

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS – UFSCar
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA – DFISIO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA – PPGFT
LABORATÓRIO DE FISIOTERAPIA CARDIOPULMONAR – LACAP**

ALDAIR DARLAN SANTOS DE ARAÚJO

**FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E CAPACIDADE
FUNCIONAL EM COVID-19: CONTRIBUIÇÕES PARA A
CONFIABILIDADE DA VARIABILIDADE DE FREQUÊNCIA
CARDÍACA EM HOSPITALIZADOS E PARA A
COMPREENSÃO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM O
DESEMPENHO FUNCIONAL EM CASOS LEVES**

São Carlos – SP

2026

ALDAIR DARLAN SANTOS DE ARAÚJO

FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E CAPACIDADE FUNCIONAL EM COVID-19: CONTRIBUIÇÕES PARA A CONFIABILIDADE DA VARIABILIDADE DE FREQUÊNCIA CARDÍACA EM HOSPITALIZADOS E PARA A COMPREENSÃO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM O DESEMPENHO FUNCIONAL EM CASOS LEVES

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia e Desempenho Funcional.

Linha de pesquisa: Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisiologia do Exercício.

ORIENTADORA

DRA. AUDREY BORGHI-SILVA
Departamento de Fisioterapia
Universidade Federal de São Carlos

COORIENTADORA

DRA. DANIELA BASSI DIBAI
Departamento de Fisioterapia
Universidade Estadual do Maranhão

SUPERVISOR NO EXTERIOR

DR. SHANE AARON PHILLIPS
Department of Physical Therapy
University of Illinois at Chicago

São Carlos – SP

2026



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Aldair Darlan Santos de Araújo, realizada em 31/01/2026.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva (UFSCar)

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai (UFSCar)

Profa. Dra. Renata Trimer (UFSCar)

Profa. Dra. Vera Lucia dos Santos Alves (FCMSC-SP)

Profa. Dra. Luciana Maria Malosá Sampaio Jorge (UNINOVE)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

APOIO FINANCEIRO

Este trabalho contou com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – 001), número do processo: (88887.714439/2022-00), e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) na modalidade Doutorado Sanduíche no Exterior, número do processo: (200223/2023-2).

DEDICATÓRIA

Aos meus pais: Maria Marlene Santos de Araújo (*in memoriam*) e Manoel Pedro Mesquita de Araújo. Aos meus avós: Maria Luiza dos Santos (*in memoriam*) e Murilo dos Santos (*in memoriam*). Obrigado por apostarem todas as fichas em mim e por terem arado o caminho do meu sucesso.

AGRADECIMENTOS

Indubitavelmente, esta seção não seria aberta sem O colocar, sobretudo, em primeiro lugar: **Deus**. Obrigado por toda proteção, discernimento e por atender às minhas preces mesmo nos momentos em que verbalizar era quase impossível. Obrigado por me ensinar a ser resiliente, a ter sabedoria e aplicar o conhecimento alcançado na prática. Rogo que me instrua a gozar do título concebido com ética de modo que atenda às necessidades humanas com empatia, ajudando àqueles que através do meu conhecimento alcancem a graça da esperança.

À minha mãe, **Marlene** (*in memoriam*), por ter abdicado tanto de si em prol de minha educação. Sua partida precoce me acarretou um dano irreparável, mas sua essência nunca deixou de ser latente em meus dias. Recordo-me carinhosamente das vezes em que seus joelhos se dobraram rogando proteção a Deus por mim e meus irmãos. Este é um sonho alcançado muito por sua dedicação no qual a ausência física não foi párea para que eu alcançasse tal feito. Sua fé imensurável me fez alçar voos impossíveis à óptica humana e que só continuarão sendo compreendidos em um plano espiritual. Havia prometido a mim mesmo que desafiaria quaisquer limitações e venceria quaisquer obstáculos para alcançar nossos sonhos, e eu queria muito te dizer mamãe: conseguimos! Sinto muito a sua falta e trocaria quaisquer títulos por um minuto a mais ao seu lado. Há tantas coisas que gostaria de te contar, mas seguirei daqui te agradecendo por seu amor, por seu cuidado singular, por seus puxões de orelha, pela conduta admirável na minha criação, por acreditar nos meus sonhos e lutar ferozmente por cada um deles, por me ensinar a ser ético, responsável e a me posicionar mesmo que em silêncio. Obrigado por aparecer em meu sonho na madrugada do dia 20/12. Eu entendi o recado! Eu te amo e você será eternamente minha razão para continuar lutando pela minha conquista de espaço ainda que os dias se pareçam tenebrosos. “Saudade é o azar de quem teve muita sorte.” E que sorte a minha de ter dividido esta vida com você.

Ao meu pai, **Manoel**, por me tornar, junto à minha mãe, um homem sem medo de enfrentar o futuro. Por enfrentar bravamente madrugada adentro seu emprego, dia após dia, e por nunca ter desistido da nossa família. Faço as honras, papai, todas as vezes em que me deparo em situações em que a bravura de um homem se faz necessária e logo me remeto a ti. Obrigado por sua paciência nos meus dias de fúria. Por sua credibilidade e por me deixar sempre escolher os melhores biscoitos e guloseimas nas compras ainda quando criança. Cada segundo de dedicação sua em seu trabalho ou em casa se tornaram importante para o dia de hoje. Eu te amo, papai. Agradeço também à minha madrasta, Maria das Dores (Dora), por torcer tanto por mim e por tanto carinho. Cada mensagem recebida pelo celular durante esse período foi importante para que eu me mantivesse sereno. Dora, obrigado por sua credibilidade, compaixão, cuidado

e suas orações em prol de minha carreira e minha saúde.

Aos meus avós, **Luiza** (*in memoriam*) e **Murilo** (*in memoriam*), por terem ressignificado a dor de perder uma filha tão cedo para me acolher, cuidar e se responsabilizarem pela continuidade dos sonhos e projetos plantados pela minha mãe. Cada ato de afeto de vocês me trazia mais energia para seguir lutando, desafiando o impossível e chegando nos lugares mais improváveis. Sei o quanto estariam orgulhosos se estivessem por aqui e somente desta vez eu me permitiria aceitar ouvir ser o neto favorito de vocês. Obrigado por despertar de madrugada para preparar o café da manhã antes de eu partir para faculdade. Obrigado por terem ficado à porta esperando que a minha imagem aparecesse na esquina anunciando que eu estava retornando para casa. Quem me dera avistar daquela esquina da rua em que morávamos o olhar sereno e o sorriso sincero refletidos na serenidade e tranquilidade da alma por me ver voltar bem, seguro e cada vez mais determinado. Obrigado pelo primeiro jaleco, a grana às escondidas e pela mesa farta. Te amo, mãe Luiza. Te amo, pai Murilo.

À minha orientadora, **Dra. Audrey Borghi-Silva**. Obrigado por ter me aceitado como seu aluno e parte integrante do LACAP. Ovaciono e elevo à enésima potência sua trajetória profissional por ser mulher e ocupar cargos onde o machismo muitas das vezes ocupa espaço. Agradeço por me ensinar a desenvolver um senso crítico científico e clínico, a traduzir os resultados das minhas investigações de maneira mais fluida e palpável, por me fazer aproveitar cada minuto das reuniões a sós para discutir sobre minhas infinitas propostas de manuscritos anotadas, muitas das vezes, em um papel qualquer de rascunho. É uma pena não ter conseguido escrever todos àqueles que sugeri, mas deixo aqui a convicção de que em termos de recursos humanos todos os seus investimentos em me tornar um profissional mais preparado foram válidos, impactaram diretamente meu eu científico e me trouxeram resultados significativos. Audrey, obrigado pela chance de me fazer voar aos Estados Unidos. Obrigado pelo empenho em solicitar reparo dos equipamentos e manutenção do laboratório para que as coletas acontecessem, por suas correções pontuais, precisas e esclarecedoras em nossos manuscritos. Obrigado pela chance de me deixar tomar decisões e por estampar eternamente seu nome na primeira página do meu currículo. De tudo o que você pudera me proporcionar, estar sob sua tutela foi a melhor delas. Sinto-me honrado por ter sido aluno de uma das maiores referências em fisioterapia do mundo. Deus te proteja sempre e que você enverede por caminhos que te coloquem em lugares segundo o coração dEle. Sou um homem de sorte por ter você como orientadora! Sua determinação me inspira.

À minha coorientadora, **Dra. Daniela Bassi Dibai**. Que trajetória, hein, Dani? Desde a iniciação científica até o doutorado seguindo seus passos, inspirando-me em sua trajetória,

tentando me tornar um por cento da figura ética e profissional que você é. E lá se vão dez anos de uma parceria transparente, regada a muito respeito e credibilidade. Obrigado por ter feito esta oportunidade acontecer abrindo as portas da UFSCar. Honestamente, sem sua ajuda, eu não chegaria tão longe. Guardarei comigo a eterna lembrança de minha primeira orientadora de iniciação científica e de suas palavras laminares e específicas. Não me esquecerei nunca seu cuidado e maneira de me conduzir frente a um momento tão delicado, e mesmo sem poder falar tudo o que sabia/gostaria, eu entendi todo o recado. Por este momento, especificamente, e por toda delicadeza do enfrentamento, eu te agradeço por sua credibilidade na minha índole e por sua paciência com os prazos estendidos. Guarde consigo a eterna admiração de um eterno aluno que trafega por algumas vias abertas e asfaltadas por você.

Ao meu eterno professor **Dr. Almir Vieira Dibai Filho**. Percebo que, para ele, receber elogios soa um pouco constrangedor, mas pedirei licença poética para que neste momento ele aceite genuinamente e reconheça a importância de sua contribuição na trajetória dos alunos que passam por “suas mãos”. Almir, desde o primeiro contato em sua aula, minha admiração por ti se fez presente. Cirúrgico nas falas, mas anedótico; preciso no que se propõe a fazer, mas sem a pretensão de esgotar o tema; crítico, mas sábio para a proferir sem fazer uso da soberba; restrito, mas eficiente nas respostas às minhas dúvidas. Obrigado por ter contribuído com minha sagacidade.

À minha irmã, **Jadna Sampaio**, a quem tenho a honra de dividir a mesma profissão. Sábia, serena, determinada, discernida, ela me ensinou diariamente nos últimos cinco anos sobre ser compassivo, olhar a vida com mais cautela e aproveitar cada momento no percorrer da caminhada. Vibra comigo cada conquista como se fosse dela na mesma proporção que sofre comigo cada angústia. Eleva a Deus suas orações pedindo misericórdia em meu favor naquilo que ela não consegue fazer. Irmã, eu te amo. E por mais que as palavras sejam vãs, nossa conexão e atos de amor um com o outro denuncia sobre nossa conexão. Obrigado pelo amor mais sereno que você pode nos proporcionar: minha sobrinha Aurora que, mesmo sem saber, em seus primeiros dias de vida, salvou-me de qualquer mal que poderia me ocorrer. Suas mensagens diárias foram como um acelerador e surtiram um impacto real na minha trajetória. Àquele abraço em 2021 no Aeroporto de Guarulhos me dando boas-vindas a São Paulo me trouxe a certeza de que eu conseguiria alcançar este feito. Deu certo, irmã!

Ao meu querido amigo e estimado **Jailson Sampaio** (o papai), por ter me ajudado tanto nesta caminhada e ter me acompanhado de perto. Seu incentivo me fez acreditar que eu poderia chegar onde cheguei e ir muito mais além. Cada palavra, cada gesto de preocupação me tornou mais seguro durante essa trajetória e hoje me torno doutor contando muito com sua ajuda.

Obrigado, papai!

Faço as honras também ao meu cunhado e compadre, **Kristiano Alves**. Prontamente me recebeu em São Paulo e me fez se sentir em casa. Tenho uma admiração pela sua força de vontade em alcançar o mundo e torço diariamente para que ele consiga cada vez mais prosperidade e muita saúde para cuidar da Jadna e da Aurora. Compadre, obrigado por me permitir estar próximos a vocês, pelas portas abertas de sua casa, pelas idas aos aeroportos quer seja para me receber ou me ver partir, pela credibilidade e pelo investimento moral que a mim fizestes. Conte comigo para o que der e vier!

À **Nadja Félix**. Nosso encontro nesta vida foi marcado por nuances importantes e o amor de Deus foi manifestado em minha vida muitas das vezes através da vida dela. E que amor! Um amor que fez barulho, que esteve na defensiva, mas que também se fez sereno, que não permitiu nunca que os maus direcionamentos me atingissem e me protegeu incondicionalmente. Como que alguém que não foi alcançada pela academia conseguiu transformar as vidas dos filhos e os fazer ocupar postos culturalmente destinados à alta sociedade? Obrigado pelo desafio diário, pelas ligações inesperadas e às pressas para resolver suas demandas, suas palavras com configuração de faca com dois gumes, as viagens proporcionadas sob à luz de que precisávamos desacelerar, pelo seu lar e por todas as portas escancaradas. Por me ter como seu filho e me fazer sentir como tal. Desejo que você se torne uma tartaruga e que viva bem por muitos anos ao meu lado! Te amo, Naná.

Ao meu irmão, **Artur Pedro de Araújo**, que sempre me defendeu com unhas e dentes, e mesmo sendo o caçula da família, desempenhou um papel de proteção sobre mim sem igual. Obrigado pelo meu sobrinho, Samuel. Ele me arrancou sinceras risadas ao longo dos dias em que a distância física se fez presente entre nós. Eu amo vocês e tudo isso também reflete sobre você, meu irmão.

Ao meu amigo de laboratório, **Dr. Renan Shida Marinho**. Sem sua grande ajuda o desenvolvimento desta investigação seria muito mais difícil. Destaco aqui sua importância em cada etapa das coletas paralela aos nossos diálogos sadios. Shida, obrigado por seu apoio durante minha trajetória não somente no LACAP, mas também em São Carlos. Certamente não hei de esquecer nenhum aspecto que me remeta à sua presença.

À **Dra. Paula Angélica Ricci**. Confesso que sentirei saudades dos momentos ao final do dia em que ele chegava e me dizia: “vai para casa. Você está exausto! Já deu por hoje.”. Muito para além disso, sua escuta empática comigo me fez refletir sobre meu propósito. Não me esquecerei do primeiro dia em que nos encontramos e o quanto minha energia vibrou com sua proximidade. Senti que valeria a pena apostar em nossa relação e acertei!

À **Me. Izadora Moraes Dourado** pelos diálogos e conselhos. Pelas risadas e também pelas vezes em que armávamos conjuntamente algo em benefício conjunto. Apesar de tudo, a figura de sua pessoa me proporcionou segurança em determinados momentos e me fez enxergar algumas nuances importantes na vida e que nem tudo se resumia ao trabalho. Meu desejo é que ela logre êxito em seu doutorado e que viva experiências formidáveis.

Ao meu parceiro, conterrâneo, amigo e colega de apartamento **Me. Cassius Iury Anselmo-e-Silva**. Se as paredes daquele apartamento falassem, todos saberiam o quão ousado somos e o tanto de coisas que ainda almejamos conquistar. Cassius, de tudo o que eu poderia falar, eu só quero te agradecer por sua lealdade comigo e por não ter duvidado nunca sobre meu caráter. Eu estarei sempre à disposição para o que precisar, e saiba que cada conversa com você era uma nova lição aprendida. Quando precisar de um amigo para desabafar sobre a labuta diária ou até mesmo rir do improvável, envie-me uma mensagem. Desejo que você seja muito feliz em seu doutoramento e que voe muito alto.

Ao **Me. Rangel Shida Marinho** pelos inúmeros vídeos engraçados enviados para mim de origem um tanto quanto duvidosa e pelos diálogos repentinos e pontuais.

Ao **Dr. Nelson Francisco Serrão Júnior**. Sua chegada ao laboratório em 2025, meu último ano de doutorado, foi um encontro proposto por Deus, e eu entendi que sua missão ia além do seu pós-doutorado no LACAP. Exímio no que faz e transparente em suas assertividades. Obrigado pelas conversas regadas a bons cafezes, taças de vinho ou copos de chopp e muitas risadas.

À professora **Dra. Aparecida Maria Catai** pelas conversas despretenciosas nos corredores do DFisio, pelas discussões calorosas sobre casos clínicos e conhecimento científico. Era um momento “terapêutico” para eu poder discutir sobre modulação autonômica cardíaca e capacidade de exercício com ela das vezes em que nos encontrávamos. Obrigado pelo seu carinho e pelo afeto, Catai. Por certo lembrarei de você eternamente! Guarde com você minha admiração.

Ao professor **Dr. Shane Aaron Phillips** por ter me recebido tão bem em Chicago e ter sido um supervisor acima da média. Toda vez que me recordo do meu período nos Estados Unidos, vem-me à cabeça sua gentileza na fala para que eu compreendesse tudo o que estava falando. Além disso, tornou-se um grande parceiro de pesquisa sempre se mostrando solícito e pronto para colaborar com nossas investigações desenvolvidas aqui no Brasil. Espero que a vida me conceda uma nova oportunidade de o rever. Obrigado, professor Shane.

Ao **Me. Gustavo Guimarães Araújo**, ao **Me. Adriano Pretolini**, pelas risadas e pelo bem-estar proporcionado. Que sorte a minha, poder contar com o alto astral de vocês.

À Dra. Sigrid de Sousa por ter aberto as portas do seu ambulatório para que pudéssemos recrutar os pacientes que estavam sendo acompanhados por ela. Sempre muito precisa em seus diagnósticos e discussões comigo, Sigrid foi uma peça fundamental no desenvolvimento das investigações. Obrigado!

Ao **Hospital Universitário da UFSCar (Rede EBSEH)** por permitir que o projeto pudesse acontecer. Um agradecimento especial à **Dra. Renata Basso** por ter me orientado de uma forma certa como que a burocracia deveria ser encarada para que o projeto pudesse acontecer dentro do hospital.

Aos professores e técnicos do Departamento de Fisioterapia (DFisio).

A cada voluntário que dispôs seu tempo para ser avaliado e participar das investigações aqui desenvolvidas.

À UFSCar, À FAPESP, À FAPEMA, À CAPES, ao CNPq pelo esforço na formação de recursos humanos.

EPIÍGRAFE

“Todos verão o que aconteceu e ficarão sabendo que fui eu, o Senhor, quem fiz isso”.

Isaías 41:20

RESUMO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a capacidade funcional são marcadores importantes do estado fisiológico e do desempenho do sistema cardiovascular, com ampla aplicabilidade clínica e científica. Esta tese teve como objetivo geral testar a confiabilidade intra- e interexaminador da análise da VFC em pacientes hospitalizados por COVID-19, investigar o comportamento da modulação autonômica cardíaca em indivíduos com COVID-19 leve, e avaliar a capacidade funcional em indivíduos pós-COVID leve. No primeiro estudo, 103 pacientes hospitalizados com COVID-19 foram avaliados quanto à confiabilidade intra- e interexaminador da VFC de curto prazo, utilizando índices lineares e não lineares. A análise revelou excelente confiabilidade, com coeficientes de correlação intraclassa (CCI) variando de 0,956 a 0,999 e coeficientes de variação inferiores a 10%, demonstrando que a VFC em repouso, medida por dispositivo portátil, apresenta elevada precisão independentemente do avaliador ou do momento da medição. O segundo estudo investigou 130 indivíduos com COVID-19 leve, estratificados pelo tempo desde a infecção (≤ 6 semanas, 2–6 meses e 7–12 meses) e comparados a um grupo controle saudável. Os grupos com menos tempo de diagnóstico apresentaram redução da modulação parassimpática, enquanto indivíduos avaliados após 7–12 meses mostraram recuperação parcial comparada ao grupo controle. Regressões lineares múltiplas indicaram que idade e tempo desde a infecção foram preditores significativos do RMSSD e SD1, sugerindo um efeito transitório da COVID-19 leve sobre o sistema nervoso autonômico. No terceiro estudo, 115 indivíduos pós-COVID leve foram avaliados quanto à capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6), função cognitiva, respostas cardiovasculares e determinantes do desempenho funcional. Participantes avaliados na fase aguda da infecção (≤ 1 mês) percorreram uma distância significativamente menor do que aqueles avaliados após três meses, e sintomas depressivos também se associaram à redução da distância percorrida. Não foram observadas diferenças na função cognitiva entre os grupos, e fatores como idade, IMC, sexo e ansiedade não influenciaram o desempenho funcional. Em conjunto, os resultados desta tese fornecem evidências robustas sobre a confiabilidade da VFC em pacientes hospitalizados, descrevem a recuperação gradual da modulação autonômica após COVID-19 leve e identificam fatores associados à capacidade funcional, com implicações clínicas para acompanhamento e reabilitação de indivíduos acometidos pelo vírus.

Palavras-chave: Variabilidade da frequência cardíaca. Capacidade funcional. COVID-19. Confiabilidade de medida.

ABSTRACT

Heart rate variability (HRV) and functional capacity are important markers of physiological status and cardiovascular system performance, with broad clinical and scientific applicability. The overall aim of this thesis was to test the intra- and inter-examiner reliability of HRV analysis in patients hospitalized with COVID-19, investigate cardiac autonomic modulation in individuals with mild COVID-19, and assess functional capacity in post-COVID-19 individuals with mild disease. In the first study, 103 patients hospitalized with COVID-19 were evaluated for the intra- and inter-examiner reliability of short-term HRV using linear and nonlinear indices. The analysis showed excellent reliability, with intraclass correlation coefficients (ICC) ranging from 0.956 to 0.999 and coefficients of variation below 10%, demonstrating that resting HRV measured by a portable device is highly precise, regardless of the examiner or timing of measurement. The second study investigated 130 individuals with mild COVID-19, stratified by time since infection (≤ 6 weeks, 2–6 months, and 7–12 months) and compared to a healthy control group. Groups with shorter time since diagnosis showed reduced parasympathetic modulation, while individuals assessed 7–12 months post-infection showed partial recovery compared to the control group. Multiple linear regressions indicated that age and time since infection were significant predictors of RMSSD and SD1, suggesting a transient effect of mild COVID-19 on the autonomic nervous system. In the third study, 115 post-COVID-19 individuals with mild disease were evaluated for functional capacity using the six-minute walk test (6MWT), cognitive function, cardiovascular responses, and determinants of functional performance. Participants assessed during the acute phase of infection (≤ 1 month) walked a significantly shorter distance than those assessed after three months, and depressive symptoms were also associated with reduced distance walked. No differences in cognitive function were observed among the groups, and factors such as age, BMI, sex, and anxiety did not significantly influence functional performance. Together, the results of this thesis provide robust evidence regarding HRV reliability in hospitalized patients, describe the gradual recovery of autonomic modulation following mild COVID-19, and identify factors associated with functional capacity, with important clinical implications for monitoring and rehabilitation of individuals affected by the virus.

Keywords: Heart rate variability. Functional capacity. COVID-19. Measurement reliability.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANCOVA: análise de covariância

ANOVA: análise de variância

ApEn: entropia aproximada

bpm: batimentos por minuto

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CCI: coeficiente de correlação intraclass

cm: centímetros

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CV: coeficiente de variação

DFA α 1: análise de flutuação destendenciada que descreve flutuações de curto prazo

DFA α 2: análise de flutuação destendenciada que descreve flutuações de longo prazo

DM: diferença média

DOI: digital object identifier

DP: desvio padrão

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

EBSERH: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

ECA: enzima conversora de angiotensina

ECA2: enzima conversora de angiotensina 2

EPM: erro padrão da medida

EUA: Estados Unidos das Américas

FAPEMA: Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão

FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FC: frequência cardíaca

FCR1': frequência cardíaca de recuperação no primeiro minuto

FIV: fator de inflação da variância

GRRAS: Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies

h: horas

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HF: banda de alta frequência

HU: hospital universitário

Hz: hertz

IC95%: intervalo de confiança de 95%

IL-1: interleucina-1
IL-12: interleucina-12
IL-6: interleucina-6
IMC: índice de massa corporal
iR-R: intervalos de frequência cardíaca
Kcal: quilocalorias
Kg: quilo
LF: banda de baixa frequência
m: metro
Mean HR: média de frequência cardíaca
Mean RR: média dos intervalos R–R
MEEM: mini exame do estado mental
MMD: mínima mudança detectável
mmHg: milímetros de mercúrio
MMIII: membros inferiores
mMRC: *Medical Research Council* Modificado
ms: milissegundos
NY: Nova Iorque
OMS: Organização Mundial de Saúde
PAD: pressão arterial diastólica
PaO₂/FiO₂: razão entre a pressão parcial arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio
PAS: pressão arterial sistólica
RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos RR
RR Tri: índice triangular
RR: razão de risco
RT-PCR: reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa
SampEn: entropia amostral
SD1: desvio-padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade
SD2: desvio-padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade
SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos
SNA: sistema nervoso autônomo
SpO₂: saturação periférica de oxigênio
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

TC6: teste de caminhada de seis minutos

TC6: teste de caminhada de seis minutos

TINN: interpolação triangular do histograma dos intervalos RR

TNF- α : fator de necrose tumoral-alfa

u.n.: unidades normalizadas

UFSCar: Universidade Federal de São Carlos

UTI: unidade de terapia intensiva

V/Q: relação ventilação perfusão

VFC: variabilidade de frequência cardíaca

VMI: ventilação mecânica invasiva

VNI: ventilação mecânica não-invasiva

°C: graus Celsius

β : beta

Δ : delta

ϵ : épsilon

η^2 : eta ao quadrado

λ : lambda

χ^2 : qui-quadrado

Sumário

1. PREFÁCIO	21
1.1 Inserção na linha de pesquisa da orientadora e do programa	21
1.2 Parcerias nacionais e internacionais	21
1.3 Estágio (nacional e/ou internacional)	21
1.4 Originalidade	22
1.5 Contribuição dos resultados da pesquisa para o avanço científico.....	22
1.6 Relevância social.....	23
1.7 LISTA DE REFERÊNCIAS DE ARTIGOS (PUBLICADOS, SUBMETIDOS OU EM FASE DE SUBMISSÃO), PATENTES, EVENTOS/RESUMOS, PRÊMIOS, PARTICIPAÇÃO EM PROJETOS DE PESQUISA E EXTENSÃO OU OUTROS PRODUTOS DESENVOLVIDOS PELO ALUNO DURANTE O DOUTORADO.	23
1.7.1 Produção intelectual relacionada à tese	23
1.7.2 Artigos publicados.....	23
1.7.3 Artigos submetidos (em revisão).....	24
1.7.4 Trabalhos apresentados em congressos e eventos científicos	24
1.7.5 Palestras ministradas em congressos e eventos científicos	25
1.7.6 Divulgação em mídias	25
1.7.7 Demais produções científicas (não relacionadas à tese).....	26
1.7.8 Artigos submetidos (em revisão).....	26
1.7.9 Artigos publicados em revistas como primeiro autor	27
1.7.10 Artigos publicados como coautor	29
1.8 TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS E EVENTOS CIENTÍFICOS .	35
1.9 CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO	38
1.10 ORIENTAÇÕES/COORIENTAÇÕES	38
1.11 PARTICIPAÇÃO EM PROJETOS DE PESQUISA	38
1.12 PRÊMIOS.....	39
1.13 LINK DO CURRÍCULO LATTES DO ALUNO E SEU ORCID.....	39
1.14 DESCRIÇÃO DA DISSERTAÇÃO OU TESE PARA O PÚBLICO LEIGO	40
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	41
2.1 Aspectos epidemiológicos, diagnósticos e fisiopatológicos.....	41
2.2 Aspectos da modulação autonômica cardíaca	45
2.3 Aspectos da capacidade funcional.....	48
2.4 PERGUNTA DE PESQUISA	50
3. REFERÊNCIAS.....	52
4. OBJETIVOS	66
4.1 Objetivo Geral	66
4.2 Objetivos Específicos	66
ARTIGO 1.....	67
INTER- AND INTRA-EXAMINER RELIABILITY OF SHORT-TERM MEASUREMENT OF HEART RATE VARIABILITY ON REST IN PATIENTS	

HOSPITALIZED WITH COVID-19.....	67
RESUMO.....	68
INTRODUÇÃO	69
METODOLOGIA.....	70
Desenho do Estudo.....	70
Tamanho da amostra	70
Participantes	70
Características clínicas e sociodemográficas	71
Avaliação da Variabilidade de Frequência Cardíaca	72
Análise e processamento de dados.....	72
Análise Estatística	73
RESULTADOS	74
DISCUSSÃO	82
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	84
PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES	85
CONCLUSÃO.....	85
DECLARAÇÕES	85
REFERÊNCIAS	86
ARTIGO 2.....	91
IMPACT OF COVID-19 ON HEART RATE VARIABILITY IN POST-COVID INDIVIDUALS COMPARED TO A CONTROL GROUP	91
RESUMO.....	92
INTRODUÇÃO	93
METODOLOGIA.....	93
Desenho do estudo e considerações éticas	93
Participantes	94
Tamanho da Amostra	95
Avaliação da dispneia – <i>Medical Research Council</i> Modificado (mMRC).....	95
Registro de Vacinação	95
Avaliação da Sintomatologia	95
Nível de atividade física habitual – Questionário Baecke.....	96
Mini exame do estado mental (MEEM).....	96
Avaliação da VFC.....	96
Análise Estatística	98
RESULTADOS	99
DISCUSSÃO	110
IMPACTO CLÍNICO	114
LIMITAÇÕES	115
CONCLUSÃO.....	115

DECLARAÇÕES	116
REFERÊNCIAS	117
ARTIGO 03	123
FUNCTIONAL CAPACITY, CARDIOVASCULAR RESPONSES, COGNITIVE FUNCTION, AND PREDICTORS IN THE SIX-MINUTE WALKING TEST IN INDIVIDUALS WITH MILD POST-COVID SYMPTOMS: A CROSS-SECTIONAL STUDY.....	123
RESUMO.....	124
INTRODUÇÃO	125
METODOLOGIA.....	126
Desenho do estudo	126
Participantes	126
Cálculo do tamanho da amostra	127
Coleta de Dados e Padronização das Medidas	127
Variáveis antropométricas.....	128
Medical Research Council Modificado – mMRC.....	128
Mini Exame do Estado Mental (MEEM).....	128
Nível de Atividade Física Habitual – Questionário Baecke.....	128
Covariáveis	129
Teste de caminhada de seis minutos – TC6	129
Análise Estatística	130
RESULTADOS	131
DISCUSSÃO	137
IMPACTO CLÍNICO	140
LIMITAÇÕES	141
CONCLUSÃO.....	141
DECLARAÇÕES	142
REFERÊNCIAS	143
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	150
ANEXO 1 – Avaliação final do Doutorado Sanduíche.....	152
ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Estudo 1).....	153
ANEXO 3 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Estudo 2 e Estudo 3).....	158
ANEXO 4 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Estudo 2 e Estudo 3).....	164

1. PREFÁCIO

1.1 Inserção na linha de pesquisa da orientadora e do programa

A presente tese se insere na Área de Concentração Fisioterapia e Desempenho Funcional, ao investigar de forma integrada os impactos da COVID-19 sobre sistemas fisiológicos que atuam sobre a capacidade funcional e no controle autonômico da frequência cardíaca. Ao considerar tanto indivíduos com quadros leves quanto aqueles que necessitaram de hospitalização, o estudo aborda diferentes espectros de gravidade da doença e suas repercussões sobre desfechos de interesse à fisioterapia cardiopulmonar baseada em evidências.

