academy of Management Journal, v. 36, n. 5, p. 1140–1157, 1 out. 1993.

COLE, C. R. et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New England Journal of Medicine*, v. 341, n. 18, p. 1351–1357, 1999.

DANI, M. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. Clinical Medicine, v. 21, n. 1, p. e63–e67, 1 jan. 2021.

DESPRÉS, J.-P. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease. Circulation, v. 126, n. 10, p. 1301–1313, 4 set. 2012.

E. WESLEY ELY; BROWN, L. M.; FINEBERG, H. V. Long Covid Defined. New England Journal of Medicine, v. 391, n. 18, 31 jul. 2024.

GREEN, D. J. et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. The Journal of Physiology, v. 561, n. 1, p. 1–25, nov. 2004.

GUO, T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology, [S. l.], v. 5, n. 7, p. 811–818, 2020.

JOYNER, M. J.; COYLE, E. F. Endurance exercise performance: The physiology of champions. The Journal of Physiology, v. 586, n. 1, p. 35–44, 1 jan. 2008.

KAERCHER, A. K. et al. Comparação de duas escalas de percepção subjetiva de esforço durante o teste de caminhada de seis minutos. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, v. 22, n. 1, p. 49–55, 2018.

KOKKINOS, P. et al. New Generalized Equation for Predicting Maximal Oxygen Uptake (from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database). The American Journal of Cardiology, v. 120, n. 4, p. 688–692, ago. 2017.

LAKATTA, E. G. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Circulation, v. 107, n. 3, p. 490–497, 28 jan. 2003.

LAUER, M. S. et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*, v. 281, n. 6, p. 524–529, 1999.

LIBBY, P.; LÜSCHER, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. European Heart Journal, [S. l.], v. 41, n. 32, p. 3038–3044, 2020.

LINEBURG, K. E.; SMITH, C. The Persistence of SARS-CoV-2 and Its Role in Long Covid. NEJM Evidence, v. 2, n. 9, 22 ago. 2023.

MATSUDO, S. M. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.

MCNULTY, K. L. et al. The Effects of Menstrual Cycle Phase on Exercise Performance in Eumenorrheic women: a Systematic Review and meta-analysis. Sports Medicine, v. 50, n. 10, p. 1813–1827, 13 jul. 2020.

MEDICINE, A. C. O. S. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. ISBN 1469826666.

MIRANDA, I. C. DE A. et al. Fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pessoas com “COVID Longa”: uma revisão integrativa. Brazilian Journal of Health Review, v. 8, n. 1, p. e76469, 6 jan. 2025.

MOHER, D. et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Journal of Clinical Epidemiology, v. 63, n. 8, p. e1–e37, ago. 2010.

MORAIS PUGA, G. M. et al. Exaustão física em teste de esforço máximo com protocolo de Bruce: associação entre parâmetros clínicos e ergoespirométricos. *Revista da SOCERJ*, v. 22, n. 2, p. 109–117, 2009.

NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, v. 27, p. 601–615, 2021.

NARKIEWICZ, K.; REDON, J. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of

arterial hypertension. 2013.

OTTERSTAD, J. E.; SIMONSEN, S.; ERIKSSEN, J. Hemodynamic findings at rest and during mild supine exercise in adults with isolated, uncomplicated ventricular septal defects. Circulation, v. 71, n. 4, p. 650–662, abr. 1985.

PARATI, G. et al. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. Journal of Human Hypertension, v. 24, n. 12, p. 779–785, dez. 2010.

PARATI, G. et al. Spectral Analysis of Blood Pressure and Heart Rate Variability in Evaluating Cardiovascular Regulation. Hypertension, v. 25, n. 6, p. 1276–1286, jun. 1995.

PENG, J. et al. Long-term effects of COVID-19 on endothelial function, arterial stiffness, and blood pressure in college students: a pre-post-controlled study. BMC infectious diseases, v. 24, n. 1, p. 742, 2024.

PRÉCOMA, D. B. et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arquivos Brasileiros De Cardiologia, v. 113, n. 4, p. 787–891, 1 out. 2019.

RECKELHOFF, J. F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. Hypertension, v. 37, n. 5, p. 1199–1208, maio 2001.

SAFAR, M. E.; LEVY, B. I.; STRUIJKER-BOUDIER, H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. Circulation, v. 107, n. 22, p. 2864–2869, 10 jun. 2003.

SEALS, DOUGLAS R.; JABLONSKI, KRISTEN L.; DONATO, ANTHONY J. Aging and vascular endothelial function in humans. Clinical Science, v. 120, n. 9, p. 357–375, 18 jan. 2011.

SORIANO, J. B. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. The Lancet Infectious Diseases, v. 22, n. 4, 21 dez. 2021.

TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate

revisited. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 37, n. 1, p. 153–156, 2001.

TANAKA, H. et al. Aging, Habitual Exercise, and Dynamic Arterial Compliance. Circulation, v. 102, n. 11, p. 1270–1275, 12 set. 2000.

THIJSSEN, Dick H. J. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, v. 300, n. 1, p. H2–H12, jan. 2011.

WELLS, J. C. K. Sexual dimorphism of body composition. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 21, n. 3, p. 415–430, 1 set. 2007.

WESLEY ELY, E.; BROWN, S.; FINEBERG, H. Post-acute sequelae of COVID-19: pathophysiology, care and research needs. *The Lancet*, v. 403, p. 79–91, 2024.

YUNG, L. M. et al. Exercise, Vascular Wall and Cardiovascular Diseases. Sports Medicine, v. 39, n. 1, p. 45–63, 2009.

ZAHER, C. CARDIOLOGIA EM MEDICINA E FISIOLOGIA DO ESPORTE: ALTERAÇÕES CARDÍACAS DECORRENTES DA PRÁTICA ESPORTIVA. Revista Tópicos, v. 2, n. 14, p. 1–15, 3 out. 2024.

ZAPATERO GAVIRIA, A.; BARBA MARTIN, R. What do we know about the origin of COVID-19 three years later? Revista Clínica Española (English Edition), v. 223, n. 4, p. 240–243, abr. 2023.

Link para acesso aos Apêndices e Anexos: Apêndices e Anexos