Dessa forma, esta investigação contribui para o avanço do conhecimento na interface entre fisiopatologia, capacidade funcional e modulação autonômica cardíaca, oferecendo subsídios para o desenvolvimento de estratégias fisioterapêuticas direcionadas à avaliação, monitoramento e otimização do desempenho funcional em indivíduos no período agudo e crônico da COVID-19.

1.2 Parcerias nacionais e internacionais.

Dra. Alessandra Adami. University of Rhode Island (URI), Department of Kinesiology, Human Integrative Physiology (HIP) Laboratory, Kingston – RI, Estados Unidos da América.

Dr. Ross Arena. University of Illinois at Chicago (UIC), Department of Physical Therapy, College of Applied Health Science, Chicago – IL, Estados Unidos da América.

Dr. Shane Aaron Philips. University of Illinois at Chicago (UIC), College of Applied Health Science, Integrative Physiology Laboratory (IPL), Chicago – IL, Estados Unidos da América.

Os demais parceiros citados nas produções científicas abaixo são de origem nacional.

1.3 Estágio (nacional e/ou internacional).

Mediante uma bolsa concedida pelo CNPq (200223/2023-2), o candidato realizou um período sanduíche de seis meses (outubro de 2023 – março de 2024) nos Estados Unidos da América sob a supervisão do professor Dr. Shane Aaron Phillips (**ANEXO 1**) no *Integrative Physiology Laboratory – College Applied Health Science* localizado na *University at Illinois at Chicago* (UIC) (Chicago – IL). O contato com o centro de referência laboratorial, mais especificamente em investigações que envolvem a saúde cardiovascular por intermédio da função endotelial contribuiu não somente para o aprimoramento de técnicas já conhecidas como na aquisição de novas técnicas que envolvem esse desfecho. Além disso, possibilitou agregar diretamente ao candidato em termos socioculturais, destacando ainda a importância da internacionalização para a manutenção e fortalecimento da pesquisa no exterior, para formação

de recursos humanos e para diplomacia científica entre os Estados. Alguns pontos merecem destaques sobre a contribuição: 1) acesso a tecnologias e metodologias inovadoras; 2) intercâmbio de conhecimento científico; 3) capacitação em pesquisa translacional; 4) fortalecimento de redes de colaboração; 5) aprimoramento na disseminação de conhecimento 6) aprimoramento da língua inglesa. A relação estabelecida entre a universidade de origem e a universidade receptora contribuiu para o estabelecimento de uma rede internacional de contatos, facilitando colaborações futuras, intercâmbio de ideias e a participação em projetos de grande escala.

1.4 Originalidade

A originalidade desta tese está estruturada na abordagem integrada e progressiva de três estudos complementares que exploram, de forma inédita e sistemática, os efeitos da COVID-19 sobre a modulação autonômica cardíaca e a capacidade funcional. O **Estudo 1** inova ao investigar a confiabilidade intra- e interexaminador da VFC em pacientes hospitalizados, em condição de repouso, suprimindo uma lacuna metodológica relevante, uma vez que a maior parte das evidências disponíveis utiliza protocolos de processamento e análise de VFC sem validação prévia em ambientes clínicos hospitalares.

O **Estudo 2** apresenta caráter original ao comparar a modulação autonômica cardíaca, por meio da VFC, em indivíduos com COVID-19 leve, estratificados de acordo com diferentes tempos desde a infecção, em relação a um grupo controle aparentemente saudável. Essa estratificação temporal permite compreender o comportamento dinâmico da disfunção autonômica ao longo da evolução da doença, aspecto ainda pouco explorado na literatura, especialmente em populações com severidade leve.

Por fim, o **Estudo 3** amplia o caráter inovador da tese ao avaliar a capacidade funcional, por meio do teste de caminhada de seis minutos (TC6), em grupos estratificados conforme a cronicidade da COVID-19 leve. Essa abordagem possibilita identificar possíveis repercussões funcionais persistentes mesmo após quadros clínicos leves, contribuindo para a compreensão dos impactos a médio e longo prazo da doença sobre o desempenho funcional.

1.5 Contribuição dos resultados da pesquisa para o avanço científico

Os resultados desta tese ampliam o entendimento sobre a aplicabilidade da VFC como marcador confiável em ambiente hospitalar com ênfase na análise intra- e interexaminador e ao esclarecer o comportamento da modulação autonômica cardíaca e da capacidade funcional em diferentes fases da COVID-19. A abordagem integrada, que contempla desde a validação metodológica até a análise autonômica e funcional, permite identificar alterações persistentes

ao longo do tempo e oferece subsídios para o aprimoramento de estratégias de avaliação, acompanhamento clínico e planejamento de intervenções no contexto pós-COVID.

1.6 Relevância social

A relevância social desta tese está associada à geração de evidências que contribuem para a identificação e o acompanhamento de possíveis repercussões da COVID-19, sobretudo naqueles com quadros leves da doença. Ao ampliar o conhecimento sobre as alterações autonômicas e funcionais ao longo do tempo, os resultados podem auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas, no direcionamento de estratégias de monitoramento e reabilitação e na otimização do cuidado em saúde. Dessa forma, a pesquisa contribui para a melhoria da assistência, para a prevenção de agravos tardios e para o fortalecimento das ações de saúde pública voltadas ao período pós-COVID.

1.7 LISTA DE REFERÊNCIAS DE ARTIGOS (PUBLICADOS, SUBMETIDOS OU EM FASE DE SUBMISSÃO), PATENTES, EVENTOS/RESUMOS, PRÊMIOS, PARTICIPAÇÃO EM PROJETOS DE PESQUISA E EXTENSÃO OU OUTROS PRODUTOS DESENVOLVIDOS PELO ALUNO DURANTE O DOUTORADO.

1.7.1 Produção intelectual relacionada à tese

1.7.2 Artigos publicados

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; MARINHO, R. S.; DOURADO, I. M.; ALMEIDA, L. V.; SANTOS, S. S.; PHILLIPS, S. A.; BORGHI-SILVA, A. Impact of COVID-19 on heart rate variability in post-COVID individuals compared to a control group. *Scientific Reports*, v. 14, p. 31099, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82411-w>. Fator de impacto (FI): 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89% | Qualis CAPES: A1.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D., OLIVEIRA, M. R.; PONTES-SILVA, A.; RODRIGUES, L. N.; COSTA, C. P. S.; MARINHO, R. S.; DOS SANTOS, S.; ARENA, R.; PHILLIPS, S. A.; BASSI-DIBAI, D.; BORGHI-SILVA, A. Inter- and intra-examiner reliability of short-term measurement of heart rate variability on rest in patients hospitalized with COVID-19. *Scientific Reports*, v. 14, p. 26622, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77558-5>. FI: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89% | Qualis CAPES: A1.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; SERRÃO JÚNIOR, N. F.; GARCIA, B. R. O.; MARINHO, R. S.; RICCI, P. A.; PHILLIPS, S.; BORGHI-SILVA, A. Resting heart rate variability as a predictor of exercise response in mild post-COVID: insights from a six-minute

step test. BioMed Eng OnLine (2025). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12938-025-01499-x>. FI: 3.2 | Highest Percentile Scopus: 81% | Qualis CAPES: A3

1.7.3 Artigos submetidos (em revisão)

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; OLIVEIRA, B. R. O.; BASSI-DIBAI, D.; SERRÃO JÚNIOR, N. F.; RICCI, P. A.; CAMARGO, P. F.; MARMORATO, K. T. M.; PHILLIPS, S. A.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. A single bout of submaximal aerobic functional capacity test acutely promotes endothelial function in long COVID patients. Scientific Reports. Fator de Impacto: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89%| Qualis Capes: A1

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; MARINHO, S. M.; PHILLIPS, S. A.; ARENA, R. BORGHI-SILVA, A. Comparing hemodynamic and cardiorespiratory responses during six-minute walk and step tests in mild acute COVID-19. Scientific Reports. Fator de Impacto: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89%| Qualis Capes: A1

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; ALMEIDA, L. V.; MARINHO, R. S.; SANTOS, P. M.; GARCIA, B. R. O.; SERRÃO JÚNIOR, N. F.; SANTOS, S. S. PHILLIPS, S. A.; BORGHI-SILVA, A. Functional capacity, cardiovascular responses, cognitive function, and predictors in the six-minute walking test in individuals with mild post-COVID symptoms: a cross-sectional study. BMC Pulmonary Medicine. FI: 2.8 | Highest Percentile Scopus: 61% | Qualis CAPES: A4.

1.7.4 Trabalhos apresentados em congressos e eventos científicos

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; SERRÃO JUNIOR, N. F.; SHIDA M. R.; GARCIA, B. R. O.; DOURADO, I. M.; BORGHI-SILVA, A. Comprometimento funcional e metabólico pos-COVID-19 leve: evidências a partir do teste de degrau. In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul, Gramado – RS, 2025.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; MARINHO, R. S.; SANTOS, S. S.; BORGHI-SILVA, A. Predição do desempenho no teste de seis minutos em casos leves de COVID-19 aguda utilizando análise de impedância bioelétrica e função pulmonar. In: 45º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo – SP, 2025. Suplemento da Revista da SOCESP - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2025. v. 35. p. 1-303.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; MARINHO, R. S.; SANTOS, S. S.;

BORGHI-SILVA, A. A pletismografia corporal e a capacidade de difusão podem fornecer mais informações sobre o desempenho no teste de seis minutos em pacientes com COVID-19 aguda leve? In: 45º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo – SP, 2025. Suplemento da Revista da SOCESP - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2025. v. 35. p. 1-303.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; MARINHO, R. S.; SANTOS, S. S.; BORGHI-SILVA, A. Capacidade funcional reduzida em indivíduos com COVID-19 leve: o papel da duração da infecção. In: 45º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo – SP, 2025. Suplemento da Revista da SOCESP - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2025. v. 35. p. 1-303.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; MARINHO, R. S.; SANTOS, S. S.; BORGHI-SILVA, A. Indivíduos com COVID-19 aguda leve apresentam redução da capacidade funcional e do condicionamento cardiorrespiratório em comparação a indivíduos saudáveis no teste de degrau de seis minutos. In: 45º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo – SP, 2025. Suplemento da Revista da SOCESP - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2025. v. 35. p. 1-303.

1.7.5 Palestras ministradas em congressos e eventos científicos

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D. Palestrante. CONFITA - I Congresso e II Jornada de Fisioterapia da UEMA: Diálogos para Saúde e Inovação rumo ao Maranhão 2050. Palestra Magna: COVID-19: do impacto imediato às consequências duradouras. Universidade Estadual do Maranhão, campus Itapecuru-Mirim, 2025.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D. Palestrante. CONFITA - I Congresso e II Jornada de Fisioterapia da UEMA: Diálogos para Saúde e Inovação rumo ao Maranhão 2050. Minicurso: Critérios e estratégias para identificar literatura científica de qualidade: métricas e práticas atuais. Universidade Estadual do Maranhão, campus Itapecuru-Mirim, 2025.

1.7.6 Divulgação em mídias

Veículo: Agência de Notícias do Governo do Estado de São Paulo

Matéria: <https://www.agenciasp.sp.gov.br/covid-19-pode-causar-desequilibrio-no-sistema-cardiovascular/>

Veículo: Metrôpoles

Matéria: <https://www.metropoles.com/saude/covid-casos-ate-leves-afetam-coracao>

Veículo: CNN Brasil

Matéria: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/ate-forma-leve-da-covid-19-tende-a-causar-desequilibrio-cardiovascular/>

Veículo: O Globo

Matéria: <https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2025/02/27/covid-ate-a-forma-mais-leve-pode-fazer-mal-a-saude-do-coracao-mostra-novo-estudo.ghtml>

Veículo: Agência FAPESP

Matéria: <https://agencia.fapesp.br/ate-a-forma-leve-da-covid-19-tende-a-causar-desequilibrio-no-sistema-cardiovascular-e-requer-atencao/54065>

Veículo: SBT News

Matéria: <https://sbtnews.sbt.com.br/noticia/saude/covid-19-pode-afetar-o-coracao-mesmo-em-casos-leves-aponta-estudo>

Veículo: Na mídia – FAPESP (e mais de 70 veículos de comunicação).

Matéria: <https://namidia.fapesp.br/ate-a-forma-leve-da-covid-19-tende-a-causar-desequilibrio-no-sistema-cardiovascular-e-requer-atencao/597393>

1.7.7 Demais produções científicas (não relacionadas à tese)

1.7.8 Artigos submetidos (em revisão)

BORGHI-SILVA, A.; SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; MONTALVO, S.; CHRISTLE, J. F.; MYERS, J. A NONEXERCISE EQUATION TO PREDICT VO₂ PEAK IN CHRONIC HEART FAILURE: INTEGRATING CLINICAL VARIABLES FOR PROGNOSTIC ASSESSMENT. European Heart Journal. Fator de Impacto: 35.7 | Highest Percentile Scopus: 99%| Qualis Capes: A1

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; SERRÃO JÚNIOR, N. F.; RICCI, P. A.; GOULART, C. L.; MENDES, R. G.; ADAMI, A.; BORGHI-SILVA, A. Determinants and predictive factors of six-minute step test performance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a cross-sectional study. Respiratory Medicine. Fator de Impacto: 3.1 | Highest Percentile Scopus: 78%| Qualis Capes: A2

SERRÃO JÚNIOR, N. F.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; RICCI, P. A.; PORTA, A.; CASTRO, A. A. M.; CATAI, A. M.; MINATEL, V.; ARENA, R.; BASSI-DIBAI, D.; BORGHI-SILVA, A. Symbolic analysis as a predictor of submaximal functional performance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biomedical Signal Processing and Control*. Fator de Impacto: 4.9 | Highest Percentile Scopus: 91%| Qualis Capes: A1

ANSELMO-E-SILVA, C. I.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; MELGER, M. J. C.; FERREIRA-SILVA, H.; BUENO NETO, D.; ISSI, V. K.; ALMEIDA FILHO, W. T.; SANTOS JÚNIOR, W. M.; SOUSA, N. A. T. Prevalence of musculoskeletal injuries and associated risk factors in Brazilian esports players: a cross-sectional study. *Scientific Reports*. Fator de Impacto: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89%| Qualis Capes: A1

BASSI-DIBAI, D.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; ROCHA, D. S.; ALMEIDA, L. V.; FIGUEIREDO, J. K.; GONDIM, L. A. R.; DINIZ, M. R. F.; FRUTUOSO, V. P.; MAIA, M. C.; SANTOS, P. M.; BORGHI-SILVA, A. Threshold-based artefact correction methods influence heart rate variability measurements in individuals with type 2 diabetes mellitus potentially leading to under- or overestimation of results. Fator de Impacto: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89%| Qualis Capes: A1

COSTA, L. M.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; FRUTUOSO, V. P.; PEREIRA, F. H. F.; DINIZ, M. R. F.; MENDES JÚNIOR, A. A.; DIBAI-FILHO, A. V.; BASSI-DIBAI, D. Validation of the regular Physical Exercise Adherence Scale (REPEAS) in older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*. Fator de Impacto: 3.4 | Highest Percentile Scopus: 87%| Qualis Capes: A3

KARA, T.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; GONDIM, L. A. R.; TSAI, C. L.; KOC, M. C.; EROGLU, S. Y.; ULUKAN, M.; BASSI-DIBAI, D.; SAHINLER, Y. The mediating role of anxiety, depression, and stress in the correlation between social media addiction and life satisfaction: a research on participants involved in regular physical activity. *BMC Psychology*. Fator de Impacto: 3.0 | Highest Percentile Scopus: 59%| Qualis Capes: A3

1.7.9 Artigos publicados em revistas como primeiro autor

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; GOULART, C. L.; MARINHO, R. S.; DOURADO, I. M.; MENDES, R. G.; ROSCANI, M. G.; BASSI-DIBAI, D.; PHILLIPS, S. A.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. The six-minute step test can predict COPD exacerbations: a 36-month

follow-up study. *Scientific Reports*, v. 14, p. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54338-9>. FI: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89% | Qualis CAPES: A1.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; CASTELLO-SIMÕES, V.; BASSI-DIBAI, D.; HEUBEL, A. D.; MARINHO, R. S.; CAMARGO, P. F.; SCHAFHAUSER, N. S.; DOURADO, I. M.; MENDES, R. G.; ROSCANI, M. G.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Impact of different corrective filters on heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: conclusions and recommendations for future research. *Research on Biomedical Engineering*, v. 42, p. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42600-024-00368-1>. Qualis CAPES: A4. | Highest Percentile Scopus: 45% |

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; DOURADO, I. M.; GOULART, C. L.; MARINHO, R. S.; MANTOVANI, J. A.; SOUZA, G. S.; SANTOS, P. B.; ROSCANI, M. G.; PHILLIPS, S. A.; BORGHI-SILVA, A. Type 2 diabetes mellitus negatively affects the functional performance of 6-min step test in chronic heart failure: a 3-year follow-up study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 16, p. 1-12, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01464-z>. FI: 3.9. | Highest Percentile Scopus: 69% | Qualis CAPES: A4.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; DOURADO, I. M.; MARINHO, R. S.; MENDES, R. G.; GOULART, C. L.; SANTOS, P. B.; ROSCANI, M. G.; PHILLIPS, S. A.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Prognostic value of the duke activity Status Index Questionnaire in predicting mortality in patients with chronic heart failure: 36-month follow-up study. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 24, p. 530, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04218-x>. FI: 2.3 | Highest Percentile Scopus: 57% | Qualis CAPES: A4.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, DANIELA; CAMARGO, PATRÍCIA FARIA; MARINHO, RENAN SHIDA; GOULART, CÁSSIA DA LUZ; DOURADO, IZADORA MORAES; RICCI, PAULA ANGÉLICA; MENDES, RENATA GONÇALVES; BORGHI-SILVA, AUDREY. Inter- and intrarater reliability of short-term measurement of heart rate variability on rest in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Heart & Lung*, v. 62, p. 64-71, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.06.004>. FI: 2.6 | Highest Percentile Scopus: 77% | Qualis CAPES: A3.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; DIBAI-FILHO, A. V.; PONTES-SILVA, A.; RÊGO, A. S.;

MENDES JUNIOR, A. A.; PEREIRA, F. H. F.; BACELAR, S. N. A.; OLIVEIRA, B. E. C.; TAVAREZ, R. R. J.; BASSI-DIBAI, D. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the health and self-management in diabetes questionnaire (HASMID-10) into Brazilian Portuguese. *São Paulo Medical Journal*, v. 142, p. 1-6, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2022.0681.R1.10042023>. FI: 1.6 | Highest Percentile Scopus: 67% | Qualis CAPES: A4.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; COSTA, J. P. S.; ANSELMO-E-SILVA, C. I.; GUIMARAES, G. G.; SAMPAIO, J. L. S.; SANTOS, T. M. S.; MINATEL, V. Effects of inspiratory muscle training on exercise capacity, inspiratory muscle strength and quality of life in individuals with heart failure: a systematic review. *Brazilian Journal of Respiratory, Cardiovascular and Critical Care Physiotherapy*, v. 13, p. 1-12, 2022. DOI: <https://doi.org/10.47066/2177-9333.AC.2020.0043>. Qualis CAPES: B3.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; SHIDA-MARINHO, R.; PONTES-SILVA, A. Heart rate variability (HRV): Checklist for observational and experimental studies. *Autoimmunity Reviews*, v. 21, p. 103190, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103190>. FI: 8.2 | Highest Percentile Scopus: 91% | Qualis CAPES: A1.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; PONTES-SILVA, A. Letter to the Editor regarding -Heart rate variability in patients with dementia or neurocognitive disorders: A systematic review and meta-analysis? *Australian And New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 00, p. 000486742211330-1-2, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/00048674221133031>. FI: 3.7 | Highest Percentile Scopus: 90% | Qualis CAPES: A1.

1.7.10 Artigos publicados como coautor

ANSELMO-E-SILVA, C. I., **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**, FERREIRA-SILVA, H.; SILVA, E. O.; BRITTO, I. M. F.; OLIVEIRA, C. L.; MELGER, M. J. C.; PINTO, C. M.; MENEZES, F. S.; SOUSA, N. A. Prevalence and predictive factors of musculoskeletal injuries in triathletes: a cross-sectional study. *BMC Sports Sci Med Rehabil* (2025). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13102-025-01451-5>. FI: 2.4 | Highest Percentile Scopus: 77% | Qualis CAPES: A2.

PONTES-SILVA, A.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; SCHAMAS-ESPOSEL, M.; ARAÚJO, A. S.; GABAN, G. L. N. A.; DIBAI-FILHO, A. V. Cut-off point for diagnosing

thoraco-lumbo-pelvic rotation range hypomobility through the leg lateral reach test in chronic low back pain: a cross-sectional study. São Paulo Medical Journal (2025). DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2024.0500.R1.08092025>. FI: 1.6 | Highest Percentile Scopus: 67% | Qualis CAPES: A4.

COSTA CUTRIM, R.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; ANSELMO-E-SILVA, C. I.; MONZANI, J. O. B.; JANAINA; TAVAREZ, R. R. J.; GONÇALVES, M. C.; MAIA-FILHO, E. M.; BORGHI-SILVA, A.; DIBAI-FILHO, A. V.; BASSI-DIBAI, D. Reliability of short-term measurement of heart rate variability on rest in individuals with temporomandibular disorder. Scientific Reports, v. 15, p. 1-17, 2025. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00560-y>. FI: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89% | Qualis CAPES: A1.

RICCI, P. A.; THOMMAZO-LUPORINI, L.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; JURGENSEN, S. P.; ANDRE, L. D.; OLIVEIRA, C. R.; HADDAD, J. M.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Combining Whole-Body Electromyostimulation and Dynamic Exercise After Bariatric Surgery: A Randomized, Double-Blind, and Sham-Controlled Trial. Obesity Surgery, v. 35, p. 1, 2025. <https://doi.org/10.1007/s11695-025-08107-w>. FI: 3.0 | Highest Percentile Scopus: 92% | Qualis CAPES: A1.

BORGHI-SILVA A; CAMARGO PF; CARUSO FCR; GOULART CL; TRIMER R; **SANTOS-DE-ARAÚJO, AD**; DOURADO IM; ANDRÉA LÚCIA GONÇALVES DA SILVA. Current perspectives on the rehabilitation of COPD patients with cardiac comorbidities. Expert Review of Respiratory Medicine 2025 Jan;19(1):11-28. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2025.2452441>. FI: 2.7 | Highest Percentile Scopus: 83% | Qualis CAPES: A3.

DE ALMEIDA, L.V., **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**, DA SILVA, L.C.N. SANTOS, P.M.; MAIA, M. C.; FRUTUOSO, V. P.; ROCHA, D. S.; RÊGO, A.S.R.; BASSI-DIBAI, D. Cholesterol, triglycerides, HDL, and nitric oxide as determinants of resting heart rate variability in non-hospitalized mild post-COVID individuals: a cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disorders 25, 69, 2025. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04523-z>. FI: 2.3 | Highest Percentile Scopus: 57% | Qualis CAPES: A4.

DOURADO, I. M.; GOULART, C. L.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; MARINHO, R. S.; GARCIA-ARAÚJO, A. S.; ROSCANI, M. G.; TRIMER, R.; SILVA, A. L. G.; MENDES, R.

G.; BORGHI-SILVA, A. Distance travelled in the six-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality. BMC Pulmonary Medicine, v. 25, p. 1, 2025. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03721-x>. FI: 2.8 | Highest Percentile Scopus: 61% | Qualis CAPES: A4.

COSTA, B. R.; DIBAI-FILHO, A. V.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; PEREIRA, F. H. F.; BASSI-DIBAI, D.; RÊGO, ADRIANA SOUSA. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the weight management questionnaire (WMQ) in Brazilian population. Sao Paulo Medical Journal, v. 143, p. 1, 2025. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2024.0149.R2.10042025>. FI: 1.6 | Highest Percentile Scopus: 67% | Qualis CAPES: A4.

MARINHO, R. S.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; KAWAKAMI, D. M. O.; DOURADO, IZADORA MORAES; GOULART, CÁSSIA DA LUZ; BASSI-DIBAI, D.; ROSCANI, M. G.; MENDES, RENATA GONÇALVES; DEMEYER, H.; BORGHI SILVA, AUDREY. Test-retest reliability of kinetics-on and off oxygen uptake during six-minute step test in men and women healthy. Sport Sciences for Health, v. 1, p. 1-10, 2025. <https://doi.org/10.1007/s11332-025-01387-w>. FI: 1.3 | Highest Percentile Scopus: 52% | Qualis CAPES: B1.

MENDES JÚNIOR, A. A.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, ALDAIR DARLAN**; SANTOS, L. R. O. S.; LADEIRA, L. L. C.; FERREIRA, M. C.; GODIM, L. A. R.; MAIA, M. C.; DINIZ, M. R. F.; DIBAI-FILHO, A. V.; BASSI-DIBAI, D. Structural validity of the Brazilian version of the quality care questionnaire-palliative care for use in individuals with diabetes mellitus eligible for palliative care. Diabetology & Metabolic Syndrome, v. 16, p. 1-7, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01548-w>. FI: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 69% | Qualis CAPES: A4.

CUTRIM, R. C.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, ALDAIR DARLAN**; ANSELMO-E-SILVA, C. I.; FERREIRA, E. C. P.; SILVA, T. S. A.; DIBAI-FILHO, ALMIR VIEIRA; BASSI-DIBAI, D. Impact of applying different levels of threshold-based artifact correction on the processing of heart rate variability data in individuals with temporomandibular disorder. Scientific Reports, v. 14, p. 24569, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76287-z>. FI: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89% | Qualis CAPES: A1.

MELO, THAYNÁ SOARES DE; BARBOSA, ISADORA DE OLIVEIRA; MENEGALLI-SANTOS, LETÍCIA; CASTRO, GIOVANNA FERRANTI DE; TRISHINA, ALEKSANDRA;

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; PRATI, JOSÉ MÁRIO; PONTES-SILVA, ANDRÉ; ZHARIKOV, YURY. Microglia role in the pain phenomenon. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 70, p. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230891>. FI: 1.7 | Highest Percentile Scopus: 59% | Qualis CAPES: B1.

ALMEIDA, D. M.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; BRITO JUNIOR, J. M. C.; CACERE, M.; PONTES-SILVA, A.; COSTA, C. P.; GONCALVES, M. C.; LEITE, J. M. S.; DIBAI-FILHO, ALMIR VIEIRA; BASSI-DIBAI, D. The best internal structure of the Diabetes Quality of Life Measure (DQOL) in Brazilian patients. *BMC PUBLIC HEALTH*, v. 24, p. 1-6, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18090-z>. FI: 3.6 | Highest Percentile Scopus: 81% | Qualis CAPES: A1.

PONTES-SILVA, A.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; BARBOSA, ISADORA DE OLIVEIRA; TEIXEIRA, B. C.; CARTERI, R. B.; RIBEIRO, G. S.; LOPES, A. L. Is strength training more effective than aerobic exercise for improving glycaemic control and body composition in people with normal-weight type 2 diabetes? *DIABETOLOGIA*, v. 1, p. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06121-8>. FI: 10.2 | Highest Percentile Scopus: 96% | Qualis CAPES: A1.

SOUSA, CIRLANE DE MARIA DA SILVA; **SANTOS-DE-ARAÚJO, ALDAIR DARLAN**; PEREIRA, FÁBIO HENRIQUE FERREIRA; SANTOS, PATRÍCIA MARTINS; FRUTUOSO, VICTÓRIA PEREIRA; DIBAI, DANIELA BASSI. Level of Functionality of Patients With Congestive Heart Failure Evaluated by The Barthel Index. *RGSA (ANPAD)*, v. 18, p. e08833, 2024. DOI: <https://doi.org/10.24857/rgsa.v18n10ed.esp-016>. Qualis CAPES: A3.

DOURADO, I. M.; SANTOS, P. B.; GOULART, C. L.; MARINHO, R. S.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, ALDAIR DARLAN**; ROSCANI, M. G.; MENDES, R. G.; BORGHI-SILVA, A. Is the six-minute step test able to reflect the severity and symptoms based on cat score? *Heart & Lung*, v. 58, p. 28-33, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.10.010>. FI: 2.6 | Highest Percentile Scopus: 77% | Qualis CAPES: A3.

PONTES-SILVA, A.; LIMA, K. S.; ANSELMO-E-SILVA, C. I.; LOPES, A. L.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.** Comments on: Effect of coolant spray on rib fracture pain of geriatric blunt thoracic trauma patients: a randomized controlled trial? *Journal of the Brazilian Medical*

Association, v. 69, p. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230091>. FI: 1.7 | Highest Percentile Scopus: 59% | Qualis CAPES: B1.

PENHA, L. M. B.; PONTES-SILVA, A.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; CAMARGO, P. F.; PIRES, F. O.; GOMES, C. A. F. P.; MOSTARDA, C. T.; BASSI-DIBAI, D.; DIBAI-FILHO, A. V. Reliability of the heart rate variability registered through Polar cardio frequency meter in individuals with chronic low back pain. *Journal of Chiropractic Medicine*, v. 1, p. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2023.03.007>. FI: 0.8 | Highest Percentile Scopus: 35% | Qualis CAPES: A1.

PONTES-SILVA, A.; LOPES, A. L.; MACIEL, E. S.; QUARESMA, F. R. P.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.** Comments on? Assessment of pain and quality of life in patients undergoing cardiac surgery: a cohort study'. *Journal of the Brazilian Medical Association*, v. 69, p. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230304>. FI: 1.7 | Highest Percentile Scopus: 57% | Qualis CAPES: B1.

CAVALCANTI, B. H.; SANTOS, A. L. S.; PEREIRA, T. A. B.; LOPES, A. L.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; PONTES-SILVA, A. Mathematical model for resistance training on clinical trials in rheumatology: a proposal based on evidence synthesis. *Brazilian Archives of Physical Education*, v. 6, p. 48-56, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.20873/abef.2595-0096v6n14856>. Qualis CAPES: B4.

ANSELMO-E-SILVA, C. I.; SANTOS, L. M.; LOPES, A. L.; MACIEL, E. S.; QUARESMA, F. R. P.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; PONTES-SILVA, A. Comments on: Evaluation of functional parameters of the foot and ankle in elderly with sarcopenia. *Journal of the Brazilian Medical Association*, v. 69, p. 1-2, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230583>. FI: 1.7 | Highest Percentile Scopus: 57% | Qualis CAPES: B1.

CUTRIM, R. C.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; PONTES-SILVA, A.; PROTAZIO, J. B.; ANSELMO-E-SILVA, C. I.; COSTA, C. P. S.; GONCALVES, M. C.; MONZANI, J. O. B.; ALMEIDA, L. V.; MAIA FILHO, E. M.; TAVAREZ, R. R. J.; DIBAI-FILHO, A. V.; BASSI-DIBAI, D. Short-term heart rate variability at rest in individuals with temporomandibular disorder: a comparative analysis. *Clinical Oral Investigations (Print)*, v. 1, p. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05261-2>. FI: 3.1 | Highest Percentile Scopus: 88% | Qualis CAPES: A1.

BAGGIO, J. A. O.; RIBEIRO, B. B.; SILVA, J. L. F. R.; SILVA, F. B.; AZEVEDO, L. F. S.; MENDES, R. G.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; GONCALVES, M. C.; TAVAREZ, R. R. J.; MENEZES, D.; BASSI-DIBAI, D. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the Hypertension Self-Care Profile (HBP-SCP) for Brazilian population. *International Journal of Cardiovascular Sciences (Online)*, v. 36, p. 1, 2023. DOI: <https://dx.doi.org/10.36660/ijcs.20230075>. Highest Percentile Scopus: 19% | Qualis CAPES: C.

PEREIRA, F. H. F.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; PONTES-SILVA, A.; MARINHO, R. S.; GARCIA-ARAÚJO, A. S.; BORGHI-SILVA, A.; GONÇALVES, M. C.; MIRANDA, R. C. M.; PROTAZIO, J. B.; PINHEIRO, C. A. B.; DIBAI-FILHO, A. V.; BASSI-DIBAI, DANIELA. Regular Physical Exercise Adherence Scale (REPEAS): a new instrument to measure environmental and personal barriers to adherence to regular physical exercise. *BMC PUBLIC HEALTH*, v. 23, p. 1-10, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17438-1>. FI: 3.6 | Highest Percentile Scopus: 81% | Qualis CAPES: A1.

BASSI-DIBAI, D.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; DIBAI FILHO, A. V.; AZEVEDO, L. F. S.; GOULART, C. L.; LUZ, G. C. P.; BURKE, P. R.; GARCIA-ARAUJO, A. S.; BORGHI-SILVA, A. Rehabilitation of individuals with diabetes mellitus: focus on diabetic myopathy. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 1-8, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.869921>. FI: 4.6 | Highest Percentile Scopus: 79% | Qualis CAPES: A3.

VEIGA, T. P.; RÊGO, ADRIANA SOUSA; MONTENEGRO, W. S.; FERREIRA, P. R.; ROCHA, D. S.; FELIPE, I. M.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; MENDES, R. G.; TAVAREZ, R. R. J.; BASSI-DIBAI, D. Braden scale has low reliability in different patients under care in intensive care unit. *Journal of the Brazilian Medical Association*, v. 68, p. 1221-1227, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220249>. FI: 1.7 | Highest Percentile Scopus: 57% | Qualis CAPES: B1.

ALMEIDA, L. V.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; CUTRIM, R. C.; TAVAREZ, R. R. J.; BORGHI-SILVA, A.; PEREIRA, F. H. F.; RÊGO, ADRIANA SOUSA; ROCHA, D. S.; SHIDA-MARINHO, R.; DIBAI-FILHO, ALMIR VIEIRA; BASSI-DIBAI, D. Intra- and Interrater Reliability of Short-Term Measurement of Heart Rate Variability on Rest in Individuals Post-COVID-19. *International Journal of Environmental Research and Public*

Health, v. 19, p. 13587, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192013587>. FI: 4.6 | Highest Percentile Scopus: 92% | Qualis CAPES: A1.

SHIMOYA-BITTENCOURT, W.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; CORREIA, N. C.; COELHO, M. F.; RIBEIRO, M. J. S.; CUTRIM, R. C.; PLETSCHE, A. H. M.; GARCIA, A. C. F.; ARAÚJO, B. N.; BASSI-DIBAI, D. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the heart disease fact questionnaire for the Brazilian population. *Journal of the Brazilian Medical Association*, v. 68, p. 610-615, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20211212>. FI: 1.7 | Highest Percentile Scopus: 57% | Qualis CAPES: B1.

FONSECA, M. A.; MOREIRA, A. K. S.; LIMA, R. B. S.; OLIVEIRA, M. A.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; RÊGO, ADRIANA SOUSA; PENHA, L. R. L. N.; FERREIRA, P. R.; GONCALVES, M. C.; BASSI-DIBAI, D. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and functional capacity in patients with diabetes mellitus type 2: an observational transversal study. *Journal of the Brazilian Medical Association*, v. 67, p. 878-881, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210232>. FI: 1.7 | Highest Percentile Scopus: 57% | Qualis CAPES: B1.

PENHA, L. R. L. N.; GRISOTTO, R. F.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; PENHA, C. R. L. N.; FELIPE, I. M.; RÊGO, ADRIANA SOUSA; CARVALHO, S. T. R. F.; BACELAR, S. N. A.; BASSI-DIBAI, D. Prevalence and severity of acne vulgaris and its impact on quality of life in adolescents. *Research, Society and Development*, v. 10, p. e241101422084, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22084>. Qualis CAPES: C.

1.8 TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS E EVENTOS CIENTÍFICOS

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; DOURADO, I. M.; RICCI, P. A.; BORGHI-SILVA, A. Mapeamento das exacerbações na DPOC: o poder do domínio da frequência na variabilidade da frequência cardíaca em repouso. In: 45º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo – SP, 2025. Suplemento da Revista da SOCESP - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2025. v. 35. p. 1-303.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; DINIZ, M. R. F.; MENDES JUNIOR, A. A.; BORGHI-SILVA, A.; MORIYA, H. T. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em diabéticos tipo II: comparação entre a avaliação manual e uma nova avaliação automática.

Brasil/Português. In: XXIX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, Ribeirão Preto –S SP, 2024. Instituição promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Engenharia Biomédica. IFMBE Proceedings, vol 127, p. 950-958, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-94934-0_98.

MARINHO, R. S. ; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.** ; DOURADO, I. M. ; BASSI-DIBAI, D.; ROSCANI, M. G. ; VALENTI, V. E. ; MENDES, R. G.; BORGHI-SILVA, A. Análise da cinética do consumo de oxigênio durante o teste de degrau de seis minutos em indivíduos saudáveis. In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul, Gramado – RS, 2025.

SERRAO JUNIOR, N. F. ; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.** ; PORTA, A. V. ; CASTRO, A. A. M. ; CATAI, A. M. ; ARENA, R.; RICCI, P. A.; CAMARGO, P. F. ; GARCIA, B. R. O. ; DOURADO, I. M.; MARMORATO, K. T. M. ; BORGHI-SILVA, A. A análise simbólica da variabilidade de frequência cardíaca prediz o desempenho no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com DPOC? In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul, Gramado – RS, 2025.

SHIDA MARINHO, RENAN; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; DOURADO, I. M.; BASSI-DIBAI, D.; ROSCANI, M. G.; VALENTI, V. E.; MENDES, R. G.; BORGHI-SILVA, A. Comparação entre as variáveis da cinética do consumo de oxigênio no teste de degrau de 6 minutos (TD6) e no teste de exercício de carga constante (TECC). In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul, Gramado – RS, 2025.

RICCI, P. A.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; SERRAO JUNIOR, N. F.; CAMARGO, P. F.; GARCIA, B. R. O.; DOURADO, I. M.; ANDRE, L. D.; MARMORATO, K. T. M.; BORGHI-SILVA, A. Impactos precoces da cirurgia bariátrica na composição corporal e no VO₂ submáximo de indivíduos obesos. In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul, Gramado – RS, 2025.

DOURADO, IZADORA MORAES; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; SHIDA MARINHO, RENAN; GOULART, C. L.; CANDIDO, J. A.; RICCI, PAULA ANGÉLICA; CAMARGO, PATRÍCIA FARIA; SERRAO JUNIOR, N. F.; BORGHI-SILVA, AUDREY. Uso do duke activity status index para estratificação de risco na DPOC: investigando pontos de corte ótimos para desfechos funcionais e clínicos. In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul, Gramado – RS, 2025.

SHIDA MARINHO, RENAN; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; DOURADO, IZADORA MORAES; BASSI-DIBAI, DANIELA; ROSCANI, M. G.; VALENTI, V. E.; MENDES, RENATA GONÇALVES; BORGHI-SILVA, AUDREY. Variabilidade da resposta cronotrópica e reserva ventilatória durante o teste de exercício cardiopulmonar máximo em indivíduos aparentemente saudáveis. In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul, Gramado – RS, 2025.

PEREIRA, E. S.; PEREIRA, L. S.; SANTOS, P. M.; FIGUEIREDO, J. K.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; RÊGO, ADRIANA SOUSA ; MENDES JUNIOR, A. A. ; GONDIM, L. A. R. ; SALAZAR, R. M. ; BASSI-DIBAI, D. Impacto da qualidade da assistência na qualidade de vida na insuficiência cardíaca: uma análise correlacional. In: XLIV Congresso Norte Nordeste de Cardiologia e XVII Congresso Maranhense de Cardiologia, São Luís – MA, 2025. Suplemento da Revista da International Journal of Cardiovascular Science – 2025. sup. 7. p. 8.

PEREIRA, L. S.; PEREIRA, E. S.; CORREA, N. C.; FIGUEIREDO, J. K.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; RÊGO, ADRIANA SOUSA; FERREIRA, E. C. P.; GONDIM, L. A. R.; SALAZAR, R. M.; BASSI-DIBAI, D. Impacto da saúde bucal na qualidade de vida de cardiopatas hospitalizados. In: XLIV Congresso Norte Nordeste de Cardiologia e XVII Congresso Maranhense de Cardiologia, São Luís – MA, 2025. Suplemento da Revista da International Journal of Cardiovascular Science – 2025. sup. 7. p. 10.

OLIVEIRA, I. F. F.; CUTRIM, R. C.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; MAIA, M. C.; BASSI-DIBAI, D. Impacto da aplicação de diferentes níveis de correção de artefatos baseados em limiares no processamento de dados de variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com disfunção temporomandibular. In: V Fórum Multidisciplinar de Odontologia do Maranhão, São Luís – MA, 2025.

MAIA, M. C.; BASSI-DIBAI, D.; ROCHA, D. S.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; SANTOS, PATRÍCIA MARTINS. Correlação entre a capacidade funcional e a variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos afetados pela forma leve da COVID-19, 2024. In: 79º Congresso Brasileiro de Cardiologia, Brasília – DF, 2024. Suplemento da Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia – 2025. Vol. 121, n. 9, sup. 1. p. 371.

PONTES-SILVA, A.; LOPES, A. L.; **SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.**; SANTOS, L. M.; MELO, T. S.; NUNES, I.; COSTA-ARAÚJO, G. G.; MACIEL, E. S.; DIBAI-FILHO, ALMIR VIEIRA; VERA, M. A. A. Intensidade e volume dos exercícios em pesquisas sobre distúrbios

músculoesqueléticos: variáveis negligenciadas. In: 1º Congresso Científico Internacional de Educação Física – 1º CCIEF: Evidências para a Prática Profissional em Exercício Físico Pós-Pandemia da COVID-19, Palmas – TO, 2022.

1.9 CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO

DIBAI D. B.; **SANTOS-DE-ARAÚJO A. D.** Avaliação funcional do paciente renal crônico e sua reabilitação. In: Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins JA, Nascimento LL, Mendes LPS, organizadores. PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 11. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2025. p. 9–35. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 2).

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; DINIZ, M. R. F. D.; MENDES JUNIOR, A. A.; BORGHI-SILVA, A.; MORIYA, H. T.; LIMA, F. F. Analysis of Heart Rate Variability in Type II Diabetics: Comparison of Manual and a Novel Automatic Assessment. IFMBE Proceedings. 3ed.: Springer Nature Switzerland, 2025, v. , p. 950-958.

1.10 ORIENTAÇÕES/COORIENTAÇÕES

Trabalho de Conclusão de Curso: Bárbara Rocha de Oliveira Garcia. Orientador: Dra. Kamilla Tays Marrara Marmorato. **Coorientador: Aldair Darlan Santos-de-Araújo.** Efeito agudo de um teste funcional de capacidade submáxima na função endotelial em pacientes pós-COVID: um estudo transversal observacional. Bolsista Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Processo 24/22713-3.

1.11 PARTICIPAÇÃO EM PROJETOS DE PESQUISA

Título: Vape zero Maranhão: avaliação integrada de riscos cardiovasculares, respiratórios e bucais em usuários de cigarros eletrônicos.

Fonte: Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA)

Processo: APP-02403/25.

Pesquisadora responsável: Dra. Daniela Bassi-Dibai.

Pesquisador/Executor: Aldair Darlan Santos-de-Araújo

Período: 08/04/2023 – 08/04/2024.

Verba direta: R\$ 171.600,00.

Título: Predição da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2.

Fonte: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Processo: 402329/2023-6.

Pesquisadora responsável: Dra. Daniela Bassi-Dibai.

Pesquisador associado: Aldair Darlan Santos-de-Araújo

Período: 23/11/2023 – 23/11/2026 (em andamento).

Verba direta: R\$59.200,00.

Título: Impacto da aplicação de diferentes níveis de correção de artefatos baseada em limiar no processamento de dados de variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2.

Fonte: Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA)

Processo: BEPP-02544/23.

Pesquisadora responsável: Dra. Daniela Bassi-Dibai.

Colaborador: Aldair Darlan Santos-de-Araújo

Período: 08/04/2023 – 08/04/2024.

Verba direta: R\$2.000,00 (mensais).

1.12 PRÊMIOS

2025 – Top Ten Obesity Surgery articles of interest for the September issue, Obesity Surgery Journal.

2025 – 1º lugar - melhor pôster. Fisioterapia, SOCERGS 2025. Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul.

2025 – 2º lugar - Prêmio UNICEP - Mário Tolentino, Centro Universitário Central Paulista. 25º Congresso de Iniciação Científica do UNICEP.

2022 – Melhor trabalho do I Congresso Científico Internacional de Educação Física (I CCIEF), Universidade Federal do Tocantins.

1.13 LINK DO CURRÍCULO LATTES DO ALUNO E SEU ORCID

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7556545178979855>.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6436-9059>.

1.14 DESCRIÇÃO DA DISSERTAÇÃO OU TESE PARA O PÚBLICO LEIGO

Esta tese investigou os efeitos da COVID-19 sobre o funcionamento do coração e a capacidade física. Inicialmente, avaliou-se se as medidas da variação dos batimentos cardíacos (feitas por um relógio de pulso que capta esses sinais) seriam confiáveis quando avaliadas por diferentes avaliadores, em pacientes que foram internados no hospital devido à COVID-19. Em seguida, foram investigados os impactos da doença no coração e no desempenho funcional em um teste de caminhada feito em um corredor, após a infecção leve da doença.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 Aspectos epidemiológicos, diagnósticos e fisiopatológicos

Descrita como um problema de saúde pública emergente em escala mundial e definida como uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) impôs à sociedade contemporânea um dos momentos mais dramáticos vivenciados nas últimas duas décadas, adicionada à ocorrência de diversas epidemias virais, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) em 2002 e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012 (Ganesh *et al.*, 2021). Pertencente à espécie β de coronavírus, o SARS-CoV-2, nome cientificamente designado, possui alta transmissibilidade, principalmente através de gotículas respiratórias, aerossóis e objetos contaminados (Gorbalenya *et al.*, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020).

Atualmente, somam-se cerca de 750 milhões de infectados e mais de 7 milhões de mortes distribuídos por todo o planeta (World Health Organization, 2026). No Brasil, contam-se mais de 37 milhões de infectados e mais de 700 mil vítimas dizimadas decorrentes da infecção, destacando o país em cenário internacional em número de casos confirmados e óbitos (World Health Organization, 2026).

Morfologicamente, o vírus é caracterizado como sendo uma partícula esférica e pleomórfica, com aparência de coroa devido à presença de glicoproteínas na superfície de membrana; envelopado, contendo RNA genômico de fita simples (Mousavizadeh; Ghasemi, 2021). Patologicamente, *a priori*, o SARS-CoV-2 tem como alvo as células epiteliais nasais, brônquicas e pneumócitos, e seu mecanismo de patogenicidade é desencadeado por intermédio da ligação entre proteína viral estrutural *spike*, localizada na superfície de membrana do vírus, e o receptor de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), localizado na membrana de células hospedeiras (Wiersinga *et al.*, 2020; Zhu; Sharma; Chang, 2023). Por sua vez, o receptor ECA2 é uma enzima cuja a expressão é encontrada no parênquima pulmonar e diversos tecidos extrapulmonares, tais como aqueles que compõem o coração, rim, endotélio vascular, intestino e cérebro (Hamming *et al.*, 2004).

Dentre seus efeitos fisiológicos, além de atuar com ação vasodilatadora no mecanismo de regulação da pressão arterial, modulando o equilíbrio entre vasoconstritores e vasodilatadores, pode-se destacar, ainda, seu papel determinante na função cardíaca (Bayraktutan, 2025; Nádasy *et al.*, 2024), vascular (Bayraktutan, 2025), renal (Afonso *et al.*, 2024; Chen, C. E. *et al.*, 2025) e nervosa (Li, J. *et al.*, 2024; Li, S. *et al.*, 2025). Embora o sistema respiratório seja o primeiro a ser afetado devido à vulnerabilidade do órgão frente à vasta área de sua superfície e à alta susceptibilidade à inalação de microrganismos, o aumento

expressivo de receptores ECA2 em células epiteliais alveolares do pulmão permite que essas células sirvam de reservatório para meio de cultura viral (Chee *et al.*, 2023; Shafqat *et al.*, 2022). Ademais, complicações decorrentes por esse microrganismo podem ser refletidas na função prejudicada do sistema cardiovascular, pulmonar, nervoso, musculoesquelético e gastrointestinal, podendo associar a sintomatologia apresentada na infecção à distribuição do receptor de ECA2 nos tecidos desses sistemas (**Figura 1**) (Chee *et al.*, 2023; Rabaan *et al.*, 2023).

Figura 1. Ilustração da sintomatologia aguda associada à COVID-19 em seus respectivos sistemas.

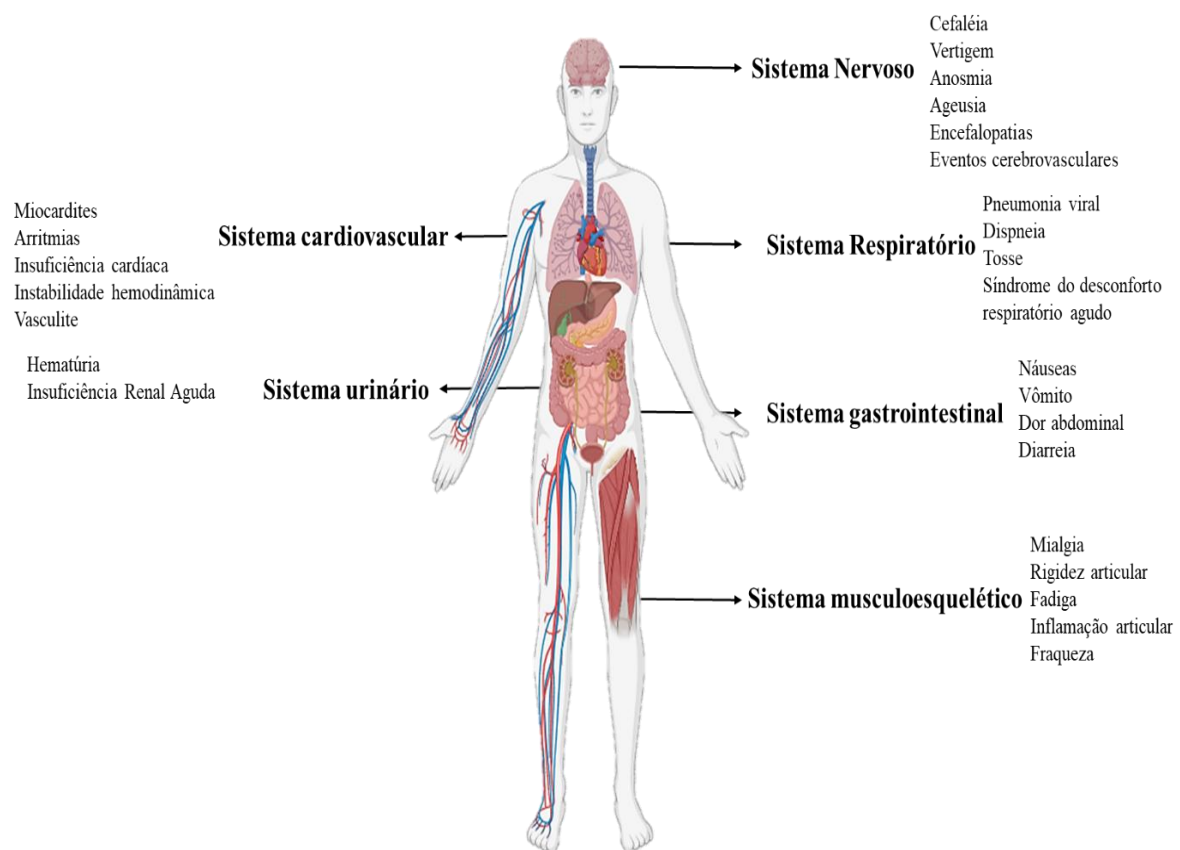


Ilustração criada com base na evidência publicada por (Silva. *et al.*, 2021)
 Fonte: elaborado pelo autor utilizando a ferramenta [BioRender](#) (2026).

É importante destacar que a categorização da severidade da patologia passou por inúmeras modificações desde a sua descoberta, e tais inconsistências ainda permeiam a prática clínica na atualidade, em grande parte devido à ausência de uma diretriz universalmente aceita (Bartoszewicz *et al.*, 2024; Cascella *et al.*, 2023; Feng *et al.*, 2020; Garry *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2023; Zayed; Abbas; Lutfy, 2022). No início da pandemia, a classificação da gravidade da COVID-19 estava fortemente ancorada em critérios clínicos agudos, como a necessidade de

hospitalização, suporte ventilatório e presença de insuficiência respiratória, refletindo o cenário emergencial imposto pelos casos mais graves (Berlin; Gulick; Martinez, 2020; Cascella *et al.*, 2023). Com o avanço do conhecimento, tornou-se evidente que essa abordagem era limitada, uma vez que a ampla variabilidade da apresentação clínica, incluindo indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves, dificultava o reconhecimento do real impacto da doença (Gandhi; Lynch; del Rio, 2020; Massachusetts *et al.*, 2020; Velavan; Meyer, 2020). Atualmente, reconhece-se que manifestações sistêmicas e persistentes podem ocorrer independentemente da gravidade inicial, o que torna o diagnóstico e a estratificação de severidade mais complexos, exigindo uma avaliação que vá além dos critérios tradicionais e considere manifestações clínicas que não eram contempladas nas classificações iniciais (Guérin *et al.*, 2022).

O diagnóstico da COVID-19 se baseia na combinação de critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, sendo confirmado principalmente por testes de detecção do SARS-CoV-2, como a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), e os testes de antígeno, amplamente utilizados pela rapidez e aplicabilidade em diferentes contextos (Hanson *et al.*, 2024; Pascarella *et al.*, 2020). De maneira resumida, uma vez infectado, as manifestações clínicas iniciais da COVID-19 são heterogêneas e variam desde quadros assintomáticos até sinais e sintomas leves a graves, como febre, tosse seca, fadiga, mialgia, cefaleia, dor de garganta, congestão nasal, dispneia leve, além de alterações do olfato e paladar, sintomas gastrointestinais, padrões de imagem radiológicas em vidro fosco e síndrome do desconforto respiratório agudo (Baj *et al.*, 2020; Hanson *et al.*, 2024; Luo *et al.*, 2022).

Inicialmente, a infecção do trato respiratório acaba por desencadear uma resposta imune com o recrutamento de células de defesa, tais como monócitos, linfócitos T e neutrófilos, que por sua vez irão manifestar uma hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-12 (IL-12) e fator de necrose tumoral (TNF- α), causando uma resposta inflamatória local e sistêmica e induzindo a lesão e a morte celular (piroptose), sendo compreendida como parte do ciclo de replicação do vírus, levando à piora do prognóstico (Jiang *et al.*, 2022; Silva, M. J. A. *et al.*, 2023). Contudo, a infiltração desenfreada de células inflamatórias pode contribuir para o mecanismo lesivo pulmonar que inclui descamação das células alveolares, formação de membrana hialina e edema pulmonar, limitando a eficiência da troca gasosa, causando baixos níveis de oxigênio arterial e, consequentemente, dificuldade respiratória (Polak *et al.*, 2020).

O resultado dessa cascata de eventos patológicos culmina, sobretudo, em hipoxemia, causada principalmente pela incompatibilidade da relação ventilação/perfusão (V/Q), resultada da persistência do fluxo sanguíneo arterial pulmonar para alvéolos não ventilados. O aumento

progressivo de edema pulmonar potencializa o processo de colapso alveolar, resultando em aumento progressivo da fração de *shunt*, maior déficit de oxigenação e consequentemente o surgimento clínico da sensação de dispneia e sinal de taquipneia induzida pela doença, sobretudo nos casos com maior severidade (Dhont *et al.*, 2020).

Inicialmente, as primeiras evidências tinham como enfoque os casos mais graves e, por mais previsível que pareça afirmar que indivíduos com comorbidades associadas e idade avançada apresentem maior risco de experimentar formas mais severas da patologia, com necessidade de hospitalização, os novos estudos foram gradualmente ampliados para incluir também os casos leves sintomáticos e assintomáticos e chamar atenção para as particularidades clínicas dessa forma de manifestação da doença (Back *et al.*, 2022; Berlin; Gulick; Martinez, 2020; Bonfim *et al.*, 2025; Garg *et al.*, 2021; Manukyan *et al.*, 2022; Santos-de-Araújo; Bassi-Dibai; *et al.*, 2024).

Com o avanço das investigações, tornou-se evidente que mesmo indivíduos que não necessitaram de internação hospitalar ou que apresentaram quadros clínicos leves podem evoluir com alterações persistentes em diferentes sistemas orgânicos, incluindo o cardiovascular, respiratório e nervoso, repercutindo negativamente sobre desfechos importantes (Back *et al.*, 2022; Berlin; Gulick; Martinez, 2020; Bonfim *et al.*, 2025; Garg *et al.*, 2021; Manukyan *et al.*, 2022; Santos-de-Araújo; Bassi-Dibai; *et al.*, 2024). A saber, a função pulmonar, que na fase aguda da COVID-19 leve tende a permanecer inalterada ou apresentar alterações discretas, frequentemente restritas e associadas a sintomas como tosse, dispneia leve e redução transitória da tolerância ao esforço, pode, em uma parcela dos indivíduos, evoluir para comprometimentos persistentes no período crônico (Iversen *et al.*, 2024; Mistry *et al.*, 2023).

Nessa fase, mesmo na ausência de alterações estruturais evidentes em exames de imagem convencionais, podem ser visualizadas reduções sutis da capacidade pulmonar, distúrbios ventilatórios leves e manutenção de sintomas respiratórios, como dispneia aos esforços e fadiga, sugerindo mecanismos fisiopatológicos distintos daqueles observados no período agudo, possivelmente relacionados à inflamação residual, à disfunção endotelial e alterações no controle ventilatório (Carvalho *et al.*, 2025; Iversen *et al.*, 2024; Mistry *et al.*, 2023).

No sistema musculoesquelético, a fase aguda da COVID-19 leve caracteriza-se por ativação da resposta inflamatória sistêmica, com liberação de citocinas pró-inflamatórias capazes de interferir diretamente no metabolismo muscular, promovendo aumento da proteólise, redução da síntese proteica e alterações na excitabilidade neuromuscular, o que se

manifesta clinicamente como mialgia e fadiga precoce (Santos *et al.*, 2022). Adicionalmente, a persistência de um estado inflamatório na fase crônica pode contribuir para disfunção mitocondrial, redução da eficiência oxidativa e maior dependência do metabolismo glicolítico, favorecendo intolerância ao exercício e diminuição da resistência muscular (Silva, *et al.*, 2022). De forma complementar, alterações na microcirculação e na função endotelial podem comprometer a perfusão e a oferta de oxigênio ao músculo esquelético, enquanto possíveis disfunções no controle neuromotor podem agravar a percepção de fadiga e a redução do desempenho funcional, mesmo em indivíduos que não necessitaram de hospitalização (Charfeddine *et al.*, 2021).

O sistema cardiovascular não passa despercebido pelo vírus (Silva, *et al.*, 2021). Agudamente, a interação do SARS-CoV-2 com o receptor ECA2, amplamente expresso no endotélio vascular, pode desencadear disfunção endotelial precoce, caracterizada por redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, aumento do estresse oxidativo e ativação de vias pró-inflamatórias e pró-trombóticas, ainda que com manifestações clínicas leves (Heubel *et al.*, 2022; Lui; Ma; Dimmeler, 2024; Oliveira *et al.*, 2021; Xu; Ilyas; Weng, 2023).

Paralelamente, a resposta inflamatória sistêmica e sua interferência na ativação do sistema nervoso autônomo podem promover desequilíbrio entre os ramos simpático e parassimpático, com repercussões iniciais sobre o controle hemodinâmico. Mesmo após a resolução da infecção leve, a persistência de inflamação de baixo grau e de alterações endoteliais pode comprometer a vasorreatividade e a microcirculação, favorecendo aumento da rigidez arterial, prejuízo da perfusão tecidual e desenvolvimento de disautonomia. Esses mecanismos, isolados ou combinados, podem contribuir para redução da capacidade funcional, intolerância ao exercício e maior suscetibilidade a eventos cardiovasculares clínicos e subclínicos, reforçando que mesmo quadros leves de COVID-19 podem exercer impactos duradouros sobre a homeostase cardiovascular.

2.2 Aspectos da modulação autonômica cardíaca

A capacidade de invasão direta do SARS-CoV-2 no sistema nervoso decorre do seu neurotropismo, ou seja, da afinidade do vírus por células neurais e estruturas associadas (Bauer *et al.*, 2022; Lopes *et al.*, 2025; Veleri, 2022). Essa interação pode ocorrer por meio de receptores ECA2 presentes em neurônios e células gliais, bem como ao longo de vias neuronais, como o nervo olfatório, permitindo a entrada do vírus no sistema nervoso central (Bauer *et al.*, 2022; Lopes *et al.*, 2025; Veleri, 2022). Além disso, a infecção provoca respostas inflamatórias que podem comprometer a integridade das barreiras hematoencefálicas e favorecer o acúmulo

de danos neuronais (Chen, Y. *et al.*, 2022).

Do ponto de vista interpretativo, a compreensão de como esses mecanismos são desencadeados e seu impacto nos sistemas nervoso é fundamental para explicar a heterogeneidade das manifestações neurológicas observadas, que variam desde sintomas leves, como cefaleia e perda de olfato, até condições graves, como encefalopatia, acidente vascular encefálico e disautonomia (Carmona-Torre *et al.*, 2022; Collantes *et al.*, 2020; Ousseiran; Fares; Chamoun, 2021). Adicionalmente, tais achados evidenciam a importância de monitoramento neurológico precoce em pacientes com COVID-19, bem como a necessidade de estudos que avaliem os impactos a longo prazo sobre a integridade do sistema nervoso autônomo.

Desta feita, a modulação autonômica cardíaca é um importante desfecho com capacidade de refletir alterações fisiológicas desse sistema quer seja em repouso ou situações de estresse (Catai *et al.*, 2020; Guzzetti *et al.*, 2005; Porta *et al.*, 2007; Sassi *et al.*, 2015; Shaffer; Ginsberg, 2017). Inúmeros métodos estão disponíveis na literatura científica sensíveis à detecção de variações nos padrões de ativação simpática e parassimpática que capturam a complexidade do comportamento cardíaco (Berntson *et al.*, 1997; Catai *et al.*, 2020; ECKBERG *et al.*, 1988; Guzzetti *et al.*, 2005; Porta *et al.*, 2007; Sassi *et al.*, 2015; Shaffer; Ginsberg, 2017).

Dentre os métodos disponíveis capazes de avaliar esse desfecho, a VFC emergiu devido à necessidade de ferramentas não invasivas, sensíveis e reprodutíveis para monitorar o equilíbrio autonômico, permitindo quantificar de forma objetiva a interação entre os sistemas simpático e parassimpático, fornecendo informações sobre a capacidade de adaptação do organismo a diferentes condições fisiológicas (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology., 1996; Vanderlei *et al.*, 2009). Além disso, sua aplicabilidade em repouso ou durante estresse cardiovascular a torna um marcador valioso no cenário clínico e científico, contribuindo para a compreensão do risco cardiovascular, prognóstico e eficácia de intervenções terapêuticas (Tiwari *et al.*, 2021).

Para tanto, é importante salientar que o *modus operandi* do sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático) depende do estímulo recebido, modulando respostas fisiológicas específicas para manter a homeostase do organismo (Gibbons, 2019; Roche *et al.*, 2024). Basicamente, o que se espera de um indivíduo saudável é que o ramo simpático seja ativado em situações de estresse e aumento de demanda metabólica, promovendo aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição e liberação de catecolaminas, enquanto o ramo parassimpático deve estar ativado em condições de repouso, operando de maneira oposta ao sistema simpático. A interação dinâmica entre esses dois ramos permite ajustes finos na função cardiovascular sendo

essencial para a adaptação a diferentes condições (Gibbons, 2019; Roche *et al.*, 2024).

Todavia, como todo método de coleta e análise, a VFC apresenta limitações que devem ser consideradas desde o momento da coleta à interpretação dos resultados uma vez que uma gama de fatores biológicos (idade, sexo, composição corporal, ciclo circadiano), comportamentais (hábitos de vida, qualidade do sono, consumo de álcool e tabaco), clínicos (comorbidades associadas), operacionais e metodológicos (tipo de equipamento, duração da coleta, condições ambientais, padronização dos procedimentos, formas de análises e condições do registro), podem influenciar os parâmetros medidos e exigem interpretação cuidadosa dos resultados (Catai *et al.*, 2020; Cutrim *et al.*, 2024; Ribeiro *et al.*, 2018; Santos-de-Araújo *et al.*, 2024).

Considerando que a coleta do sinal biológico para posterior processamento e análise em um ambiente hospitalar por si só apresenta desafios significativos, como interferências de equipamentos médicos, variações posturais, medicações em uso e alterações fisiológicas agudas próprias da COVID-19, e apesar desses desafios, a VFC tem se mostrado uma ferramenta sensível para monitorar alterações autonômicas em pacientes hospitalizados cabendo ao avaliador adotar protocolos rigorosos de coleta, padronização postural e registro de condições clínicas e farmacológicas (Castello-Simões *et al.*, 2021; Damoun *et al.*, 2024; Johnston *et al.*, 2019; Kabbach *et al.*, 2017; Khodadadi *et al.*, 2021; Sammito; Thielmann; Böckelmann, 2024).

Uma vez garantido o controle de variáveis associadas à coleta, um outro desafio a ser encarado é a análise do sinal (Catai *et al.*, 2020; Ribeiro *et al.*, 2018; Shaffer; Ginsberg, 2017; Vanderlei *et al.*, 2009). A análise da VFC é avaliador-dependente, ou seja, a seleção do segmento de maior estacionariedade do sinal, o tempo de escolha da análise, a identificação de artefatos e o método de escolha de sua remoção, além dos parâmetros a serem extraídos, dependem sobretudo da experiência e do julgamento do avaliador (Catai *et al.*, 2020). Dessa forma, uma maneira de minimizar tal viés se dá realizando estudos de caráter de confiabilidade da medida, permitindo verificar se os resultados obtidos são consistentes quando diferentes avaliadores realizam a medição ou quando o mesmo avaliador repete o procedimento em momentos distintos, assegurando dessa maneira que as variações observadas sejam de fato reflexo das alterações fisiológicas do indivíduo, e não decorrentes de inconsistências na análise ou interpretação dos dados (Almeida *et al.*, 2022; Bassi *et al.*, 2018; Santos-de-Araújo *et al.*, 2023).

Apesar da quantidade elementar de investigações que abordam a VFC como desfecho na avaliação da COVID-19, os resultados são inconclusivos e estão atrelados à heterogeneidade dos protocolos de avaliação, à diversidade das manifestações clínicas da doença, às formas de

análise e à fase de infecção em que os indivíduos foram avaliados (Asarcikli *et al.*, 2022; da Silva, A. L. G. *et al.*, 2023; Gutiérrez *et al.*, 2022; Haischer *et al.*, 2024; Karakayalı *et al.*, 2023; Menezes Junior *et al.*, 2023; Shah *et al.*, 2022; Stute *et al.*, 2021). Curiosamente, alguns dos resultados atualmente disponíveis apontam para uma maior modulação parassimpática (Asarcikli *et al.*, 2022; Haischer *et al.*, 2024; Karakayalı *et al.*, 2023; Menezes Junior *et al.*, 2023) enquanto que outros defendem a hipótese de que esses indivíduos são acometidos pela expressão mais pronunciada da modulação simpática (da Silva, A. L. G. *et al.*, 2023; Shah *et al.*, 2022; Stute *et al.*, 2021).

2.3 Aspectos da capacidade funcional

A capacidade funcional representa um constructo central na avaliação do estado de saúde, refletindo a integração entre os sistemas cardiovascular, respiratório e neuromuscular durante a realização de atividades da vida diária e esforços submáximos (**Figura 2**) (Agarwala; Salzman, 2019; Crapo *et al.*, 2002). Em contextos de doenças infecciosas, mesmo quando o curso clínico é classificado como leve, alterações sutis nesses sistemas podem comprometer o desempenho funcional, precedendo ou coexistindo com sintomas persistentes (AlBahrani *et al.*, 2025; Tache-Codreanu *et al.*, 2024).

Figura 2. Ilustração do acoplamento cardiorrespiratório e muscular no ato de caminhar.

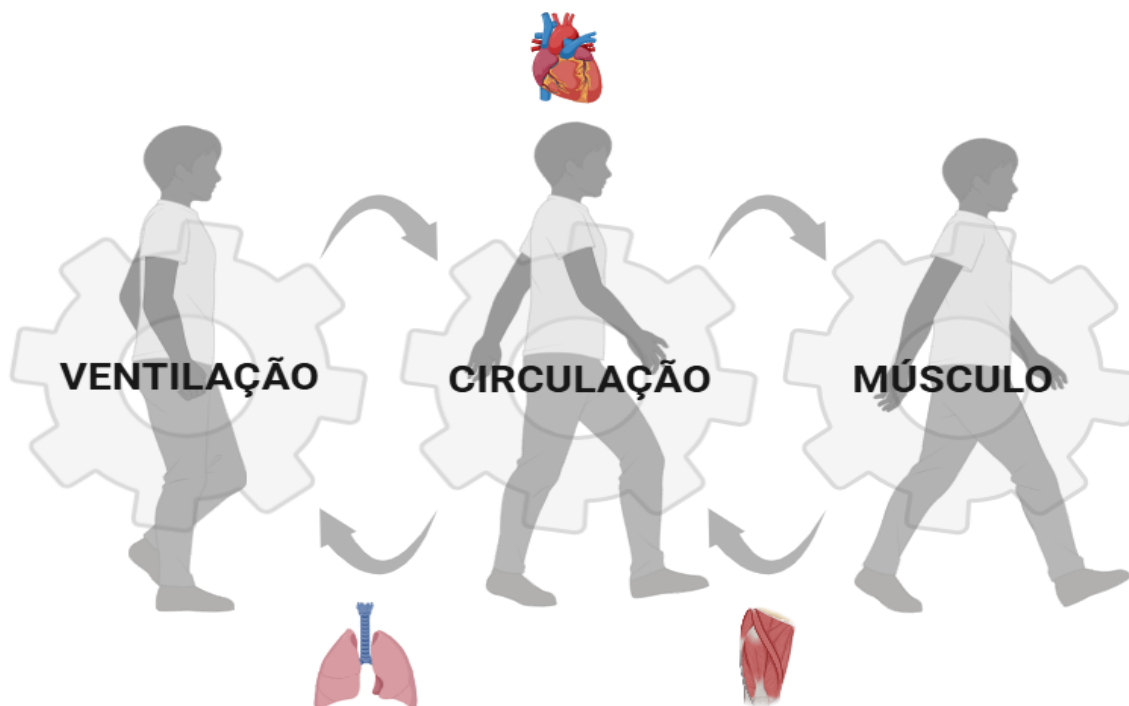


Ilustração criada com base nas engrenagens propostas por (Wasserman, 1999).

Fonte: elaborado pelo autor utilizando a ferramenta [BioRender](#) (2026).

No contexto da COVID-19, a avaliação da capacidade funcional adquire especial relevância, uma vez que a resolução dos sintomas respiratórios agudos não necessariamente implica plena recuperação do desempenho físico (Davis *et al.*, 2023). Mesmo em indivíduos com apresentações clínicas leves, têm sido descritas alterações na tolerância ao esforço que podem persistir além da fase aguda da infecção (Back *et al.*, 2022; Goulart *et al.*, 2025). Esse comprometimento parece estar associado a alterações na integração dos sistemas respiratório e cardiovascular, sem necessariamente envolver danos estruturais, mas não se limita a esses determinantes, sugerindo a participação de mecanismos multifatoriais que contribuem para a eficiência comprometida da resposta ao exercício (Gomes-Neto *et al.*, 2024; Vonbank *et al.*, 2021).

Dito isso, uma avaliação integrada desse desfecho permite não apenas caracterizar o desempenho físico, estratificar grupos de risco, refletir sobre a saúde cardiovascular, otimizar a prescrição terapêutica, mas também inferir na eficiência dos mecanismos fisiológicos envolvidos na resposta ao exercício, incluindo o acoplamento entre ventilação, perfusão e metabolismo muscular (Gomes-Neto *et al.*, 2024; Vonbank *et al.*, 2021).

Dentre as ferramentas disponíveis para a avaliação do esforço submáximo, o TC6 destaca-se por sua simplicidade, baixo custo e elevada aplicabilidade clínica, sendo amplamente utilizado para estimar a capacidade funcional em diferentes populações (Coulshed; Coulshed; Pathan, 2023; Crapo *et al.*, 2002; Mänttari *et al.*, 2018). Do ponto de vista fisiológico, esse teste se caracteriza por provocar um esforço de intensidade predominantemente submáxima, sustentado ao longo do tempo, no qual o equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio é continuamente ajustado, embora sua natureza submáxima tenha sido alvo de questionamento em pacientes com doença pulmonar intersticial (Holland *et al.*, 2014).

Seu valor prognóstico vem sendo explorado desde o desenvolvimento da ferramenta, especialmente em populações com doenças cardiorrespiratórias, sendo capaz de prever desfechos clínicos desfavoráveis, como hospitalizações, exacerbações e mortalidade (Ioannou *et al.*, 2024; Rostagno *et al.*, 2003; Sohn *et al.*, 2025; Spruit *et al.*, 2012). Estudos demonstram que a performance no TC6 se correlaciona com indicadores de morbimortalidade: em pacientes com DPOC, uma distância percorrida de 334m está associada a maior risco de mortalidade enquanto que 357m representa um ponto de corte para risco de hospitalização relacionada à exacerbação (Spruit *et al.*, 2012); na insuficiência cardíaca leve a moderada, valores abaixo de 300 m indicam pior prognóstico funcional e maior incidência de eventos adversos (Rostagno *et al.*, 2003).

Diferentemente de testes incrementais máximos, seu desempenho é influenciado pela

capacidade de manter respostas hemodinâmicas e ventilatórias estáveis e pela percepção de sintomas, como dispneia e fadiga muscular, tornando-o particularmente sensível à presença de limitações funcionais frequentemente não detectadas por avaliações em repouso, mas que se manifestam durante atividades funcionais prolongadas (Crapo *et al.*, 2002).

O impacto da COVID-19 no desfecho de capacidade funcional ainda permeia por vias elementares, sobretudo em razão do tempo de descoberta da patologia, da natureza multissistêmica da doença e de suas repercussões persistentes mesmo após a resolução da fase aguda (Durstensfeld *et al.*, 2022). Embora indivíduos acometidos por formas leves da infecção, em geral, não apresentem comprometimentos estruturais significativos nos sistemas cardiovascular e respiratório, evidências crescentes indicam que alterações funcionais sutis podem emergir e persistir no período pós-agudo, manifestando-se como redução da tolerância ao esforço, fadiga precoce e limitação funcional autorreferida (Back *et al.*, 2022).

Para além de saber qual severidade da doença apresentam piores prejuízos funcionais avaliados pelo TC6, é necessário compreender quais são os fatores de riscos associados e em qual magnitude cada um deles contribuem para o comprometimento funcional observado. Essa compreensão permite não apenas identificar indivíduos em maior risco de limitação, mas também orientar intervenções clínicas mais precisas e direcionadas, priorizando estratégias de prevenção e reabilitação que possam mitigar os efeitos da doença sobre a capacidade funcional. Além disso, a análise da magnitude da contribuição de cada fator de risco fornece subsídios para a construção de modelos preditivos e para o planejamento de cuidados individualizados, favorecendo desfechos mais favoráveis a curto e longo prazo.

2.4 PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o embasamento teórico previamente apresentado e as lacunas científicas relacionadas ao comportamento da modulação autonômica cardíaca, bem como ao desempenho funcional em indivíduos acometidos pela COVID-19, foram delineadas as seguintes perguntas:

- 1) A análise da VFC em repouso apresenta confiabilidade inter e intraexaminador em pacientes hospitalizados com COVID-19?
- 2) Indivíduos com histórico de COVID-19 leve, estratificados de acordo com diferentes períodos desde o diagnóstico da infecção, apresentam alterações na modulação autonômica cardíaca, avaliadas pela VFC, quando comparados a um grupo controle aparentemente saudável?
- 3) Indivíduos com COVID-19 leve, estratificados conforme a cronicidade da doença,

apresentam prejuízos na capacidade funcional? Ademais, o tempo transcorrido desde a infecção constitui um fator determinante para esse desfecho?

3. REFERÊNCIAS

- AFONSO, L. G.; SILVA-AGUIAR, R. P.; TEIXEIRA, D. E.; ALVES, S. A. S.; SCHMAIER, A. H.; PINHEIRO, A. A. S.; PERUCHETTI, D. B.; CARUSO-NEVES, C. The angiotensin II/type 1 angiotensin II receptor pathway is implicated in the dysfunction of albumin endocytosis in renal proximal tubule epithelial cells induced by high glucose levels. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, vol. 1868, no. 10, 1 Oct. 2024. DOI: 10.1016/j.bbagen.2024.130684. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39084330/>. Accessed: 8 Jan. 2026.
- AGARWALA, P.; SALZMAN, S. H. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. **Chest**, vol. 157, no. 3, p. 603, 1 Mar. 2019. DOI: 10.1016/J.CHEST.2019.10.014. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7609960/>. Accessed: 12 Dec. 2024.
- ALBAHRANI, S.; ALBARRAK, A.; ALQAHTANI, J. S.; ALGUBAISI, N.; ALKURDI, H.; ALBURAIKI, D.; ALGHAMDI, A.; ALOTHAIQY, M.; FAQIHI, O.; ALMERSHAD, M. M.; HAKAMI, F. H.; ALABBADI, A.; HAKAMI, M. H.; ALMAIMOUNI, A.; ARULANANTHAM, Z. J.; AL-TAWFIQ, J. A. Assessing post-COVID-19 functional recovery in healthcare workers: Insights from the 6-minute walking test and DLCO analysis. **Journal of Infection and Public Health**, vol. 18, no. 3, p. 102664, 1 Mar. 2025. DOI: 10.1016/J.JIPH.2025.102664. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034125000139>. Accessed: 9 Jan. 2026.
- ALMEIDA, L. V. de; SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; CUTRIM, R. C.; TAVAREZ, R. R. de J.; BORGHI-SILVA, A.; PEREIRA, F. H. F.; PONTES-SILVA, A.; RÊGO, A. S.; ROCHA, D. S.; MARINHO, R. S.; DIBAI-FILHO, A. V.; BASSI-DIBAI, D. Intra- and Interrater Reliability of Short-Term Measurement of Heart Rate Variability on Rest in Individuals Post-COVID-19. **International journal of environmental research and public health**, vol. 19, no. 20, 1 Oct. 2022. DOI: 10.3390/IJERPH192013587. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36294172/>. Accessed: 21 Jul. 2023.
- ASARCIKLI, L. D.; HAYIROGLU, M. İ.; OSKEN, A.; KESKIN, K.; KOLAK, Z.; AKSU, T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology**, vol. 63, no. 3, p. 715, 1 Apr. 2022. DOI: 10.1007/S10840-022-01138-8. Available at: <https://pmc/articles/PMC8806134/>. Accessed: 1 Mar. 2024.
- BACK, G. D.; OLIVEIRA, M. R.; CAMARGO, P. F.; GOULART, C. L.; OLIVEIRA, C. R.; WENDE, K. W.; JUNIOR, J. C. B.; ARBEX, R. F.; CARUSO, F. R.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Mild-to-moderate COVID-19 impact on the cardiorespiratory fitness in young and middle-aged populations. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, vol. 55, p. e12118, 2022. DOI: 10.1590/1414-431X2022E12118. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9296123/>. Accessed: 14 Mar. 2025.
- BAJ, J.; KARAKUŁA-JUCHNOWICZ, H.; TERESIŃSKI, G.; BUSZEWICZ, G.; CIESIELKA, M.; SITARZ, R.; FORMA, A.; KARAKUŁA, K.; FLIEGER, W.; PORTINCASA, P.; MACIEJEWSKI, R. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. **Journal of Clinical Medicine**, vol. 9, no. 6, p. 1753, 1 Jun. 2020. DOI: 10.3390/JCM9061753. Available at:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7356953/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

BARTOSZEWICZ, K.; BARTOSZEWICZ, M.; STRÓZ, S.; STASIAK-BARMUTA, A.; KOSIOREK, P. Predictors of the severity of the course of COVID-19: demographic factors, clinical signs and laboratory markers. **Journal of medical microbiology**, vol. 73, no. 10, 2024. DOI: 10.1099/JMM.0.001911. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39385744/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

BASSI, D.; SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; CAMARGO, P. F.; DIBAI-FILHO, A. V.; DA FONSECA, M. A.; MENDES, R. G.; BORGHI-SILVA, A. Inter and Intra-Rater Reliability of Short-Term Measurement of Heart Rate Variability on Rest in Diabetic Type 2 Patients. **Journal of Medical Systems**, vol. 42, no. 12, Dec. 2018. <https://doi.org/10.1007/S10916-018-1101-8>.

BAUER, L.; LAKSONO, B. M.; DE VRIJ, F. M. S.; KUSHNER, S. A.; HARSCHNITZ, O.; VAN RIEL, D. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. **Trends in Neurosciences**, vol. 45, no. 5, p. 358, 1 May 2022. DOI: 10.1016/J.TINS.2022.02.006. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8890977/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

BAYRAKTUTAN, U. Angiotensin II and Cardiovascular Disease: Balancing Pathogenic and Protective Pathways. **Current Issues in Molecular Biology**, vol. 47, no. 7, p. 501, 1 Jul. 2025. DOI: 10.3390/CIMB47070501. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12293584/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

BERLIN, D. A.; GULICK, R. M.; MARTINEZ, F. J. Severe Covid-19. **The New England journal of medicine**, vol. 383, no. 25, pp. 2451–2460, 17 Dec. 2020. DOI: 10.1056/NEJMCP2009575. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412710/>. Accessed: 6 Jan. 2024.

BERNTSON, G. G.; THOMAS BIGGER, J.; ECKBERG, D. L.; GROSSMAN, P.; KAUFMANN, P. G.; MALIK, M.; NAGARAJA, H. N.; PORGES, S. W.; SAUL, J. P.; STONE, P. H.; VAN DER MOLEN, M. W. Heart rate variability: Origins methods, and interpretive caveats. **Psychophysiology**, vol. 34, no. 6, pp. 623–648, 1 Nov. 1997. DOI: 10.1111/J.1469-8986.1997.TB02140.X;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:14698986;WGROU:STRING :PUBLICATION. Available at: [/doi/pdf/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x](https://doi/pdf/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x). Accessed: 1 May 2025.

BONFIM, L. P. F.; OLIVEIRA, C. R. A.; CORREA, T. R.; KOPITKE, L.; TEIXEIRA, A. L.; MARCOLINO, M. S. Persistent cognitive symptoms in mild COVID-19 infection: a retrospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, vol. 25, no. 1, p. 555, 1 Dec. 2025. DOI: 10.1186/S12879-025-10879-6. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12007367/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

CARMONA-TORRE, F.; MÍNGUEZ-OLAONDO, A.; LÓPEZ-BRAVO, A.; TIJERO, B.; GROZEVA, V.; WALCKER, M.; AZKUNE-GALPARSORO, H.; LÓPEZ DE MUNAIN, A.; ALCAIDE, A. B.; QUIROGA, J.; DEL POZO, J. L.; GÓMEZ-ESTEBAN, J. C. Dysautonomia in COVID-19 Patients: A Narrative Review on Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Strategies. **Frontiers in Neurology**, vol. 13, p. 886609, 27 May 2022. DOI: 10.3389/FNEUR.2022.886609/FULL. Available at: <https://pmc/articles/PMC9198643/>. Accessed: 6 Jan. 2026.

Mar. 2024.

CARVALHO, L. L. M.; GOULART, C. da L.; PIERAZZO, G. D. D.; CORDEIRO-COSTA, E. L.; BORGHI-SILVA, A.; GARCIA-ARAÚJO, A. S. Associations between lung and endothelial function in long COVID: Two years after acute infection. **Heart and Lung**, vol. 74, pp. 168–173, 1 Nov. 2025. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2025.07.011. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40682988/>. Accessed: 19 Dec. 2025.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; CUOMO, A.; DULEBOHN, S. C.; DI NAPOLI, R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). **StatPearls**, 9 Jan. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Accessed: 22 Aug. 2023.

CASTELLO-SIMÕES, V.; KABBACH, E. Z.; SCHAFHAUSER, N. S.; CAMARGO, P. F.; SIMÕES, R. P.; HEUBEL, A. D.; ALQAHTANI, J. S.; DA CUNHA MARTINO PEREIRA, M. B.; SGARBOSA, N. M.; BORGHI-SILVA, A.; MENDES, R. G. Brain-heart autonomic axis across different clinical status and severity of chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, vol. 185, 1 Aug. 2021. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106511. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175805/>. Accessed: 31 Oct. 2025.

CATAI, A. M.; PASTRE, C. M.; GODOY, M. F. de; SILVA, E. da; TAKAHASHI, A. C. de M.; VANDERLEI, L. C. M. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, vol. 24, no. 2, p. 91, Mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/J.BJPT.2019.02.006>.

CHARFEDDINE, S.; IBN HADJ AMOR, H.; JDIDI, J.; TORJMEN, S.; KRAIEM, S.; HAMMAMI, R.; BAHLOUL, A.; KALLEL, N.; MOUSSA, N.; TOUIL, I.; GHRAB, A.; ELGHOUL, J.; MEDDEB, Z.; THABET, Y.; KAMMOUN, S.; BOUSLAMA, K.; MILOUCHI, S.; ABDESSALEM, S.; ABID, L. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, vol. 8, p. 745758, 30 Nov. 2021. DOI: 10.3389/FCVM.2021.745758/FULL. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8670225/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

CHEE, J.; CHERN, B.; LOH, W. S.; MULLOL, J.; WANG, D. Y. Pathophysiology of SARS-CoV-2 Infection of Nasal Respiratory and Olfactory Epithelia and Its Clinical Impact. **Current Allergy and Asthma Reports**, vol. 23, no. 2, p. 121, 1 Feb. 2023. DOI: 10.1007/S11882-022-01059-6. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9811886/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

CHEN, C. E.; CHOU, R. H.; GUO, J. Y.; LU, Y. W.; CHANG, C. C.; WU, C. H.; HUANG, P. H. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 concentration is associated with acute kidney injury and mortality in sepsis. **PLOS One**, vol. 20, no. 8, p. e0330668, 1 Aug. 2025. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0330668. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12396652/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

CHEN, Y.; YANG, W.; CHEN, F.; CUI, L. COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood–brain barrier dysfunction. **Journal of Neuroinflammation** 2022 **19:1**, vol. 19, no. 1, pp. 222–, 7 Sep. 2022. DOI: 10.1186/S12974-022-02579-8. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12974-022-02579-8>. Accessed: 9 Jan. 2026.

COLLANTES, M. E. V.; ESPIRITU, A. I.; SY, M. C. C.; ANLACAN, V. M. M.; JAMORA,

R. D. G. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques**, vol. 48, no. 1, p. 1, 1 Jan. 2020. DOI: 10.1017/CJN.2020.146. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7492583/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

COULSHED, A.; COULSHED, D.; PATHAN, F. Systematic Review of the Use of the 6-Minute Walk Test in Measuring and Improving Prognosis in Patients With Ischemic Heart Disease. **CJC Open**, vol. 5, no. 11, p. 816, 1 Nov. 2023. DOI: 10.1016/J.CJCO.2023.08.003. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10679465/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

CRAPO, R. O.; CASABURI, R.; COATES, A. L.; ENRIGHT, P. L.; MACINTYRE, N. R.; MCKAY, R. T.; JOHNSON, D.; WANGER, J. S.; ZEBALLOS, R. J.; BITTNER, V.; MOTTRAM, C. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine**, vol. 166, no. 1, pp. 111–117, 1 Jul. 2002. DOI: 10.1164/AJRCCM.166.1.AT1102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091180/>. Accessed: 26 Aug. 2024.

CUTRIM, R. C.; SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; ANSELMO-E-SILVA, C. I.; FERREIRA, E. C. P.; DE AZEVEDO SILVA, T. S.; DIBAI-FILHO, A. V.; BASSI-DIBAI, D. Impact of applying different levels of threshold-based artifact correction on the processing of heart rate variability data in individuals with temporomandibular disorder. **Scientific Reports** **2024 14:1**, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, 19 Oct. 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-76287-z. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-76287-z>. Accessed: 21 Feb. 2025.

DA SILVA, A. L. G.; VIEIRA, L. dos P.; DIAS, L. S.; PRESTES, C. V.; BACK, G. D.; GOULART, C. da L.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A.; TRIMER, R. Impact of long COVID on the heart rate variability at rest and during deep breathing maneuver. **Scientific Reports** **2023 13:1**, vol. 13, no. 1, pp. 1–7, 20 Dec. 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-50276-0. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-50276-0>. Accessed: 6 Feb. 2024.

DAMOUN, N.; AMEKRAN, Y.; TAIEK, N.; EL HANGOUICHE, A. J. Heart rate variability measurement and influencing factors: Towards the standardization of methodology. **Global Cardiology Science & Practice**, vol. 2024, no. 4, p. e202435, 2024. DOI: 10.21542/GCSP.2024.35. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11439429/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

DAVIS, H. E.; MCCORKELL, L.; VOGEL, J. M.; TOPOL, E. J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nature Reviews. Microbiology**, vol. 21, no. 3, p. 133, 1 Mar. 2023. DOI: 10.1038/S41579-022-00846-2. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9839201/>. Accessed: 20 Sep. 2025.

DHONT, S.; DEROM, E.; VAN BRAECKEL, E.; DEPUYDT, P.; LAMBRECHT, B. N. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. **Respiratory Research**, vol. 21, no. 1, p. 198, 28 Jul. 2020. DOI: 10.1186/S12931-020-01462-5. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7385717/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

DOS SANTOS, P. K.; SIGOLI, E.; BRAGANÇA, L. J. G.; CORNACHIONE, A. S. The Musculoskeletal Involvement After Mild to Moderate COVID-19 Infection. **Frontiers in Physiology**, vol. 13, p. 813924, 18 Mar. 2022. DOI: 10.3389/FPHYS.2022.813924. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9040683/>. Accessed: 19 Sep. 2025.

DURSTENFELD, M. S.; SUN, K.; TAHIR, P.; PELUSO, M. J.; DEEKS, S. G.; ARAS, M. A.; GRANDIS, D. J.; LONG, C. S.; BEATTY, A.; HSUE, P. Y. Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA network open**, vol. 5, no. 10, p. E2236057, 12 Oct. 2022. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.36057. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36223120/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

ECKBERG, D. L.; REA, R. F.; ANDERSSON, O. K.; HEDNER, T.; PERNOW, J.; LUNDBERG, J. M.; WALLIN, B. G. Baroreflex modulation of sympathetic activity and sympathetic neurotransmitters in humans. **Acta physiologica Scandinavica**, vol. 133, no. 2, pp. 221–231, 1988. DOI: 10.1111/J.1748-1716.1988.TB08401.X. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3227916/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

FENG, Y.; LING, Y.; BAI, T.; XIE, Y.; HUANG, J.; LI, J.; XIONG, W.; YANG, D.; CHEN, R.; LU, F.; LU, Y.; LIU, X.; CHEN, Y.; LI, X.; LI, Y.; SUMMAH, H. D.; LIN, H.; YAN, J.; ZHOU, M.; LU, H.; QU, J. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, vol. 201, no. 11, p. 1380, 1 Jun. 2020. DOI: 10.1164/RCCM.202002-0445OC. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7258639/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

GANDHI, R. T.; LYNCH, J. B.; DEL RIO, C. Mild or Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, vol. 383, no. 18, pp. 1757–1766, 29 Oct. 2020. DOI: 10.1056/NEJMCP2009249/SUPPL_FILE/NEJMCP2009249_DISCLOSURES.PDF. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2009249>. Accessed: 9 Sep. 2024.

GANESH, B.; RAJAKUMAR, T.; MALATHI, M.; MANIKANDAN, N.; NAGARAJ, J.; SANTHAKUMAR, A.; ELANGO VAN, A.; MALIK, Y. S. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. **Clinical Epidemiology and Global Health**, vol. 10, 1 Apr. 2021. DOI: 10.1016/j.cegh.2020.100694. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462564/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

GARG, R. K.; SINGH, G. P.; GARG, R.; KUMAR, N.; PARIHAR, A. Severe COVID-19: A distinct entity. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, vol. 10, no. 1, p. 84, Jan. 2021. DOI: 10.4103/JFMPC.JFMPC_1600_20. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8132813/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

GARRY, E. M.; WECKSTEIN, A. R.; QUINTO, K.; BRADLEY, M. C.; LASKY, T.; CHAKRAVARTY, A.; LEONARD, S.; VITITOE, S. E.; EASTHAUSEN, I. J.; RASSEN, J. A.; GATTO, N. M. Categorization of COVID-19 severity to determine mortality risk. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, vol. 31, no. 7, p. 721, 1 Jul. 2022. DOI: 10.1002/PDS.5436. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9088650/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

GIBBONS, C. H. Basics of autonomic nervous system function. **Handbook of Clinical Neurology**, vol. 160, pp. 407–418, 1 Jan. 2019. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/handbook/abs/pii/B9780444640321000278?via%3Dihub>. Accessed: 9 Jan. 2026.

GOMES-NETO, M.; ALMEIDA, K. de O.; CORREIA, H. F.; SANTOS, J. C.; GOMES, V.

A.; SERRA, J. P. C.; DURÃES, A. R.; CARVALHO, V. O. Determinants of cardiorespiratory fitness measured by cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 survivors: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, vol. 28, no. 4, p. 101089, 1 Jul. 2024. DOI: 10.1016/J.BJPT.2024.101089. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11259933/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

GORBALENYA, A. E.; BAKER, S. C.; BARIC, R. S.; DE GROOT, R. J.; DROSTEN, C.; GULYAEVA, A. A.; HAAGMANS, B. L.; LAUBER, C.; LEONTOVICH, A. M.; NEUMAN, B. W.; PENZAR, D.; PERLMAN, S.; POON, L. L. M.; SAMBORSKIY, D. V.; SIDOROV, I. A.; SOLA, I.; ZIEBUHR, J. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature microbiology**, vol. 5, no. 4, pp. 536–544, 1 Apr. 2020. DOI: 10.1038/S41564-020-0695-Z. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123347/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

GOULART, C. da L.; MALDANER, V.; ALVES, C. C. de A.; MILANI, M.; MILANI, J.; GONÇALVES DA COSTA, A. C.; ALVES, M. L.; BORGES, R. F.; SOBRAL, C. C. C. H.; MORAES, L. de A.; COUTINHO, J. C.; GOMES, N. O.; TOLFO FRANZONI, L.; FERRARI, F.; BORGHI-SILVA, A.; CAHALIN, L. P.; CIPRIANO, G. F. B.; CIPRIANO JUNIOR, G.; STEIN, R. Recovery from COVID-19: a 12-month follow-up study on cardiorespiratory fitness and pulmonary function. **Frontiers in cardiovascular medicine**, vol. 12, 2025. DOI: 10.3389/FCVM.2025.1638317. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40873616/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

GUÉRIN, P. J.; MCLEAN, A. R. D.; RASHAN, S.; LAWAL, A. A.; WATSON, J. A.; STRUB-WOURGAFT, N.; WHITE, N. J. Definitions matter: Heterogeneity of COVID-19 disease severity criteria and incomplete reporting compromise meta-analysis. **PLOS Global Public Health**, vol. 2, no. 7, p. e0000561, 19 Jul. 2022. DOI: 10.1371/JOURNAL.PGPH.0000561. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10021556/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

GUTIÉRREZ, A. F.; BONOFIGLIO, F. C.; KARIPPACHERIL, J. G.; REDELICO, F. O.; ITURRALDE, M. de L. A. Heart rate variability follow-up during COVID-19 -a case report. **Korean journal of anesthesiology**, vol. 75, no. 1, pp. 86–96, 1 Feb. 2022. DOI: 10.4097/KJA.21338. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34674515/>. Accessed: 1 Mar. 2024.

GUZZETTI, S.; BORRONI, E.; GARBELLI, P. E.; CERIANI, E.; DELLA BELLA, P.; MONTANO, N.; COGLIATI, C.; SOMERS, V. K.; MALLANI, A.; PORTA, A. Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability. **Circulation**, vol. 112, no. 4, pp. 465–470, 26 Jul. 2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518449. Available at: [/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518449?download=true](https://doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518449?download=true). Accessed: 19 Oct. 2025.

HAISCHER, M. H.; OPIELINSKI, L. E.; MIRKES, L. M.; UHRICH, T. D.; BOLLAERT, R. E.; DANDURAN, M.; BEMENT, M. H.; PIACENTINE, L. B.; PAPANEEK, P. E.; HUNTER, S. K. Heart rate variability is reduced in COVID-19 survivors and associated with physical activity and fatigue. **Physiological Reports**, vol. 12, no. 2, 1 Jan. 2024. DOI: 10.14814/PHY2.15912. Available at: [/pmc/articles/PMC10799199/](https://pmc/articles/PMC10799199/). Accessed: 1 Mar. 2024.

HAMMING, I.; TIMENS, W.; BULTHUIS, M. L. C.; LELY, A. T.; NAVIS, G. J.; VAN GOOR, H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **Journal of Pathology**, vol. 203, no. 2, pp. 631–637, 1 Jun. 2004. DOI: 10.1002/PATH.1570;CTYPE:STRING:JOURNAL. Available at:

/doi/pdf/10.1002/path.1570. Accessed: 8 Jan. 2026.

HANSON, K. E.; CALIENDO, A. M.; ARIAS, C. A.; HAYDEN, M. K.; ENGLUND, J. A.; LEE, M. J.; LOEB, M.; PATEL, R.; ALAYLI, A. El; ALTAYAR, O.; PATEL, P.; FALCK-YTTER, Y.; LAVERGNE, V.; MORGAN, R. L.; MURAD, M. H.; SULTAN, S.; BHIMRAJ, A.; MUSTAFA, R. A. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing (January 2021). **Clinical Infectious Diseases**, vol. 78, no. 7, pp. e170–e207, 27 Jun. 2024. DOI: 10.1093/CID/CIAB048. Available at: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab048>. Accessed: 9 Jan. 2026.

HEUBEL, A. D.; VIANA, A. A.; LINARES, S. N.; DO AMARAL, V. T.; SCHAFHAUSER, N. S.; DE OLIVEIRA, G. Y. O.; RAMÍREZ, P. C.; MARTINELLI, B.; DA SILVA ALEXANDRE, T.; BORGHI-SILVA, A.; CIOLAC, E. G.; MENDES, R. G. Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: A cross-sectional study. **Obesity**, vol. 30, no. 1, pp. 165–171, 1 Jan. 2022. DOI: 10.1002/OBY.23311. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554646/>. Accessed: 5 Sep. 2025.

HOLLAND, A. E.; DOWMAN, L.; FIORE, J.; BRAZZALE, D.; HILL, C. J.; MCDONALD, C. F. Cardiorespiratory responses to 6-minute walk test in interstitial lung disease: not always a submaximal test. **BMC Pulmonary Medicine**, vol. 14, no. 1, p. 136, 11 Aug. 2014. DOI: 10.1186/1471-2466-14-136. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4139493/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

IOANNOU, A.; FUMAGALLI, C.; RAZVI, Y.; PORCARI, A.; RAUF, M. U.; MARTINEZ-NAHARRO, A.; VENNARI, L.; MOODY, W.; STEEDS, R. P.; PETRIE, A.; WHELAN, C.; WECHALEKAR, A.; LACHMANN, H.; HAWKINS, P. N.; SOLOMON, S. D.; GILLMORE, J. D.; FONTANA, M. Prognostic Value of a 6-Minute Walk Test in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 84, no. 1, pp. 43–58, 2 Jul. 2024. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.04.011. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38739065/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

IVERSEN, K. K.; RONIT, A.; AHLSTRÖM, M. G.; NORDESTGAARD, B. G.; AFZAL, S.; BENFIELD, T. Lung Function Trajectories in Mild COVID-19 With 2-year Follow-up. **The Journal of Infectious Diseases**, vol. 229, no. 6, pp. 1750–1758, 14 Jun. 2024. DOI: 10.1093/INFDIS/JIAE037. Available at: <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiae037>. Accessed: 9 Jan. 2026.

JIANG, Y.; ZHAO, T.; ZHOU, X.; XIANG, Y.; GUTIERREZ-CASTRELLON, P.; MA, X. Inflammatory pathways in COVID-19: Mechanism and therapeutic interventions. **MedComm**, vol. 3, no. 3, p. e154, 1 Sep. 2022. DOI: 10.1002/MCO2.154. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9340488/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

JOHNSTON, B. W.; BARRETT-JOLLEY, R.; KRIGE, A.; WELTERS, I. D. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. **Journal of the Intensive Care Society**, vol. 21, no. 2, p. 148, 1 May 2019. DOI: 10.1177/1751143719853744. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7238479/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

KABBACH, E. Z.; MAZZUCO, A.; BORGHI-SILVA, A.; CABIDDU, R.; AGNOLETO, A. G.; BARBOSA, J. F.; DE CARVALHO JUNIOR, L. C. S.; MENDES, R. G. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it? **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, vol. 12, pp.

2221–2230, 28 Jul. 2017. DOI: 10.2147/COPD.S134498. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814850/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

KARAKAYALI, M.; ARTAC, I.; ILIS, D.; OMAR, T.; RENCUZOGULLARI, I.; KARABAG, Y.; ALTUNOVA, M.; ARSLAN, A.; GUZEL, E. Evaluation of Outpatients in the Post-COVID-19 Period in Terms of Autonomic Dysfunction and Silent Ischemia. **Cureus**, vol. 15, no. 6, 11 Jun. 2023. DOI: 10.7759/CUREUS.40256. Available at: </pmc/articles/PMC10335598/>. Accessed: 1 Mar. 2024.

KHODADADI, F.; PUNAIT, S.; KOLACZ, J.; ZAND, F.; FOROUTAN, A.; LEWIS, G. F. Use of heart rate variability to predict hospital length of stay for COVID-19 patients: A prospective observational study. **International Journal of Critical Illness and Injury Science**, vol. 11, no. 3, p. 134, 2021. DOI: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_196_20. Available at: </pmc/articles/PMC8547682/>. Accessed: 6 Aug. 2023.

LI, J.; KONG, X.; LIU, T.; XIAN, M.; WEI, J. The Role of ACE2 in Neurological Disorders: From Underlying Mechanisms to the Neurological Impact of COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 25, no. 18, p. 9960, 1 Sep. 2024. DOI: 10.3390/IJMS25189960. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11431863/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

LI, S.; SUN, J.; LI, H.; HAN, Z.; WANG, T.; GAO, S.; ZHU, P.; CHEN, Y.; YAN, P.; WANG, M.; LIU, G. Expression of SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in human brain and its association with Alzheimer's disease and COVID-19. **Molecular psychiatry**, vol. 30, no. 7, pp. 3257–3268, 1 Jul. 2025. DOI: 10.1038/S41380-025-03006-Z. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40189700/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

LOPES, T. R. R.; SITTON, B. S.; PILLAT, M. M.; MELLO, C. F.; WEIBLEN, R.; FLORES, E. F.; JÚNIOR, J. V. J. S. SARS-CoV-2 and neurotropism: evidence, gaps and reflections. **Journal of Medical Microbiology**, vol. 74, no. 6, p. 002016, 2025. DOI: 10.1099/JMM.0.002016. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12171017/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

LUI, K. O.; MA, Z.; DIMMELER, S. SARS-CoV-2 induced vascular endothelial dysfunction: direct or indirect effects? **Cardiovascular research**, vol. 120, no. 1, pp. 34–43, 1 Jan. 2024. DOI: 10.1093/CVR/CVAD191. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38159046/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

LUO, X.; LV, M.; ZHANG, X.; ESTILL, J.; YANG, B.; LEI, R.; REN, M.; LIU, Y.; WANG, L.; LIU, X.; WANG, Q.; MENG, M.; CHEN, Y. Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. **Journal of Evidence-Based Medicine**, vol. 15, no. 3, p. 10.1111/jebm.12483, 1 Sep. 2022. DOI: 10.1111/JEBM.12483. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9353366/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

MÄNTTÄRI, A.; SUNI, J.; SIEVÄNEN, H.; HUSU, P.; VÄHÄ-YPYÄ, H.; VALKEINEN, H.; TOKOLA, K.; VASANKARI, T. Six-minute walk test: a tool for predicting maximal aerobic power (VO₂ max) in healthy adults. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, vol. 38, no. 6, pp. 1038–1045, 1 Nov. 2018. DOI: 10.1111/CPF.12525. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cpf.12525>. Accessed: 17 Mar. 2025.

MANUKYAN, P.; DEVIATERIKOVA, A.; VELICHKOVSKY, B. B.; KASATKIN, V. The

Impact of Mild COVID-19 on Executive Functioning and Mental Health Outcomes in Young Adults. **Healthcare (Basel, Switzerland)**, vol. 10, no. 10, 1 Oct. 2022. DOI: 10.3390/HEALTHCARE10101891. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36292338/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

MASSACHUSETTS, F.; SOLOMON, C. G.; GANDHI, R. T.; LYNCH, J. B.; DEL RIO, C. Mild or Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, vol. 383, no. 18, pp. 1757–1766, 29 Oct. 2020. DOI: 10.1056/NEJMCP2009249. Available at: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp2009249>. Accessed: 9 Jan. 2026.

MENEZES JUNIOR, A. da S.; SCHRÖDER, A. A.; BOTELHO, S. M.; RESENDE, A. L. Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. **Journal of Clinical Medicine**, vol. 12, no. 1, p. 100, 1 Jan. 2023. DOI: 10.3390/JCM12010100. Available at: <https://pmc/articles/PMC9821736/>. Accessed: 1 Mar. 2024.

MISTRY, J.; KUMARI, A.; KUMAR, S.; ADVANI, M.; PUROHIT, C. S.; VYAS, H. Assessment of Pulmonary Functions in COVID-19 Survivors and their Clinical Correlation at 6-month Follow-up. **Journal of Advanced Lung Health**, vol. 3, no. 3, pp. 97–102, Sep. 2023. DOI: 10.4103/JALH.JALH_13_23. Available at: https://journals.lww.com/jalh/fulltext/2023/03030/assessment_of_pulmonary_functions_in_covid_19.4.aspx. Accessed: 9 Jan. 2026.

MOUSAVIZADEH, L.; GHASEMI, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, vol. 54, no. 2, pp. 159–163, 1 Apr. 2021. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265180/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

NÁDASY, G. L.; BALLA, A.; DÖRNYEI, G.; HUNYADY, L.; SZEKERES, M. Direct Vascular Effects of Angiotensin II (A Systematic Short Review). **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 26, no. 1, p. 113, 1 Jan. 2024. DOI: 10.3390/IJMS26010113. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11719566/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

OLIVEIRA, M. R.; BACK, G. D.; DA LUZ GOULART, C.; DOMINGOS, B. C.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Endothelial function provides early prognostic information in patients with COVID-19: A cohort study. **Respiratory medicine**, vol. 185, 1 Aug. 2021. DOI: 10.1016/J.RMED.2021.106469. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175806/>. Accessed: 10 Oct. 2024.

OUSSEIRAN, Z. H.; FARES, Y.; CHAMOUN, W. T. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and detailed comprehension. **The International Journal of Neuroscience**, vol. 133, no. 7, p. 1, 2021. DOI: 10.1080/00207454.2021.1973000. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8506813/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

PASCARELLA, G.; STRUMIA, A.; PILIEGO, C.; BRUNO, F.; DEL BUONO, R.; COSTA, F.; SCARLATA, S.; AGRÒ, F. E. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of Internal Medicine**, vol. 288, no. 2, p. 192, 1 Aug. 2020. DOI: 10.1111/JOIM.13091. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7267177/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

POLAK, S. B.; VAN GOOL, I. C.; COHEN, D.; VON DER THÜSEN, J. H.; VAN PAASSEN,

J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. **Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, vol. 33, no. 11, pp. 2128–2138, 1 Nov. 2020. DOI: 10.1038/S41379-020-0603-3. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572155/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

PORTA, A.; TOBALDINI, E.; GUZZETTI, S.; FURLAN, R.; MONTANO, N.; GNECCHI-RUSCONE, T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00006.2007>, vol. 293, no. 1, pp. 702–708, Jul. 2007. DOI: 10.1152/AJPHEART.00006.2007. Available at: </doi/pdf/10.1152/ajpheart.00006.2007>. Accessed: 19 Oct. 2025.

RABAAN, A. A.; SMAJLOVIĆ, S.; TOMBULOGLU, H.; ĆORDIĆ, S.; HAJDAREVIĆ, A.; KUDIĆ, N.; MUTAI, A. Al; TURKISTANI, S. A.; AL-AHMED, S. H.; AL-ZAKI, N. A.; AL MARSHOOD, M. J.; ALFARAJ, A. H.; ALHUMAID, S.; AL-SUHAIMI, E. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review. **Biomolecules and Biomedicine**, vol. 23, no. 1, p. 37, 6 Jan. 2023. DOI: 10.17305/BJBMS.2022.7762. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9901898/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

RIBEIRO, G. dos S.; NEVES, V. R.; DERESZ, L. F.; MELO, R. D.; DAL LAGO, P.; KARSTEN, M. Can RR intervals editing and selection techniques interfere with the analysis of heart rate variability? **Brazilian Journal of Physical Therapy**, vol. 22, no. 5, p. 383, 1 Sep. 2018. DOI: 10.1016/J.BJPT.2018.03.008. Available at: </pmc/articles/PMC6158074/>. Accessed: 19 Apr. 2024.

ROCHE, F.; PICHOT, V.; MOUHILI-GASMI, L.; MONIER, M.; BARTHÉLÉMY, J. C.; BERGER, M.; CELLE, S.; CHOUCOU, F. Anatomy and physiology of the autonomic nervous system: Implication on the choice of diagnostic/monitoring tools in 2023. **Revue Neurologique**, vol. 180, nos. 1–2, pp. 42–52, 1 Jan. 2024. DOI: 10.1016/J.NEUROL.2023.12.003. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378723011530?via%3Dihub>. Accessed: 9 Jan. 2026.

ROSTAGNO, C.; OLIVO, G.; COMEGLIO, M.; BODDI, V.; BANCHELLI, M.; GALANTI, G.; GENSINI, G. F. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. **European journal of heart failure**, vol. 5, no. 3, pp. 247–252, 2003. DOI: 10.1016/S1388-9842(02)00244-1. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12798821/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

SAMMITO, S.; THIELMANN, B.; BÖCKELMANN, I. Update: factors influencing heart rate variability—a narrative review. **Frontiers in Physiology**, vol. 15, p. 1430458, 2024. DOI: 10.3389/FPHYS.2024.1430458. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11333334/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; CAMARGO, P. F.; MARINHO, R. S.; GOULART, C. da L.; DOURADO, I. M.; RICCI, P. A.; MENDES, R. G.; BORGHI-SILVA, A. Inter- and intrarater reliability of short-term measurement of heart rate variability on rest in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Heart & lung : the journal of critical care**, vol. 62, pp. 64–71, 1 Nov. 2023. DOI: 10.1016/J.HRTLNG.2023.06.004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37327614/>. Accessed: 21 Jul. 2023.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; BASSI-DIBAI, D.; MARINHO, R. S.; DOURADO, I. M.; DE ALMEIDA, L. V.; DE SOUSA DOS SANTOS, S.; PHILLIPS, S. A.; BORGHI-SILVA, A. Impact of COVID-19 on heart rate variability in post-COVID individuals compared to a control group. **Scientific Reports** 2024 **14:1**, vol. 14, no. 1, pp. 1–16, 28 Dec. 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-82411-w. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-82411-w>. Accessed: 21 Jan. 2025.

SANTOS-DE-ARAÚJO, A. D.; CASTELLO-SIMÕES, V.; BASSI-DIBAI, D.; HEUBEL, A. D.; MARINHO, R. S.; CAMARGO, P. F.; SCHAFHAUSER, N. S.; DOURADO, I. M.; MENDES, R. G.; ROSCANI, M. G.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Impact of different corrective filters on heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: conclusions and recommendations for future research. **Research on Biomedical Engineering**, pp. 1–14, 6 Jul. 2024. DOI: 10.1007/S42600-024-00368-1/FIGURES/3. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42600-024-00368-1>. Accessed: 10 Jul. 2024.

SASSI, R.; CERUTTI, S.; LOMBARDI, F.; MALIK, M.; HUIKURI, H. V.; PENG, C. K.; SCHMIDT, G.; YAMAMOTO, Y. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. **Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology**, vol. 17, no. 9, pp. 1341–1353, 29 Jul. 2015. DOI: 10.1093/EUROPACE/EUV015. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177817/>. Accessed: 25 Jun. 2023.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, vol. 5, p. 258, Sep. 2017. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2017.00258>.

SHAFQAT, A.; SHAFQAT, S.; SALAMEH, S. Al; KASHIR, J.; ALKATTAN, K.; YAQINUDDIN, A. Mechanistic Insights Into the Immune Pathophysiology of COVID-19; An In-Depth Review. **Frontiers in Immunology**, vol. 13, p. 835104, 24 Mar. 2022. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.835104. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8989408/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

SHAH, B.; KUNAL, S.; BANSAL, A.; JAIN, J.; POUNDRIK, S.; SHETTY, M. K.; BATRA, V.; CHATURVEDI, V.; YUSUF, J.; MUKHOPADHYAY, S.; TYAGI, S.; MEENAHALLI PALLEDA, G.; GUPTA, A.; GUPTA, M. D. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. **Indian pacing and electrophysiology journal**, vol. 22, no. 2, pp. 70–76, 1 Mar. 2022. DOI: 10.1016/J.IPEJ.2022.01.004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35101582/>. Accessed: 1 Mar. 2024.

SILVA, C. C.; BICHARA, C. N. C.; CARNEIRO, F. R. O.; PALACIOS, V. R. da C. M.; BERG, A. V. S. Van den; QUARESMA, J. A. S.; MAGNO FALCÃO, L. F. Muscle dysfunction in the long coronavirus disease 2019 syndrome: Pathogenesis and clinical approach. **Reviews in Medical Virology**, vol. 32, no. 6, p. e2355, 1 Nov. 2022. DOI: 10.1002/RMV.2355. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9111061/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

SILVA, M. J. A.; RIBEIRO, L. R.; GOUVEIA, M. I. M.; MARCELINO, B. dos R.; SANTOS, C. S. dos; LIMA, K. V. B.; LIMA, L. N. G. C. Hyperinflammatory Response in COVID-19: A

Systematic Review. **Viruses**, vol. 15, no. 2, p. 553, 1 Feb. 2023. DOI: 10.3390/V15020553. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9962879/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

SILVA, R. N.; GOULART, C. D. L.; OLIVEIRA, M. R.; TACAO, G. Y.; BACK, G. D.; SEVERIN, R.; FAGHY, M. A.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Cardiorespiratory and skeletal muscle damage due to COVID-19: making the urgent case for rehabilitation. **Expert review of respiratory medicine**, vol. 15, no. 9, pp. 1107–1120, 2021. DOI: 10.1080/17476348.2021.1893169. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606567/>. Accessed: 25 Jan. 2024.

SOHN, S.; JEON, J.; LEE, J. E.; PARK, S. H.; KANG, D. O.; PARK, E. J.; LEE, D. I.; CHOI, J. Y.; ROH, S. Y.; NA, J. O.; CHOI, C. U.; KIM, J. W.; RHA, S. W.; PARK, C. G.; LEE, S.; KIM, E. J. Prognostic value of the six-minute walk test in patients with cardiovascular disease. **Scientific Reports**, vol. 15, no. 1, p. 20817, 1 Dec. 2025. DOI: 10.1038/S41598-025-04480-9. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12217989/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

SPRUIT, M. A.; POLKEY, M. I.; CELLI, B.; EDWARDS, L. D.; WATKINS, M. L.; PINTO-PLATA, V.; VESTBO, J.; CALVERLEY, P. M. A.; TAL-SINGER, R.; AGUSTI, A.; COXSON, H. O.; LOMAS, D. A.; MACNEE, W.; RENNARD, S.; SILVERMAN, E. K.; CRIM, C. C.; YATES, J.; WOUTERS, E. F. M. Predicting Outcomes from 6-Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of the American Medical Directors Association**, vol. 13, no. 3, pp. 291–297, 1 Mar. 2012. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.06.009. Available at: <https://www.jamda.com/action/showFullText?pii=S1525861011002362>. Accessed: 9 Jan. 2026.

STUTE, N. L.; STICKFORD, J. L.; PROVINCE, V. M.; AUGENREICH, M. A.; RATCHFORD, S. M.; STICKFORD, A. S. L. COVID-19 is getting on our nerves: sympathetic neural activity and haemodynamics in young adults recovering from SARS-CoV-2. **The Journal of Physiology**, vol. 599, no. 18, p. 4269, 9 Sep. 2021. DOI: 10.1113/JP281888. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8447023/>. Accessed: 11 Feb. 2024.

TACHE-CODREANU, D. L.; BOBOCEA, L.; DAVID, I.; BURCEA, C. C.; SPOREA, C. The Role of the Six-Minute Walk Test in the Functional Evaluation of the Efficacy of Rehabilitation Programs After COVID-19. **Life**, vol. 14, no. 11, p. 1514, 1 Nov. 2024. DOI: 10.3390/LIFE14111514. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11595584/>. Accessed: 13 Aug. 2025.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. **Circulation**, vol. 93, no. 5, pp. 1043–1065, 1996.

TIWARI, R.; KUMAR, R.; MALIK, S.; RAJ, T.; KUMAR, P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. **Current Cardiology Reviews**, vol. 17, no. 5, p. e160721189770, 1 Jan. 2021. DOI: 10.2174/1573403X16999201231203854. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8950456/>. Accessed: 19 Oct. 2025.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; DE CARVALHO, T. D.; DE GODOY, M. F. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia**

Cardiovascular, vol. 24, no. 2, pp. 205–217, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. **International Journal of Infectious Diseases**, vol. 95, p. 304, 1 Jun. 2020. DOI: 10.1016/J.IJID.2020.04.061. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7194601/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

VELERI, S. Neurotropism of SARS-CoV-2 and neurological diseases of the central nervous system in COVID-19 patients. **Experimental brain research**, vol. 240, no. 1, pp. 9–25, 1 Jan. 2022. DOI: 10.1007/S00221-021-06244-Z. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694467/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

VONBANK, K.; LEHMANN, A.; BERNITZKY, D.; GYSAN, M. R.; SIMON, S.; SCHROTT, A.; BURTSCHER, M.; IDZKO, M.; GOMPELMANN, D. Predictors of Prolonged Cardiopulmonary Exercise Impairment After COVID-19 Infection: A Prospective Observational Study. **Frontiers in Medicine**, vol. 8, p. 773788, 24 Dec. 2021. DOI: 10.3389/FMED.2021.773788. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8740119/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

WANG, C.; LIU, S.; TANG, Y.; YANG, H.; LIU, J. Diagnostic Test Accuracy of Deep Learning Prediction Models on COVID-19 Severity: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Medical Internet Research**, vol. 25, no. 1, p. e46340, 21 Jul. 2023. DOI: 10.2196/46340. Available at: <https://www.jmir.org/2023/1/e46340>. Accessed: 9 Jan. 2026.

WASSERMAN, K. Principles of exercise testing & interpretation : including pathophysiology and clinical applications. p. 556, 1999. Available at: https://books.google.com/books/about/Principles_of_Exercise_Testing_Interpret.html?hl=pt-BR&id=K3NrAAAAMAAJ. Accessed: 9 Jan. 2026.

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**, vol. 324, no. 8, pp. 782–793, 25 Aug. 2020. DOI: 10.1001/JAMA.2020.12839. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>. Accessed: 6 Aug. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. 2026. Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=o>. Accessed: 8 Jan. 2026.

XU, S. wen; ILYAS, I.; WENG, J. ping. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. **Acta Pharmacologica Sinica**, vol. 44, no. 4, pp. 695–709, 1 Apr. 2023. DOI: 10.1038/S41401-022-00998-0,. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253560/>. Accessed: 9 Sep. 2025.

ZAYED, N. E.; ABBAS, A.; LUTFY, S. M. Criteria and potential predictors of severity in patients with COVID-19. **The Egyptian Journal of Bronchology**, vol. 16, no. 1, p. 11, Dec. 2022. DOI: 10.1186/S43168-022-00116-Y. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8857879/>. Accessed: 9 Jan. 2026.

ZHU, Y.; SHARMA, L.; CHANG, D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. **Frontiers in Immunology**, vol. 14, p. 1116131, 2023. DOI: 10.3389/FIMMU.2023.1116131. Available at:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10461092/>. Accessed: 8 Jan. 2026.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Testar a confiabilidade intra- e inter-examinador da análise da VFC em pacientes hospitalizados por COVID-19; investigar o comportamento da modulação autonômica cardíaca baseado na VFC em indivíduos com COVID-19 leve; e avaliar a capacidade funcional de indivíduos pós-COVID leve.

4.2 Objetivos Específicos

Fornecer valores de mudança mínima detectável, erro padrão da medida e coeficiente de variação paralelo à confiabilidade da VFC em pacientes hospitalizados por COVID-19.

Investigar quais fatores estão associados à VFC em indivíduos pós-COVID leve com foco no tempo desde a infecção e seu impacto na recuperação da VFC em grupos com diferentes tempos de diagnóstico.

Avaliar as respostas cardiovasculares, a percepção subjetiva ao esforço durante o TC6 e a função cognitiva em indivíduos pós-COVID leve bem como investigar quais são os preditores associados à distância percorrida em grupos estratificados pelo tempo de infecção (agudo, subagudo e crônico).

ARTIGO 1

INTER- AND INTRA-EXAMINER RELIABILITY OF SHORT-TERM MEASUREMENT OF HEART RATE VARIABILITY ON REST IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19

CONFIABILIDADE INTER E INTRAEXAMINADOR DA MEDIÇÃO DE CURTO PRAZO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM REPOUSO EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19

Aldair Darlan Santos-de-Araújo¹, Murilo Rezende Oliveira¹, André Pontes-Silva¹, Laise Nunes Rodrigues², Cyrene Piazero Silva Costa², Renan Shida Marinho¹, Sigrid de Sousa dos Santos³, Ross Arena⁴, Shane A. Phillips⁴, Daniela Bassi-Dibai⁵, **Audrey Borghi-Silva¹**

¹Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP – Brasil.

²Departamento de Odontologia, Universidade CEUMA, São Luís, MA – Brasil

³Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP – Brazil.

⁴Departamento de Fisioterapia, College of Applied Health Sciences, University of Illinois Chicago, Chicago, IL – United States of America.

⁵ Programa de Pós-Graduação em Gestão de Programas e Serviços de Saúde, Universidade CEUMA, São Luís, MA – Brasil.

Corresponding author:

Audrey Borghi-Silva. Universidade Federal de São Carlos, Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Physical Therapy Department, Rodovia Washington Luiz, Postal Code - 13565-905, São Carlos – SP, Brazil. E-mail: audrey@ufscar.br.

Publicado na revista Scientific Reports (Open Access).

Fator de impacto: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89% | Qualis CAPES: A1.

DOI: 10.1038/s41598-024-77558-5

Rights and permissions

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

RESUMO

Medidas que refletem a atividade simpátovagal cardíaca, particularmente aquelas associadas à variabilidade da frequência cardíaca (VFC), são amplamente reconhecidas e utilizadas tanto em contextos científicos quanto clínicos. Este estudo teve como objetivo avaliar a confiabilidade inter e intraexaminador dos parâmetros de VFC de curto prazo em pacientes hospitalizados com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Um total de 103 pacientes (ambos os sexos) diagnosticados com COVID-19 foi incluído no estudo. A VFC foi analisada por meio de métodos lineares e não lineares. A confiabilidade foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclassa ($CCI_{2,1}$), mudança mínima detectável (MMD), erro padrão da medida (EPM) e coeficiente de variação (CV). De acordo com os critérios de Fleiss, foi demonstrada excelente confiabilidade, com valores de CCI variando de 0,970 a 0,999 para o Examinador 1 e de 0,956 a 0,999 para o Examinador 2. Na análise interexaminadores, os CCIs dos parâmetros de VFC variaram de 0,972 a 0,999. Os valores de EPM para a confiabilidade intraexaminador do Examinador 1 variaram de 0,02 a 5,64, com valores de MMD de 0,05 a 15,64 e CV (%) de 0,28 a 8,04. Para o Examinador 2, os valores de EPM variaram de 0,02 a 8,18, os valores de MMD de 0,05 a 22,68 e o CV (%) de 0,24 a 8,14. Para a confiabilidade interexaminadores, os valores de EPM variaram de 0,02 a 6,17, a MMD de 0,06 a 17,11 e o CV (%) de 0,34 a 9,81. Em todas as análises, os CVs dos parâmetros de VFC permaneceram abaixo de 10%. Considerando diferentes momentos de avaliação e diferentes examinadores, as medidas de VFC em repouso de curto prazo em pacientes hospitalizados com COVID-19, avaliadas por meio de um dispositivo portátil de frequência cardíaca, apresentam alta confiabilidade.

Palavras-chave: variabilidade de frequência cardíaca; COVID-19; hospitalização; confiabilidade.

INTRODUÇÃO

Embora as evidências iniciais tenham sido direcionadas a esclarecer o comprometimento do sistema respiratório em decorrência do tropismo do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) pelo parênquima pulmonar¹⁻³, a característica multissistêmica que envolve a doença gradualmente se tornou objeto de diversas investigações, ampliando o cenário da patologia para outros comprometimentos importantes, como, por exemplo, os sistemas nervoso⁴ e cardiovascular^{5,6}. Nesse sentido, a disfunção autonômica cardíaca observada em indivíduos infectados pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19)⁷, mesmo nos estágios iniciais, está frequentemente associada a desfechos desfavoráveis.⁸

Respostas desencadeadas por uma sequela inflamatória impactam o nervo vago, que, além de ser um importante neuromodulador inflamatório e imunológico⁹, contribui para a automaticidade cardíaca eferente e fornece informações valiosas sobre a saúde cardiovascular como um indicador da função do nó sinoatrial¹⁰. Nesse contexto, diferentes métodos analíticos podem ser utilizados para investigar a função autonômica cardíaca¹¹. Em particular, a VFC tem sido considerada uma abordagem atrativa por ser uma medida não invasiva e simples¹¹, com características discriminativas e prognósticas, como a predição do tempo de hospitalização^{12,13} e da mortalidade^{14,15}, além de orientar intervenções terapêuticas¹⁶.

O papel da VFC em pacientes com COVID-19 permanece inconclusivo até o momento¹⁷; entretanto, evidências indicam a existência de um desequilíbrio simpato-vagal à luz do uso de diferentes ferramentas (eletrocardiograma convencional e dispositivos portáteis), métodos de análise (curto e longo prazo) e processamento de dados (diferentes softwares)¹⁷. Pesquisas iniciais em pacientes hospitalizados por COVID-19 indicam a potencial utilidade clínica da VFC de curto prazo^{13,15,18}. Contudo, até o momento, apenas um estudo investigou a confiabilidade intra- e interexaminador em pacientes pós-COVID leves, não hospitalizados¹⁹. Nenhum estudo investigou a confiabilidade das análises de VFC durante a coleta de dados intra-hospitalar em pacientes com doença moderada a grave, considerando diferenças inter- e intraexaminadores e as diferenças atribuídas a erros de medida, que são essenciais para estabelecer a consistência das medições²⁰.

Medidas que refletem a atividade simpatovagal cardíaca são amplamente valorizadas e disseminadas no contexto científico e clínico, especialmente aquelas relacionadas à VFC¹¹. Deve-se considerar também que se trata de um método que pode ser facilmente enviesado^{21,22}, e o avanço do nosso entendimento desse desfecho depende da relação íntima entre a

confiabilidade dos procedimentos utilizados, sua capacidade discriminativa e a reprodutibilidade científica¹¹. Do ponto de vista clínico, isso pode ajudar a evitar vieses de análise, estabelecer padrões de coleta e processamento de dados e compreender a magnitude das diferenças nas análises realizadas por um único examinador ou por diferentes examinadores. Portanto, considerando a natureza sensível da VFC, que pode ser facilmente influenciada por diversos fatores, desde a coleta até o processamento dos dados, o objetivo deste estudo foi investigar a confiabilidade inter- e intraexaminador dos parâmetros de VFC em pacientes hospitalizados com COVID-19. Hipotetizamos que essa análise apresenta índices aceitáveis de confiabilidade quando avaliada pelo mesmo examinador ou por examinadores independentes.

METODOLOGIA

Desenho do Estudo

Este estudo de confiabilidade foi conduzido de acordo com o *Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies* (GRRAS)²³. A investigação foi realizada no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de São Carlos (São Paulo – Brasil), no Hospital Santa Casa de Misericórdia de São Carlos (São Paulo – Brasil) (número de protocolo: 4.120.437) e na Universidade Ceuma (São Luís – MA, Brasil) (número de protocolo: 4.610.070), após aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas e em conformidade com a Declaração de Helsinque. Todos os indivíduos ou seus representantes legais/familiares foram informados sobre os objetivos do estudo, e o consentimento livre e esclarecido foi obtido diretamente do paciente sempre que possível. Nos casos em que o paciente não pôde fornecer consentimento formal, o consentimento foi obtido junto a um representante legal ou familiar.

Tamanho da amostra

De acordo com um estudo realizado por Eliasziw e Donner²⁴, considerando um valor mínimo aceitável de 0,40 para o CCI e um valor esperado de 0,75, perda amostral de 15%, poder amostral de 80% e erro α de 5%, a estimativa mínima do número de pacientes necessários para o presente estudo foi de 33.

Participantes

Este estudo incluiu pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, admitidos em ambiente hospitalar (UTI ou enfermaria), entre 24 e 48 horas após a internação no Hospital Universitário de São Carlos, na Santa Casa de Misericórdia de São Carlos (São Carlos – SP,

Brasil) e no Hospital de Alta Complexidade Dr. Carlos Macieira (São Luís – MA, Brasil), respirando espontaneamente em ar ambiente e com diagnóstico positivo para COVID-19 confirmado por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR), utilizando swab nasofaríngeo, no período de julho de 2020 a dezembro de 2021. As medidas incluídas neste estudo foram realizadas entre 24 e 48 horas após a hospitalização. Três pesquisadores foram responsáveis pela coleta do sinal biológico para posterior análise. Os pesquisadores residentes na cidade de São Carlos – SP foram responsáveis pela realização das coletas em ambos os hospitais dessa cidade, conforme a demanda de pacientes, enquanto o pesquisador residente na cidade de São Luís – MA foi responsável pelas coletas no hospital da respectiva cidade. Todos os pesquisadores possuíam experiência prévia para esse fim, e as diretrizes e evidências disponíveis para a padronização das coletas foram rigorosamente seguidas^{22,25}.

Os pacientes foram categorizados de acordo com a gravidade da doença²⁶. Pacientes que apresentaram sintomas clínicos ou evidências radiológicas de doença do trato respiratório inferior e que apresentaram saturação periférica de oxigênio (SpO_2) $\leq 94\%$ em ar ambiente foram classificados como COVID-19 moderada. Aqueles que apresentaram $SpO_2 \leq 93\%$ em ar ambiente; razão entre a pressão parcial arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) < 300 ; e taquipneia acentuada, com frequência respiratória > 30 incursões respiratórias/minuto, ou infiltrados pulmonares $> 50\%$, foram classificados como COVID-19 grave²⁷.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: 1) pacientes ou familiares que não consentiram em participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; 2) casos de reinternação por COVID-19, a fim de evitar viés decorrente dos efeitos crônicos da infecção; 3) pacientes em uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI) e ventilação mecânica invasiva (VMI) durante o período de avaliação, uma vez que esse suporte ventilatório gera alterações na função vascular e no sistema nervoso autônomo²⁸; 4) pacientes em posição prona; 5) pacientes com arritmias cardíacas, marcapasso e presença de bloqueio atrioventricular; 6) uso de drogas vasoativas; 7) neoplasias; 8) usuários declarados de drogas ilícitas; e 9) gestação.

Características clínicas e sociodemográficas

A amostra foi caracterizada por meio da coleta de dados clínicos detalhados a partir dos prontuários médicos dos participantes. As variáveis incluíram idade (anos), sexo, peso em quilogramas (kg), altura em metros (m), gravidade da doença, presença de comorbidades, uso

de medicamentos e necessidade de suplementação de oxigênio. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir da razão entre o peso, em quilogramas (kg), e a altura, em metros (m), ao quadrado²⁹. A fórmula utilizada foi: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$.

Os pacientes foram classificados em categorias de acordo com valores de referência de IMC previamente estabelecidos: IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² foi considerado peso normal; entre 25,0 e 29,9 kg/m², sobrepeso; entre 30,0 e 34,9 kg/m², obesidade grau I; entre 35,0 e 39,9 kg/m², obesidade grau II; e aqueles com $IMC \geq 40,0$ kg/m² foram incluídos na obesidade grau III²⁹.

Avaliação da Variabilidade de Frequência Cardíaca

Pela manhã, antes da coleta, o paciente foi questionado sobre a qualidade do sono autorreferida da noite anterior, se havia consumido bebidas contendo cafeína e/ou se havia realizado exercício de intensidade moderada a vigorosa com a equipe de reabilitação nas 12 horas anteriores. Na presença de qualquer uma dessas condições, os pacientes não eram avaliados²². As avaliações foram realizadas no período da manhã, a fim de evitar diferenças relacionadas ao ciclo circadiano. Adicionalmente, os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, em ambiente com temperatura controlada entre 22–24 °C (quando possível), sendo orientados a permanecer relaxados, respirar espontaneamente, sem falar, sem se movimentar ou dormir durante a coleta dos dados. Antes do início da coleta, os pacientes permaneceram em repouso por 10 minutos para estabilização da frequência cardíaca, e, após esse período, a coleta foi iniciada²².

Uma cinta torácica contendo um dispositivo portátil de monitorização da frequência cardíaca, o Polar H10 (Polar Electro Inc., Bethpage, NY, EUA), foi posicionada no tórax do paciente de modo que a cinta ficasse firmemente ajustada logo abaixo do nível dos mamilos, garantindo que o sensor estivesse em contato direto com a pele. O centro do sensor foi alinhado ao esterno, e a cinta foi ajustada para evitar movimentos, sem causar desconforto. Imediatamente após, os intervalos da frequência cardíaca (iR–R) foram registrados por 10 minutos. Após a coleta, os dados foram transferidos para um endereço de e-mail por meio da tecnologia Bluetooth, para posterior processamento e análise.

Análise e processamento de dados

A forma de análise e processamento dos dados seguiu os critérios previamente descritos por Santos-de-Araújo *et al.*³⁰. O *software* Kubios HRV, desenvolvido pela Universidade do Leste da Finlândia, foi utilizado para o processamento dos dados de VFC. Esse programa intuitivo oferece uma ampla gama de opções para análise nos domínios linear (domínio do

tempo e domínio da frequência) e não linear^{31,32}. Os dados foram examinados em trechos estáveis, cada um contendo períodos de 5 minutos, com foco na análise de VFC de curto prazo²². A qualidade do sinal foi avaliada visualmente para garantir que os seguintes critérios fossem atendidos, sendo selecionado o trecho com melhor estacionariedade: 1) ausência de grandes outliers nos intervalos R–R; 2) intervalos R–R equidistantes; e 3) aderência à distribuição gaussiana dos intervalos R–R e da frequência cardíaca^{31,33}.

A série de intervalos R–R foi submetida à redução de tendência utilizando um método de suavização com valor de λ de 500 e interpolação cúbica a uma taxa padrão de 4 Hz^{31,34}. Quando necessário, os artefatos foram removidos utilizando o filtro médio do software Kubios, uma vez que este não apresenta risco de interpolações severas que comprometam os resultados, conforme previamente recomendado³⁴.

A VFC foi analisada por meio de modelos matemáticos e estatísticos lineares (domínios do tempo e da frequência) e não lineares. Os parâmetros lineares da VFC foram analisados nos domínios do tempo e da frequência. No domínio do tempo, foram analisadas as seguintes variáveis: média dos intervalos R–R em milissegundos (ms) (Mean R–R), desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos em ms (SDNN), média da frequência cardíaca em batimentos por minuto (Mean HR), raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos RR (RMSSD), índice triangular (RR Tri) e interpolação triangular do histograma dos intervalos RR (TINN). No domínio da frequência, as variáveis foram extraídas utilizando o método das potências normalizadas: banda de baixa frequência (0,04–0,15 Hz) (LF) e banda de alta frequência (0,15–0,40 Hz) (HF), expressas em unidades normalizadas (u.n.).

Nos índices não lineares, foram analisadas as seguintes variáveis: desvio-padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade (SD1), desvio-padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade (SD2), razão entre SD2 e SD1 (SD2/SD1), análise de flutuação destendenciada que descreve flutuações de curto prazo (DFA α 1), análise de flutuação destendenciada que descreve flutuações de longo prazo (DFA α 2), entropia aproximada (ApEn) e entropia amostral (SampEn)^{21,35}.

Análise Estatística

Os dados quantitativos foram apresentados como média e desvio-padrão ou mediana e valores mínimo e máximo, enquanto os dados qualitativos foram apresentados como valores absolutos e porcentagens. O teste de Kolmogorov–Smirnov foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Para as comparações intra e interexaminador, utilizou-se o teste t

pareado quando os pressupostos de normalidade foram atendidos ou o teste de Mann–Whitney quando os dados apresentaram distribuição não normal. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado indicativo de significância estatística.

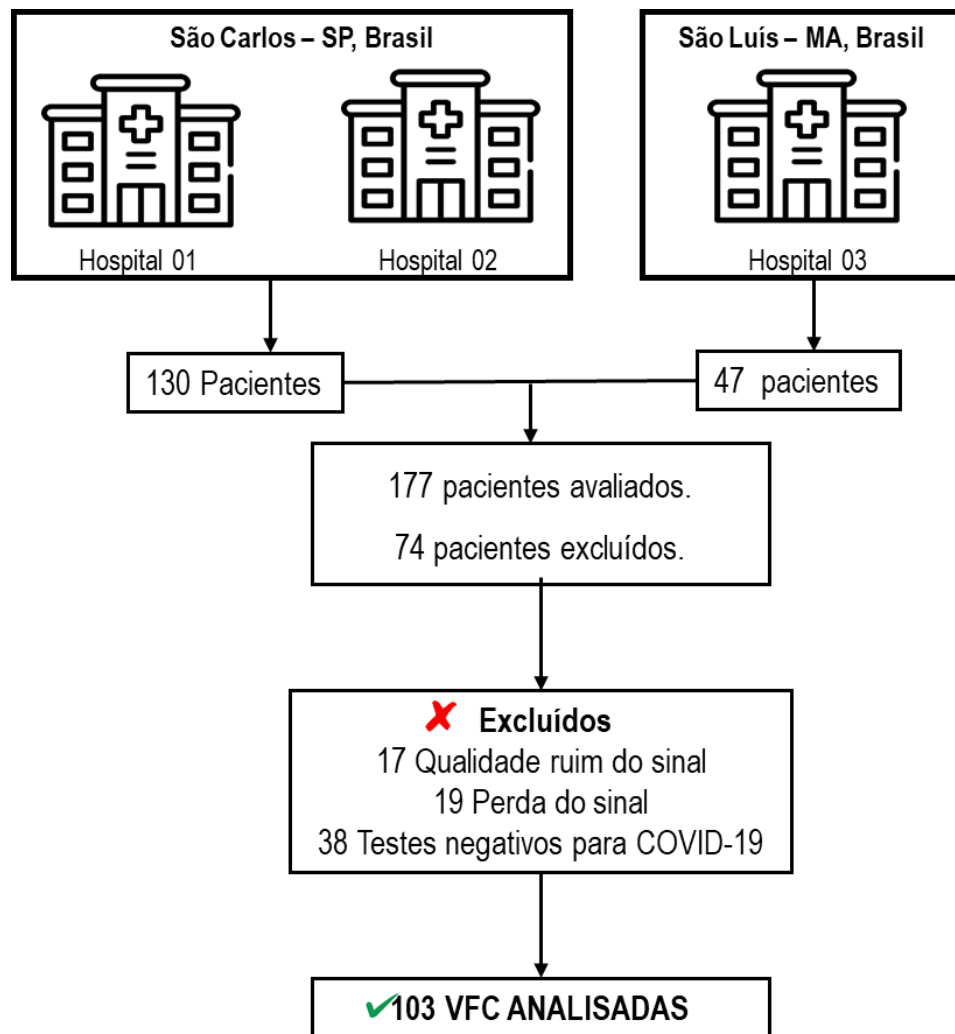
O coeficiente de correlação intraclasse ($CCI_{2,1}$)³⁶, a mínima mudança detectável (MMD), o erro padrão de medida (EPM), o coeficiente de variação (CV) e a análise de Bland–Altman (diferença média [viés] e limites de concordância) foram utilizados para analisar a confiabilidade e a reprodutibilidade inter e intraavaliador dos parâmetros de VFC. Os valores de ICC encontrados foram interpretados com base no estudo de Fleiss (1986)³⁷: $<0,40$, baixa; $0,40–0,75$, moderada; $0,75–0,90$, substancial; e, finalmente, $>0,90$, a confiabilidade foi classificada como excelente.

Optou-se por adicionar a MMD, o EPM e o CV de forma complementar à interpretação do erro do método de medida. A MMD foi calculada utilizando a fórmula: $1,96 \times EPM \times \sqrt{2}$ ³⁸. O EPM foi calculado pela fórmula: $\text{desvio-padrão} \times \sqrt{(1 - ICC)}$ ³⁸. O CV corresponde à razão entre o desvio-padrão e o valor médio e representa a magnitude da variabilidade de um ensaio: quanto maior o CV, maior o erro do ensaio, podendo ser calculado pela fórmula $CV (\%) = (\text{desvio-padrão}/\text{média}) \times 100$ ³⁹. A análise de Bland–Altman foi utilizada para avaliar a concordância entre duas medidas quantitativas, permitindo a visualização das diferenças e a identificação de possíveis vieses entre as análises intra e interexaminador³⁹. Todas as análises foram realizadas utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versão 20, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Inicialmente, foram avaliados 177 pacientes; entretanto, 74 foram excluídos pelos seguintes motivos: 17 apresentaram baixa qualidade do sinal, 19 tiveram perda da coleta do sinal e 38 testaram negativo para COVID-19. Dessa forma, 103 pacientes foram incluídos neste estudo. A **Figura 1** ilustra o fluxograma com o delineamento do estudo e os pacientes incluídos.

Figura 1. Fluxograma de triagem dos pacientes e delineamento do estudo.



As informações sobre as características da amostra incluída no estudo podem ser visualizadas na **Tabela 1**. A amostra foi composta majoritariamente por homens (57%), indivíduos com sobrepeso (47%), internados em enfermaria (80%), com necessidade de suplementação de oxigênio (66%), ex-fumantes (53%) e sedentários (79%). De acordo com a estratificação de gravidade, os pacientes da amostra foram predominantemente classificados como de gravidade moderada, totalizando 95 indivíduos (92%). Hipertensão arterial (58%), tabagismo (45%) e diabetes mellitus tipo 2 (35%) foram as comorbidades mais prevalentes na amostra. As classes de medicamentos mais utilizadas foram: 1) antibióticos (64%); 2) anticoagulantes (33%); e 3) analgésicos (33%).

Tabela 1 – Características gerais da amostra do estudo (n = 103).

Variáveis	Média (DP) ou valor absoluto (%)
-----------	----------------------------------

Idade (anos)	61 ± 16
Sexo	
Masculino, n (%)	59 (57)
Feminino, n (%)	44 (43)
Peso (kg)	81.33 ± 16.84
Altura (m)	1.68 ± 0.09
IMC (kg/m ²)	28.59 ± 4.76
Normal	23 (22)
Sobrepeso, n (%)	48 (47)
Obesidade classe I, n (%)	23 (22)
Obesidade classe II, n (%)	5 (5)
Obesidade classe III, n (%)	4 (4)
Severidade, n (%)	
Moderada	95 (92)
Severa	8 (8)
Local de avaliação, n (%)	
Enfermaria	82 (80)
Unidade de terapia intensiva	21 (20)
Suplementação de oxigênio, n (%)	68 (66)
Interface, n (%)	
Cateter nasal	56 (82)
Máscara de venturi	12 (18)
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão	60 (58)
Obesidade	13 (13)
Diabetes Mellitus tipo 2	36 (35)
DPOC	7 (7)
Fumante atual	46 (45)
Ex-fumante	54 (53)
Nunca fumou	3 (3)
Sedentarismo	81 (79)
Medicações, n (%)	
Corticosteroide	19 (18)
Anticoagulante	34 (33)
Agentes antidiabéticos	24 (23)
Analgésico	34 (33)
Anti-hipertensivo	9 (9)
Antibiótico	66 (64)
Anti-inflamatório	9 (9)
Antiviral	6 (6)

DP: desvio padrão; kg: quilogramas; m: metro; IMC: índice de massa corporal; kg/m²: quilogramas por metro quadrado; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

A **Tabela 2** descreve os resultados, apresentados em média e desvio-padrão, dos índices de VFC na posição supina, analisados por ambos os examinadores (Examinador 1 e Examinador 2). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas análises comparativas intra e interexaminador ($p > 0,05$).

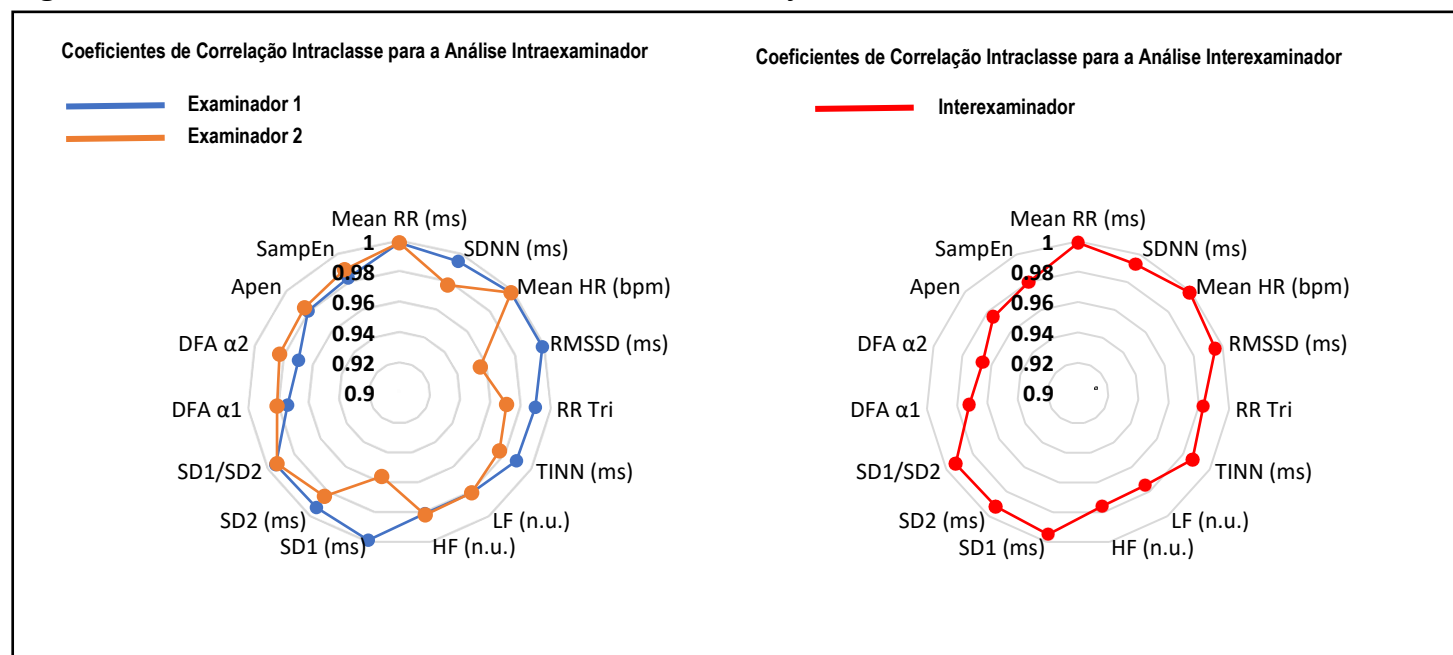
Tabela 2. Valores médios $\pm$ desvio-padrão da VFC em indivíduos com COVID-19 hospitalizados, na posição supina.

Índices de VFC	Examinador 1	Examinador 1	P valor	Examinador 2	Examinador 2	P valor	P valor	P valor
	Teste	Reteste		Teste	Reteste		Examinador 1 x Examinador 2 (Teste)	Examinador 1 x Examinador 2 (Reteste)
DOMÍNIO DO TEMPO								
Mean RR (ms)	736,50 ± 130,50	736,77 ± 130,08	0,620	736,69 ± 130,75	736, 49 ± 130,77	0,605	0,735	0,600
SDNN (ms)	17,44 ± 10,92	17,45 ± 10,87	0,927	17,20 ± 10,84	16,97 ± 10,35	0,445	0,193	0,092
Mean HR (bpm)	84,23 ± 16,96	84,19 ± 16,99	0,562	84,22 ± 17,04	84,27 ± 17,21	0,437	0,938	0,295
RMSSD (ms)	15,54 ± 10,55	15,60 ± 10,58	0,479	15,31 ± 10,57	14,90 ± 9,76	0,315	0,112	0,084
RR Tri	4,94 ± 2,75	4,98 ± 2,78	0,414	4,89 ± 2,70	4,95 ± 2,73	0,466	0,414	0,719
TINN	89,66 ± 54,59	88,55 ± 52,99	0,323	87,33 ± 53,68	86,16 ± 51,96	0,470	0,058	0,073
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA								
LF (u.n.)	66,02 ± 21,91	65,77 ± 22,75	0,682	65,55 ± 22,25	66,96 ± 22,16	0,116	0,491	0,120
HF (u.n.)	33,86 ± 21,88	34,10 ± 22,72	0,692	34,32 ± 22,19	32,91 ± 22,14	0,115	0,488	0,124
ANÁLISE NÃO-LINEAR								
SD1 (ms)	11,00 ± 7,47	11,04 ± 7,50	0,472	10,84 ± 7,48	10,55 ± 6,91	0,316	0,113	0,085
SD2 (ms)	21,63 ± 14,21	21,62 ± 14,15	0,987	21,31 ± 14,08	21,10 ± 13,61	0,537	0,200	0,094
SD2/SD1	2,20 ± 1,03	2,19 ± 1,04	0,582	2,21 ± 1,05	2,23 ± 1,07	0,200	0,841	0,112
Apen	1,17 ± 0,13	1,17 ± 0,12	0,616	1,17 ± 0,13	1,17 ± 0,13	0,544	0,459	0,765
SampEn	1,63 ± 0,36	1,65 ± 0,37	0,137	1,65 ± 0,36	1,65 ± 0,36	0,472	0,246	0,749
DFA α1	1,12 ± 0,35	1,12 ± 0,35	0,725	1,13 ± 0,36	1,13 ± 0,37	0,844	0,828	0,423
DFA α2	0,56 ± 0,21	0,57 ± 0,20	0,600	0,56 ± 0,19	0,56 ± 0,20	0,496	0,882	0,826

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; CCI: coeficiente de correlação intraclass; EPM: erro padrão de medida; MMD: mínima mudança detectável; DP: desvio padrão; Mean RR: duração média do intervalo R–R entre os batimentos cardíacos; ms: milissegundos; SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR; Mean HR: frequência cardíaca média; bpm: batimentos por minuto; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas dos intervalos RR; RR Tri: integral do histograma dos intervalos RR dividida pela altura do histograma; LF: unidade normalizada da banda de baixa frequência; HF: unidade normalizada da banda de alta frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio-padrão de longo prazo dos intervalos RR contínuos; DFA α 1: flutuações de tendência depurada (escala de curto prazo); DFA α 2: flutuações de tendência depurada (escala de longo prazo); ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostral. Não foram encontradas diferenças significativas intra ou interexaminador ($p > 0,05$).

A **Figura 2** ilustra um gráfico do tipo radar com os valores de ICC intra e interexaminador. De acordo com a interpretação de Fleiss, foram encontrados índices de confiabilidade excelentes nos valores de ICC, variando entre 0,970 e 0,999 para o Examinador 1, e entre 0,956 e 0,999 para o Examinador 2.

Figura 2. Gráfico radar ilustrando os coeficientes de correlação intraclass intra e interexaminador.



Mean RR: duração média do intervalo R-R entre os batimentos cardíacos; ms: milissegundos; SDNN: desvio-padrão dos intervalos R-R; Mean HR: frequência cardíaca média; bpm: batimentos por minuto; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas dos intervalos R-R; RR Tri: integral do histograma dos intervalos R-R dividida pela altura do histograma; LF (n.u.): unidade normalizada da banda de baixa frequência; HF (n.u.): unidade normalizada da banda de alta frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio-padrão de longo prazo dos intervalos R-R contínuos; DFA $\alpha 1$: flutuações de tendência depuradas (escala de curto prazo); DFA $\alpha 2$: flutuações de tendência depuradas (escala de longo prazo); ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostral.

Por sua vez, a análise interexaminador demonstrou que os ICCs de confiabilidade dos parâmetros de VFC variaram de 0,972 a 0,999, também segundo a interpretação de Fleiss. Na **Tabela 3**, podem ser observados os resultados de confiabilidade intraexaminador para o Examinador 1. Os valores de EPM variaram de 0,02 a 5,64, a MMD de 0,05 a 15,64 e o CV (%) de 0,28 a 8,04. Adicionalmente, a **Tabela 4** descreve os resultados encontrados na avaliação da confiabilidade intraexaminador do Examinador 2. Os valores de EPM variaram de 0,02 a 8,18, a MMD de 0,05 a 22,68 e o CV (%) de 0,24 a 8,14. A **Tabela 5** apresenta os valores de EPM variando de 0,02 a 6,17, MMD de 0,06 a 17,11 e CV (%) de 0,34 a 9,81. De modo geral, os CVs dos parâmetros de VFC permaneceram abaixo de 10% em todas as análises (intra e interexaminador).

Tabela 3. Análise da confiabilidade intraexaminador da VFC em pacientes com COVID-19 hospitalizados, na posição supina (Examinador 01).

Índice de VFC	CCI	EPM	EPM (%)	MMD	MMD (%)	Viés ± DP	CV (%)	95% limite de concordância
DOMÍNIO DO TEMPO								
Mean RR (ms)	0,999	4,12	0,56	11,42	1,55	-0,26 ± 5,37	0,28	-10,79, 10,26
SDNN	0,995	0,77	4,42	2,14	12,24	-0,01 ± 1,58	3,15	-3,12, 3,09
Mean HR (bpm)	0,999	0,54	0,64	1,49	1,77	0,03 ± 0,60	0,28	-1,14, 1,21
RMSSD (ms)	0,999	0,33	2,15	0,93	5,95	-0,05 ± 0,81	2,25	-1,65, 1,54
RR Tri	0,990	0,28	5,57	0,77	15,45	-0,04 ± 0,54	3,83	-1,11, 1,03
TINN	0,989	5,64	6,33	15,64	17,55	1,10 ± 11,31	4,25	-21,06, 23,28
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA								
LF (u.n.)	0,981	3,08	4,67	8,53	12,85	0,25 ± 6,12	4,30	-11,75, 12,24
HF (u.n.)	0,981	3,07	9,05	8,52	25,07	-0,23 ± 6,12	8,04	-12,24, 11,76
ANÁLISE NÃO-LINEAR								
SD1 (ms)	0,999	0,24	2,15	0,66	5,95	-0,04 ± 0,57	2,25	-1,17, 1,09
SD2 (ms)	0,993	1,19	5,49	3,29	15,21	0,01 ± 2,31	3,71	-4,53, 4,54
SD1/SD2	0,994	0,08	3,65	0,22	10,12	0,01 ± 0,15	2,84	-0,29, 0,31
DFA α 1	0,974	0,06	5,04	0,16	13,97	0,01 ± 0,11	5,43	-0,21, 0,22
DFA α 2	0,970	0,04	6,28	0,10	17,42	-0,01 ± 0,07	5,63	-0,14, 0,14
ApEn	0,981	0,02	1,47	0,05	4,08	-0,01 ± 0,03	1,33	-0,07, 0,06
SampEn	0,983	0,05	2,90	0,13	8,04	-0,01 ± 0,09	2,66	-0,19, 0,17

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; CCI: coeficiente de correlação intraclass; EPM: erro padrão de medida; MMD: mínima mudança detectável; DP: desvio padrão; Mean RR: duração média do intervalo R–R entre os batimentos cardíacos; ms: milissegundos; SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR; Mean HR: frequência cardíaca média; bpm: batimentos por minuto; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas dos intervalos RR; RR Tri: integral do histograma dos intervalos RR dividida pela altura do histograma; LF: unidade normalizada da banda de baixa frequência; HF: unidade normalizada da banda de alta frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio-padrão de longo prazo dos intervalos RR contínuos; DFA α 1: flutuações de tendência depurada (escala de curto prazo); DFA α 2: flutuações de tendência depurada (escala de longo prazo); ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostral.

Tabela 4. Análise da confiabilidade intraexaminador da VFC em pacientes com COVID-19 hospitalizados, na posição supina (Examinador 02).

Índice de VFC	CCI	EPM	EPM (%)	MMD	MMD (%)	Viés ± DP	CV (%)	95% limite de concordância
DOMÍNIO DO TEMPO								
Mean RR (ms)	0,999	4,13	0,56	11,46	1,56	0,20 ± 3,92	0,24	-7,48, 7,88
SDNN	0,978	1,57	9,20	4,36	25,50	0,23 ± 3,09	3,09	-5,82, 6,30
Mean HR (bpm)	0,999	0,54	0,64	1,50	1,78	-0,04 ± 0,58	0,24	-1,18, 1,10
RMSSD (ms)	0,956	2,13	14,12	5,91	19,13	0,41 ± 4,16	3,16	-7,74, 8,56
RR Tri	0,971	0,46	9,40	1,28	26,05	-0,06 ± 0,91	4,47	-1,85, 1,72
TINN	0,976	8,18	9,43	22,68	26,15	1,16 ± 16,31	3,61	-30,79, 33,12
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA								
LF (u.n.)	0,981	3,06	4,62	8,48	12,81	-1,41 ± 5,86	4,50	-12,91, 10,08
HF (u.n.)	0,982	2,97	8,85	8,24	24,52	1,40 ± 5,79	8,14	-9,94 ± 12,76
ANÁLISE NÃO-LINEAR								
SD1 (ms)	0,956	1,51	14,11	4,18	39,12	0,29 ± 2,94	3,16	-5,48, 6,06
SD2 (ms)	0,984	1,75	8,26	4,85	22,89	0,21 ± 3,47	3,36	-6,60, 7,03
SD1/SD2	0,993	0,09	3,99	0,25	11,07	-0,02 ± 0,17	2,83	-0,36, 0,31
DFA α1	0,981	0,05	4,45	0,14	12,34	-0,01 ± 0,10	4,91	-0,20, 0,19
DFA α2	0,983	0,03	4,54	0,07	12,58	-0,01 ± 0,05	4,72	-0,10, 0,09
Apen	0,984	0,02	1,41	0,05	3,90	0,01 ± 0,03	1,17	-0,06, 0,06
SampEn	0,989	0,04	2,29	0,10	6,34	-0,01 ± 0,07	2,08	-0,15, 0,14

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; CCI: coeficiente de correlação intraclass; EPM: erro padrão de medida; MMD: mínima mudança detectável; DP: desvio padrão; Mean RR: duração média do intervalo R–R entre os batimentos cardíacos; ms: milissegundos; SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR; Mean HR: frequência cardíaca média; bpm: batimentos por minuto; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas dos intervalos RR; RR Tri: integral do histograma dos intervalos RR dividida pela altura do histograma; LF: unidade normalizada da banda de baixa frequência; HF: unidade normalizada da banda de alta frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio-padrão de longo prazo dos intervalos RR contínuos; DFA α1: flutuações de tendência depurada (escala de curto prazo); DFA α2: flutuações de tendência depurada (escala de longo prazo); ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostral.

Tabela 5. Análise da confiabilidade interexaminador da VFC em pacientes com COVID-19 hospitalizados, na posição supina.

Índice de VFC	CCI	EPM	EPM (%)	MMD	MMD (%)	Viés ± DP	CV (%)	95% limite de concordância
DOMÍNIO DO TEMPO								
Mean RR (ms)	0.999	4.13	0.56	11.45	1.55	0.19 ± 5.83	0.34	-11.24, 11.63
SDNN	0.993	1.61	9.32	4.47	25.83	-0.23 ± 1.83	4.58	-3.82, 3.35
Mean HR (bpm)	0.999	0.54	0.64	1.49	1.77	-0.01 ± 0.69	0.34	-1.36, 1.35
RMSSD (ms)	0.995	0.75	4.84	2.07	13.42	-0.23 ± 1.47	3.76	-3.12, 2.66
RR Tri	0.983	0.36	7.23	0.98	20.04	-0.05 ± 0.70	5.33	-1.44, 1.33
TINN	0.987	6.17	6.97	17.11	19.33	-2.33 ± 12.32	5.76	-26.47, 21.81
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA								
LF (u.n.)	0.975	3.49	5.31	9.68	14.71	-0.47 ± 6.89	5.90	-13.98, 13.04
HF (u.n.)	0.976	3.41	10.01	9.46	27.76	0.46 ± 6.81	9.81	-12.88, 13.81
ANÁLISE NÃO-LINEAR								
SD1 (ms)	0.995	0.53	4.85	1.47	13.43	-0.16 ± 1.04	3.76	-2.21, 1.88
SD2 (ms)	0.992	1.27	5.89	3.51	16.33	-0.32 ± 2.52	5.16	-5.25, 4.61
SD1/SD2	0.993	0.09	3.95	0.24	10.94	0.01 ± 0.17	3.82	-0.33, 0.34
DFA α1	0.972	0.06	5.30	0.16	14.70	0.01 ± 0.11	5.99	-0.22, 0.23
DFA α2	0.966	0.04	6.69	0.10	18.54	-0.01 ± 0.07	6.58	-0.14, 0.14
Apen	0.975	0.02	1.76	0.06	4.87	0.01 ± 0.04	1.67	-0.07, 0.08
SampEn	0.980	0.03	5.05	0.08	14.00	0.01 ± 0.10	3.16	-0.18, 0.21

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; CCI: coeficiente de correlação intraclass; EPM: erro padrão de medida; MMD: mínima mudança detectável; DP: desvio padrão; Mean RR: duração média do intervalo R-R entre os batimentos cardíacos; ms: milissegundos; SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR; Mean HR: frequência cardíaca média; bpm: batimentos por minuto; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas dos intervalos RR; RR Tri: integral do histograma dos intervalos RR dividida pela altura do histograma; LF: unidade normalizada da banda de baixa frequência; HF: unidade normalizada da banda de alta frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio-padrão de longo prazo dos intervalos RR contínuos; DFA α1: flutuações de tendência depurada (escala de curto prazo); DFA α2: flutuações de tendência depurada (escala de longo prazo); ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostral.

DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo são: 1) a análise intra e interavaliador da VFC de curto prazo avaliada em pacientes hospitalizados com COVID-19 é uma medida confiável; 2) os coeficientes de variação em ambas as análises apresentaram valores inferiores a 10%. A principal contribuição desta investigação é assegurar aos profissionais que a análise da VFC em pacientes hospitalizados com COVID-19 é confiável, desde que siga os padrões estabelecidos na literatura^{25,40}. Além disso, apesar da perda amostral, os resultados demonstram que a VFC pode ser utilizada como um desfecho clínico no ambiente hospitalar, uma vez que a maior parte das coletas apresentou boa qualidade de sinal. Embora o foco deste estudo não tenha sido especificamente investigar o comportamento da VFC nessa população, os resultados fornecem informações valiosas sobre a modulação autonômica cardíaca para os profissionais que lidam com esses pacientes.

O poder prognóstico associado à VFC, que reflete indiretamente a atividade do SNA, tem sido objeto de diversas investigações científicas em diferentes populações^{41,42}. No entanto, os vieses que podem comprometer a qualidade do sinal e a interpretação dos resultados têm levantado preocupações quanto à aplicabilidade clínica, ressaltando a importância da padronização das coletas, das análises (métodos utilizados, diferenças intra e interexaminador), da descrição dos resultados e da identificação de artefatos, sejam de origem técnica (movimentos do indivíduo, eletrodo mal fixado) ou de origem fisiológica (batimentos ectópicos)⁴³.

Em pacientes infectados pela COVID-19 em nível ambulatorial e hospitalar, investigações prévias avaliaram a VFC como principal desfecho em diferentes níveis de gravidade clínica^{7,8,13,18}. Em pacientes que não necessitaram de hospitalização, a análise da VFC demonstrou bons índices de confiabilidade intra e interexaminador, sustentando seu uso clínico e científico¹⁹. No entanto, de forma interessante, algumas evidências apresentam resultados da avaliação desse desfecho em pacientes com COVID-19 em ambiente hospitalar^{8,13,44}. Embora a coleta nesse tipo de ambiente possa ser realizada e seja fortemente encorajada, uma revisão sistemática observou que, do ponto de vista metodológico, os estudos apresentam diferenças significativas que impediram comparações entre eles⁴⁵. Dessa forma, vieses metodológicos devem ser controlados e relatados para que a reprodutibilidade científica seja garantida e para que vieses que possam comprometer os resultados sejam minimizados, especialmente aqueles que geram artefatos durante a coleta do sinal biológico para análise posterior^{22,45}.

Aproximadamente 20% da amostra inicialmente recrutada foi excluída devido a problemas na qualidade do sinal ou perda do sinal durante a coleta. Diversos aspectos podem

justificar essa fragilidade metodológica: a qualidade do sinal pode ser comprometida por fatores como movimento durante a coleta, tosse, espirros e cochilos²². Na população aqui estudada, em que a prevalência de sintomas como tosse é significativa, esse fator não pode ser controlado e pode gerar ruído no traçado⁴⁶. Embora seja recomendado remover segmentos comprometidos dos dados batimento a batimento quando sinais não estacionários são identificados, utilizando filtros ou algoritmos específicos, tais remoções, quando realizadas de forma inadequada ou com o uso de filtros excessivamente restritivos, como os filtros forte e muito forte do software Kubios, podem afetar os componentes espectrais e contribuir para resultados enganosos^{22,34,47}. Também deve ser considerado que, como esse dispositivo opera por tecnologia Bluetooth, segundo o fabricante, a distância excessiva entre o sensor e o dispositivo receptor pode impedir a captação do sinal, levando à perda de dados. Outros fatores incluem bateria fraca no dispositivo acoplado ao tórax do paciente ou no dispositivo de monitoramento, movimentos excessivos, eletrodos danificados, interferência de roupas ou tecidos e problemas de pareamento com os aplicativos.

Assim, ao projetarmos nossos resultados à luz da literatura atual, podemos observar que Mol *et al.*⁴⁸, ao avaliarem o valor prognóstico da VFC em pacientes hospitalizados com COVID-19, concluíram que esse desfecho é capaz de prever mortalidade e encaminhamento para unidade de terapia intensiva. Observou-se que pacientes que apresentaram SDNN e RMSSD < 8 ms tiveram menor risco de serem admitidos na unidade de terapia intensiva, independentemente da idade e dos fatores de risco associados, e, naqueles com mais de 70 anos, um SDNN $\geq$ 8 ms foi capaz de prever uma chance 3,1 vezes maior de sobrevida quando comparado a valores mais baixos de VFC.

Ambas as variáveis são clinicamente importantes, especialmente ao se considerar que o RMSSD é uma medida sensível da atividade do sistema nervoso parassimpático e a principal medida no domínio do tempo utilizada para estimar alterações da VFC mediadas pelo nervo vago, enquanto o SDNN é influenciado por ambos os sistemas nervosos (simpático e parassimpático); entretanto, em registros de curto prazo em repouso, a principal fonte de variação do SNA nessa variável é mediada pelo sistema nervoso parassimpático²¹. Apesar das fragilidades do estudo, quando consideramos o ponto de corte descrito previamente e o projetamos sobre a natureza dos nossos resultados, clinicamente, as diferenças médias entre as análises intra e interexaminador, isto é, o viés entre elas, não são relevantes; contudo, os limites de concordância para a variável RMSSD do examinador 2 podem ter relevância clínica, uma vez que o intervalo de confiança de 95% ultrapassa o ponto de corte do estudo em questão.

Poucas investigações científicas foram realizadas com o objetivo de investigar a

confiabilidade intra e interexaminador da VFC, e bons índices de confiabilidade foram encontrados em indivíduos diabéticos⁴¹, adolescentes⁴⁹, crianças⁵⁰, adultos jovens⁵⁰, adultos de meia-idade⁵⁰ e em pacientes pós-COVID¹⁹, todos utilizando um monitor portátil de frequência cardíaca para a coleta do sinal biológico e o software Kubios para o processamento desse sinal. Em nossos resultados, a reprodutibilidade interexaminador apresentou maior percentual de coeficiente de variação em algumas variáveis, bem como valores de ICC mais baixos quando comparados às análises intraexaminador, especialmente nos índices do domínio da frequência e na análise não linear. Isso pode ser parcialmente justificado pela fragilidade do processamento do sinal, uma vez que a distribuição gaussiana adequada dos intervalos R-R pode ser difícil de ser obtida, comprometendo a seleção do trecho com maior estacionariedade, especialmente em pacientes que apresentam altas taxas de VFC⁵⁰. Diante disso, deve-se considerar que, em ambas as análises (intra e interexaminador), as diferenças encontradas podem ser explicadas pela natureza dos aspectos metodológicos utilizados por ambos os avaliadores e pelos critérios empregados para selecionar o melhor trecho estacionário que, embora tenham sido padronizados antes das análises, ainda dependem do viés do avaliador responsável para eleger a seção com maior estacionariedade do sinal⁵⁰.

Não há dúvidas de que a COVID-19 afeta a modulação autonômica cardíaca, e uma série de evidências tem demonstrado o impacto da infecção viral não apenas pelo SARS-CoV-2, mas também por outros microrganismos responsáveis por grandes epidemias em escala populacional. Dessa forma, o uso de métodos de avaliação alternativos e financeiramente acessíveis na medicina tem sido cada vez mais valorizado pela comunidade clínica e científica, contribuindo para o avanço na identificação, no controle e no monitoramento de desfechos desfavoráveis. Na prática, a VFC tem oferecido parâmetros importantes para a avaliação da saúde cardiovascular; contudo, o corpo científico atual tem destacado de forma crescente a importância de atenção às limitações técnicas e aos vieses capazes de comprometer os resultados, incluindo aqueles inerentes à natureza das avaliações de sinais biológicos, decorrentes da falta de padronização das análises^{51,52}.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Este estudo fornece dados do EPM, bem como da MMD, para a avaliação da VFC nos domínios do tempo, da frequência e na análise não linear em pacientes hospitalizados com COVID-19. Especificamente, de acordo com os valores de EPM e MMD, em termos de implicações clínicas, este estudo possibilitará a avaliação da COVID-19 por meio da análise autonômica do sistema nervoso autonômico cardíaco via VFC em diferentes momentos e por

diferentes avaliadores.

PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

Nossos achados destacam pontos fortes que vão além da originalidade da investigação e do tamanho da amostra. Embora as diretrizes para estudos de confiabilidade enfatizem a adequação do ICC como garantia metodológica para esse tipo de investigação⁴², apresentamos dados suplementares que aprimoram a interpretação dos resultados, incluindo o EPM e a MMD para cada variável. Isso auxilia na distinção entre mudanças reais e erros aleatórios de medida. Além disso, a análise de Bland-Altman⁴³ delineou a concordância entre as medidas intra- e interexaminador, e o CV foi empregado para avaliar a dispersão relativa. Por outro lado, devemos reconhecer de forma transparente algumas limitações: 1) a amostra foi predominantemente composta por pacientes com gravidade moderada; e 2) pacientes em ventilação mecânica foram excluídos das análises, considerando que muitos deles utilizavam sedativos e bloqueadores neuromusculares, o que comprometeria a análise da modulação autonômica cardíaca.

CONCLUSÃO

Ao considerar diferentes momentos e diferentes avaliadores, a VFC de curto prazo em repouso de pacientes hospitalizados com COVID-19, avaliada por meio de um dispositivo portátil de frequência cardíaca, apresenta excelente confiabilidade. Adicionalmente, reforçamos a importância da padronização das análises a fim de reduzir vieses nos resultados e garantir a reprodutibilidade científica.

DECLARAÇÕES

Aprovação ética e consentimento para participação

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Ceuma (número do protocolo: 4.610.070) e da Universidade Federal de São Carlos (número do protocolo: 33265220.9.0000.5504). Todos os participantes que concordaram voluntariamente em participar assinaram um termo de consentimento.

Disponibilidade de dados de apoio

Os conjuntos de dados utilizados e/ou analisados durante o presente estudo estão disponíveis com o autor correspondente mediante solicitação razoável.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito ou interesse concorrente.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

Contribuições dos autores

Conceitualização, ADS, MRO, AP, RSM, SSS, DBD, ABS; Curadoria dos dados, ADS, AP, LNR, CPSC, DBD, ABS; Análise formal, ADS, MRO, AP, RSM, SSS, DBD, ABS; Metodologia, ADS, MRO, AP, RSM, SSS, DBD, RA, SAP, ABS; Redação – rascunho original, ADS, MRO, AP, RSM, SSS, DBD, ABS; Redação – revisão e edição, ADS, MRO, AP, RSM, SSS, CPSC, DBD, RA, SAP, ABS

Agradecimentos

Aos pacientes que participaram da pesquisa. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por manterem os programas de pós-graduação no Brasil. A professora Dra. Audrey Borghi-Silva possui bolsa de Produtividade em Pesquisa do CNPq – Nível 1B. Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos – SP-Brasil (HU-UFSCar) e Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

REFERÊNCIAS

1. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, Thüsen J von der, Timofeev S, Gorkiewicz G, Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020;477:359–372.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782–793.
3. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit* 2020;26.
4. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell* 2020;183:16-27.e1.
5. Roth GA, Vaduganathan M, Mensah GA. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cardiovascular Health in 2020: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:631.

6. Oliveira MR, Back GD, Luz Goulart C da, Domingos BC, Arena R, Borghi-Silva A. Endothelial function provides early prognostic information in patients with COVID-19: A cohort study. *Respir Med* 2021;185.
7. Scala I, Bellavia S, Luigetti M, Brunetti V, Broccolini A, Gabrielli M, Zileri Dal Verme L, Calabresi P, Marca G Della, Frisullo G. Autonomic dysfunction in non-critically ill COVID-19 patients during the acute phase of disease: an observational, cross-sectional study. *Neurol Sci* 2022.
8. Taman H, Mageed N, Elmorsy M, Elfayoumy S, Elawady M, Farid A, Abdelmonem M, Abdelbaser I. Heart rate variability as an indicator of COVID-19 induced myocardial injury: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2023;23:17.
9. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:743.
10. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol* 2007;74:224–242.
11. Chapleau MW, Sabharwal R. Methods of assessing vagus nerve activity and reflexes. *Heart Fail Rev* 2011;16:109.
12. Tseng CY, Chang JCY, Chen YC, Huang HH, Lin CS, How CK, Yen DHT. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after Emergency Department treatment. *J Chin Med Assoc* 2018;81:47–52.
13. Khodadadi F, Punait S, Kolacz J, Zand F, Foroutan A, Lewis GF. Use of heart rate variability to predict hospital length of stay for COVID-19 patients: A prospective observational study. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2021;11:134.
14. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol Res Nurs* 2020;22:45–56.
15. Mol MBA, Strous MTA, Osch FHM van, Jeroen Vogelaar F, Barten DG, Farchi M, Foudraine NA, Gidron Y. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. *PLoS One* 2021;16.
16. Archiza B, Simões RP, Mendes RG, Fregonezi GAF, Catai AM, Borghi-Silva A. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. *Brazilian J Phys Ther* 2013;17:401–408.
17. Suh HW, Kwon CY, Lee B. Long-Term Impact of COVID-19 on Heart Rate Variability: A Systematic Review of Observational Studies. *Healthc* 2023;11:1095.

18. Oliveira, Murilo Rezende; Domingos, Bianca Cristina;Goulart, Cássia da Luz; Back, Guilherme Dionir; Borghi-Silva A. Hospitalized Patients With Covid-19 Have Changes In The Cardiac Autonomic Control? A Cohort Study. *J Med Case Reports Case Ser* 2023.
19. Almeida LV de, Santos-de-Araújo AD, Cutrim RC, Tavares RR de J, Borghi-Silva A, Pereira FHF, Pontes-Silva A, Rêgo AS, Rocha DS, Marinho RS, Dibai-Filho AV, Bassi-Dibai D. Intra- and Interrater Reliability of Short-Term Measurement of Heart Rate Variability on Rest in Individuals Post-COVID-19. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19.
20. Matheson GJ. We need to talk about reliability: Making better use of test-retest studies for study design and interpretation. *PeerJ* 2019;2019.
21. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Heal* 2017;5:258.
22. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF de, Silva E da, Takahashi AC de M, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther* 2020;24:91–102.
23. Kottner J, Audigé L, Brorson S, Donner A, Gajewski BJ, Hróbjartsson A, Roberts C, Shoukri M, Streiner DL. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol* 2011;64:96–106.
24. Donner A, Eliasziw M. Sample size requirements for reliability studies. *Stat Med* 1987;6:441–448.
25. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
26. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli R Di. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* 2023.
27. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2451–2460.
28. Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, Pantoni CBF, Simões RP, Martins LEB, Catai AM. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2008;102:1117–1123.
29. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today* 2015;50:117.
30. Santos-de-Araújo AD, Bassi-Dibai D, Camargo PF, Marinho RS, Goulart C da L, Dourado IM, Ricci PA, Mendes RG, Borghi-Silva A. Inter- and intrarater reliability of short-term measurement of heart rate variability on rest in chronic obstructive pulmonary disease

(COPD). *Heart Lung* 2023;62:64–71.

31. Malik M, John Camm A, Thomas Bigger J, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, Fallen EL, Kennedy HL, Kleiger RE, Lombardi F, Malliani A, Moss AJ, Rottman JN, Schmidt G, Schwartz PJ, Singer DH. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
32. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Heal* 2017;5:258.
33. Alcantara JMA, Plaza-florido A, Amaro-gahete FJ, Acosta FM, Migueles JH, Molinagarcia P, Sacha J, Sanchez-delgado G, Martinez-tellez B. Impact of Using Different Levels of Threshold-Based Artefact Correction on the Quantification of Heart Rate Variability in Three Independent Human Cohorts. *J Clin Med* 2020;9.
34. Alcantara JMA, Plaza-florido A, Amaro-gahete FJ, Acosta FM, Migueles JH, Molinagarcia P, Sacha J, Sanchez-delgado G, Martinez-tellez B. Impact of Using Different Levels of Threshold-Based Artefact Correction on the Quantification of Heart Rate Variability in Three Independent Human Cohorts. *J Clin Med* 2020;9.
35. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri H V., Peng CK, Schmidt G, Yamamoto Y. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1341–1353.
36. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016;15:155.
37. Fleiss JL. *Design and Analysis of Clinical Experiments*. 1986.
38. Weir JP. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J strength Cond Res* 2005;19:231–240.
39. Atkinson G, Nevill AM. Statistical Methods For Assessing Measurement Error (Reliability) in Variables Relevant to Sports Medicine. *Sport Med* 1998 264 2012;26:217–238.
40. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF de, Silva E da, Takahashi AC de M, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther* 2020;24:91.
41. Bassi D, Santos-de-Araújo AD, Camargo PF, Dibai-Filho AV, Fonseca MA da, Mendes RG, Borghi-Silva A. Inter and Intra-Rater Reliability of Short-Term Measurement of Heart Rate Variability on Rest in Diabetic Type 2 Patients. *J Med Syst* 2018;42.
42. Santos-de-Araújo AD, Bassi-Dibai D, Camargo PF, Marinho RS, Goulart C da L, Dourado IM, Ricci PA, Mendes RG, Borghi-Silva A. Inter- and intrarater reliability of short-

term measurement of heart rate variability on rest in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Hear Lung* 2023;62:64–71.

43. Billman GE, Huikuri H V., Sacha J, Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front Physiol* 2015;6.
44. Silva RB da, Neves VR, Barros MC, Gambassi BB, Schwingel PA, Sobral-Filho DC. Autonomic dysfunction in COVID-19 patients receiving mechanical ventilation: A cross-sectional study. *São Paulo Med J* 2023;141:2022513–2022514.
45. Karmali SN, Sciusco A, May SM, Ackland GL. Heart rate variability in critical care medicine: a systematic review. *Intensive Care Med Exp* 2017;5.
46. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020 193 2020;19:141–154.
47. Santos-de-Araújo AD, Castello-Simões V, Bassi-Dibai D, Heubel AD, Marinho RS, Camargo PF, Schaufauser NS, Dourado IM, Mendes RG, Roscani MG, Arena R, Borghi-Silva A. Impact of different corrective filters on heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: conclusions and recommendations for future research. *Res Biomed Eng* 2024;1–14.
48. Mol MBA, Strous MTA, Osch FHM van, Jeroen Vogelaar F, Barten DG, Farchi M, Foudraine NA, Gidron Y. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. *PLoS One* 2021;16.
49. Farah BQ, Lima AHR de A, Cavalcante BR, Oliveira LMFT de, Brito AL da S, Barros MVG de, Ritti-Dias RM. Intra-individuals and inter- and intra-observer reliability of short-term heart rate variability in adolescents. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016;36:33–39.
50. Plaza-Florido A, Alcantara JMA, Migueles JH, Amaro-Gahete FJ, Acosta FM, Mora-Gonzalez J, Sacha J, Ortega FB. Inter- and intra-researcher reproducibility of heart rate variability parameters in three human cohorts. *Sci Reports* 2020 101 2020;10:1–11.
51. Plaza-Florido A, Sacha J, Alcantara JMA. Short-term heart rate variability in resting conditions: methodological considerations. *Kardiol Pol* 2021;79:745–755.
52. Laborde S, Mosley E, Bellenger C, Thayer J. Editorial: Horizon 2030: Innovative Applications of Heart Rate Variability. *Front Neurosci* 2022;16:937086.

ARTIGO 2

IMPACT OF COVID-19 ON HEART RATE VARIABILITY IN POST-COVID INDIVIDUALS COMPARED TO A CONTROL GROUP

IMPACTO DA COVID-19 NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS PÓS-COVID EM COMPARAÇÃO COM UM GRUPO CONTROLE.

Aldair Darlan Santos-de-Araújo¹, Daniela Bassi-Dibai^{2,3}, Renan Shida Marinho⁴, Izadora Moraes Dourado¹, Lucivalda Viegas de Almeida³, Sigrid de Sousa dos Santos⁵, Shane A. Phillips⁶, **Audrey Borghi-Silva¹**

¹Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP – Brasil.

²Departamento de Odontologia, Universidade CEUMA, São Luís, MA – Brasil

³Programa de Pós-Graduação em Gestão de Programas e Serviços de Saúde, Universidade CEUMA, São Luís – MA, Brasil.

⁴Programa de Pós-Graduação Interunidades de Bioengenharia, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, Brasil.

⁵Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP – Brasil.

⁶Departamento de Fisioterapia, College of Applied Health Sciences, University of Illinois at Chicago, IL – USA

Autor Correspondente:

Audrey Borghi-Silva. Universidade Federal de São Carlos, Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Physical Therapy Department, Rodovia Washington Luiz, Postal Code - 13565-905, São Carlos – SP, Brazil. E-mail: audrey@ufscar.br.

Publicado na revista Scientific Reports (Open Access).

Fator de impacto: 3.9 | Highest Percentile Scopus: 89% | Qualis CAPES: A1.

DOI: 10.1038/s41598-024-82411-w

Rights and permissions

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

RESUMO

Este estudo investigou o impacto da COVID-19 leve na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em grupos estratificados pelo tempo após a infecção e comparados a um grupo saudável da mesma faixa etária, sem infecção prévia pelo vírus e sem necessidade de hospitalização. Trata-se de um estudo transversal. A amostra foi dividida em quatro grupos: grupo controle (GC) (n = 31), grupo 1 (G1): ≤ 6 semanas após a infecção (n = 34), grupo 2 (G2): 2–6 meses (n = 30) e grupo 3 (G3): 7–12 meses após a infecção (n = 35). Para a análise da VFC, foram utilizados índices lineares (domínios do tempo e da frequência) e não lineares. Para as comparações entre os grupos, foram utilizados os testes ANOVA one-way ou Kruskal–Wallis, de acordo com a distribuição dos dados. O tamanho do efeito foi calculado com base no d de Cohen ou no η^2 . Regressões lineares simples e múltiplas foram realizadas para investigar a interação entre desfechos clínicos e parâmetros da VFC. Ao todo, 130 indivíduos foram incluídos. Os grupos G1 e G2 apresentaram menor modulação parassimpática quando comparados ao GC ($p < 0,05$), enquanto o G3 apresentou aumento da modulação parassimpática em comparação ao G1 ($p < 0,05$). Foram encontrados tamanhos de efeito moderados a grandes, de acordo com o d de Cohen ou o η^2 . Os modelos de regressão linear múltipla identificaram a idade e o tempo desde a infecção como preditores significativos do RMSSD (R^2 ajustado = 0,227) e do SD1 (R^2 ajustado = 0,242), enquanto a idade foi significativa para o SDNN (R^2 ajustado = 0,213). O IMC, a hipertensão arterial e a dislipidemia não foram significativos em nenhum dos modelos. Para o HF (u.n.), o tempo desde a infecção foi consistentemente significativo, com o estresse emergindo como preditor no Modelo 2 (R^2 ajustado = 0,143). O tempo de recuperação desde o diagnóstico e a idade influenciam a recuperação da VFC, sugerindo um efeito transitório da doença sobre o sistema nervoso autônomo.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Autônomo; Variabilidade da Frequência Cardíaca; COVID-19.

INTRODUÇÃO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem respaldado uma série de publicações científicas que abordam o comprometimento do sistema nervoso autonômico (SNA) em indivíduos acometidos pela COVID-19 em diferentes níveis de gravidade¹⁻³. Até o momento, os resultados são inconclusivos e elementares⁴, exigindo maior esclarecimento quanto ao comprometimento desse sistema; entretanto, a tempestade de citocinas inflamatórias desencadeada por essa doença contribui não apenas para o prejuízo da homeostase, mas também justifica parcialmente o distúrbio do SNA^{2,5,6}. Uma vez afetado, isso desencadeia um desequilíbrio no SNA, exigindo uma resposta compensatória do organismo para lidar com o comprometimento sistêmico, na tentativa de preservar a homeostase².

A relação entre infecção viral e VFC tem sido investigada em diversas condições patológicas, e o comprometimento do SNA foi documentado em diferentes níveis de disfunção e gravidade⁷⁻⁹. Contudo, no que se refere à infecção por COVID-19, o que se observa atualmente é que a ciência tem apresentado divergências nos achados, contrastando tanto um aumento do tônus parassimpático quanto do tônus simpático na VFC de indivíduos não hospitalizados, sintomáticos ou assintomáticos, em diferentes faixas etárias^{1,10}. Isso acaba por abrir uma ampla margem de discussão acerca da verdadeira natureza da modulação autonômica cardíaca nessa população, em função da escassez de evidências, da grande variedade de instrumentos de registro utilizados, do tempo de registro empregado para as análises subsequentes e dos dados inconclusivos publicados até o momento, o que dificulta a compreensão dos reais mecanismos fisiológicos e, conseqüentemente, a tomada de decisão na prática clínica¹¹.

Diante disso e ciente da lacuna científica existente, este estudo tem como objetivo investigar o impacto da COVID-19 na VFC em grupos estratificados pelo tempo após a infecção (≤ 6 semanas, 2–6 meses e 7–12 meses), em comparação com controles saudáveis. Secundariamente, buscamos investigar se o tempo desde a infecção influencia as variáveis de VFC. Nossa hipótese é que indivíduos que tiveram COVID-19 apresentam redução da VFC com predominância simpática nos estágios iniciais da infecção e que existe uma associação entre os desfechos da VFC e o tempo desde o diagnóstico da infecção.

METODOLOGIA

Desenho do estudo e considerações éticas

Trata-se de um estudo transversal relatado de acordo com as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)¹². A pesquisa foi

conduzida na Universidade Ceuma (São Luís – MA, Brasil / parecer nº 4.179.747) e na Universidade Federal de São Carlos (São Carlos – SP, Brasil / parecer nº 5.499.064), após a aprovação dos procedimentos do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa das instituições, sendo realizada de acordo com a Declaração de Helsinque. Todos os indivíduos foram informados sobre os objetivos do estudo, e o consentimento livre e esclarecido foi obtido.

Participantes

Indivíduos de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, positivos para SARS-CoV-2 de acordo com o teste positivo de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), foram incluídos entre novembro de 2020 e setembro de 2023. Os sintomas leves de COVID-19 foram definidos de acordo com as Diretrizes de Tratamento da COVID-19 do *National Institutes of Health*¹³: presença de sinais e sintomas da doença, como febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos, diarreia, perda do paladar e do olfato, saturação periférica de oxigênio ($\geq 95\%$), ou seja, sem necessidade de oxigenoterapia suplementar e/ou ventilação mecânica, ausência de dispneia (>20 incursões respiratórias por minuto), indivíduos não hospitalizados ou que não apresentaram alterações em exames de imagem torácica.

Os indivíduos foram estratificados de acordo com o tempo desde a infecção em três grupos: Grupo 1 (G1), composto por indivíduos avaliados até 6 semanas após o teste positivo para SARS-CoV-2 e o término do período de isolamento; Grupo 2 (G2), composto por indivíduos avaliados entre 2 e 6 meses após a infecção; Grupo 3 (G3), composto por indivíduos avaliados entre 7 e 12 meses após a infecção. Os indivíduos foram excluídos se apresentassem diagnóstico de doença moderada, grave ou crítica; histórico de infarto do miocárdio; implante de marcapasso ou qualquer tipo de síntese metálica; histórico de doença cardíaca, angina instável, hipertensão arterial não controlada, diabetes mellitus não controlado ou insulín dependente, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasias, comprometimento cognitivo, uso declarado de drogas ilícitas ou gravidez.

Grupo controle (GC): os critérios de inclusão para este grupo foram baseados em autorrelato. Os participantes desse grupo foram recrutados antes da pandemia e fazem parte de um banco de dados pré-existente do laboratório. Para atender aos critérios, era essencial que os indivíduos aparentemente saudáveis não apresentassem histórico de doenças cardiovasculares, respiratórias, metabólicas e/ou sistêmicas (como hipertensão arterial, diabetes mellitus, arritmias cardíacas, distúrbios hormonais, doenças respiratórias de caráter restritivo ou obstrutivo, câncer, e infecção viral em curso), inflamação ou dor de qualquer natureza. Além disso, não poderiam apresentar distúrbios neurológicos ou déficits cognitivos que

comprometessem a compreensão e a execução das avaliações, não poderiam ser fumantes ou ex-fumantes, nem fazer uso contínuo e desordenado de álcool e/ou drogas ilícitas. Adicionalmente, os indivíduos não poderiam estar fazendo uso de medicamentos psicotrópicos ou de outros fármacos sabidamente capazes de alterar a atividade autonômica por, no mínimo, 4 semanas antes do início do estudo.

Tamanho da Amostra

Foi utilizada amostragem *post hoc* por meio da família de testes F do *software* G*Power (versão 3.1.9.7) para ANOVA one-way¹⁴. O tamanho amostral total deveria variar entre 128 e 132 indivíduos, divididos em quatro grupos independentes com idades médias semelhantes ($p > 0,05$). Dessa forma, a estratégia amostral foi composta por tamanho de efeito $F = 0,21$, $\alpha = 0,05$, $\lambda = 6,27$, F crítico = 2,67 e poder estatístico $(1-\beta) = 0,52$ ^{15,16}. Portanto, o estudo deveria apresentar uma configuração amostral de, no mínimo, 130 participantes, distribuídos nos respectivos grupos.

Avaliação da dispneia – Medical Research Council Modificado (mMRC)

Este instrumento consiste em um questionário composto por cinco itens, no qual os pacientes avaliam o grau de sua limitação funcional, indicando o impacto da dispneia sobre sua mobilidade. Os pacientes expressam seu nível subjetivo de dispneia selecionando um valor de 0 a 4¹⁷. Escores mais elevados no mMRC estão associados a maiores limitações nas atividades da vida diária relacionadas à dispneia.

Registro de Vacinação

As informações referentes à data de administração da vacina contra a COVID-19 foram registradas por meio da combinação de respostas obtidas em entrevistas e da documentação comprobatória da vacinação. Entrevistas estruturadas foram realizadas para coletar dados autorreferidos dos indivíduos. Nos casos em que o cartão de registro da vacinação contra a COVID-19 não estivesse disponível, os participantes foram orientados a apresentar posteriormente o comprovante. Indivíduos que optaram por não realizar qualquer imunização também foram registrados. A coleta de dados foi exclusivamente direcionada à vacinação contra a COVID-19, não sendo realizadas avaliações referentes a outras vacinas¹⁸.

Avaliação da Sintomatologia

A avaliação dos sintomas dos indivíduos incluídos foi baseada no autorrelato dos sintomas no momento da coleta de dados: tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar, fadiga, dor

muscular, cefaleia, ageusia, anosmia, queda de cabelo, perda de memória, ansiedade e coriza^{19,20}.

Nível de atividade física habitual – Questionário Baecke

Trata-se de um instrumento autoaplicável, baseado em autorrelato, que avalia a atividade física realizada nos 12 meses anteriores. Composto por 16 itens, é categorizado em três domínios: ocupacional (itens 1 a 8), esportes (itens 9 a 12) e lazer (itens 13 a 16). As pontuações das respostas seguem a escala de Likert (1–5)²¹. A pontuação do domínio ocupacional é obtida pela soma das respostas indicadas e divisão por 8 (para o item 2, o valor indicado deve ser subtraído de 6). A pontuação do domínio esportes é calculada pela soma dos valores indicados e divisão por 4. Para o cálculo da pontuação do domínio lazer, todas as respostas selecionadas são somadas e o total é dividido por 4 (para o item 13, o valor indicado deve ser subtraído de 6). A pontuação final de cada domínio varia de 1 a 5, sendo que valores mais elevados refletem maiores níveis de atividade física^{21,22}.

Mini exame do estado mental (MEEM)

O MEEM foi administrado por um examinador experiente, na forma de entrevista, com o objetivo de rastrear a função cognitiva dos indivíduos. O teste visa avaliar diferentes parâmetros cognitivos, contendo questões agrupadas em sete categorias, destinadas a avaliar funções cognitivas específicas, tais como: orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), evocação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). A pontuação do MEEM varia de 0 (maior grau de comprometimento cognitivo) a 30 pontos (melhor capacidade cognitiva)²³.

Avaliação da VFC

As avaliações dos indivíduos foram realizadas no período da manhã, com o objetivo de minimizar variações relacionadas ao ciclo circadiano. O sono, a alimentação e a iluminação do ambiente foram rigorosamente controlados. Todos os participantes foram orientados a manter uma rotina regular de sono nas 24 horas que antecederam a coleta de dados, com um mínimo de 7 horas de sono contínuo. A dieta foi padronizada, sendo os participantes instruídos a evitar refeições nas duas horas anteriores à coleta de dados. Durante o procedimento, a iluminação da sala foi mantida constante, evitando a exposição à luz intensa que pudesse alterar os ritmos circadianos dos participantes.

Os indivíduos foram instruídos a abster-se do consumo de substâncias estimulantes (álcool, cafeína, nicotina, chocolate, refrigerantes e bebidas energéticas) e da prática de exercícios físicos intensos tanto no dia anterior quanto no dia do exame. Os participantes foram posicionados em decúbito dorsal, com a temperatura ambiente mantida entre 22–24 °C e a umidade relativa entre 50–60%, sendo orientados a permanecer relaxados, respirar espontaneamente, evitar falar e não realizar movimentos ou dormir durante o processo de coleta de dados. Antes da coleta, permaneceram por um período de relaxamento de 10 minutos para estabilização da frequência cardíaca²⁴. O monitor de frequência cardíaca Polar RS800CX (Polar Electro Oy Inc., Kempele, Finlândia) foi utilizado para a captação do sinal de VFC por um período de 10–15 minutos, com frequência de amostragem de 1.000 Hz²⁴. O examinador possuía experiência mínima de 60 meses na análise do sinal de VFC.

O *software* Kubios Standard [HRV Analysis, versão 3.5.0, University of Eastern Finland, <https://www.kubios.com/>] foi utilizado para a análise dos sinais de VFC. Os artefatos identificados foram corrigidos utilizando o filtro baixo disponível no *software*. A série de intervalos R–R foi submetida à remoção de tendência (*detrending*) por meio do método de suavização, com λ fixado em 500, e interpolação cúbica na taxa padrão de 4 Hz. Em seguida, foi realizada uma inspeção visual do registro obtido durante a coleta, com a seleção do segmento que apresentava maior estacionariedade do sinal em uma janela temporal de 5 minutos. Para isso, a seleção atendeu aos seguintes critérios: (1) ausência de intervalos R–R atípicos de grande magnitude; (2) equidistância dos intervalos R–R; e (3) distribuição gaussiana observada nos gráficos dos intervalos R–R e da frequência cardíaca²⁵.

As variáveis de análise da VFC foram extraídas a partir de análises lineares (domínios do tempo e da frequência) e não lineares. Na análise linear do domínio do tempo, foram avaliadas as seguintes variáveis: duração média do intervalo R–R (Mean RR), em milissegundos (ms); desvio-padrão de todos os intervalos normais N–N (SDNN), em ms; frequência cardíaca média (Mean HR), em batimentos por minuto (bpm); raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado dos intervalos R–R (RMSSD), em ms; a integral da densidade do histograma dos intervalos R–R dividida por sua altura (RR Tri); e a largura da base do histograma que representa os intervalos N–N (TINN)^{26,27}. Para a análise linear no domínio da frequência, a análise espectral foi realizada por meio da Transformada Rápida de Fourier (FFT), e os componentes foram reportados nas bandas de alta frequência (HF) (0,15–0,40 Hz) e baixa frequência (LF) (0,04–0,15 Hz), expressos em unidades normalizadas (u.n.) e em milissegundos ao quadrado (ms²)^{26,27}.

A análise não linear da VFC foi realizada para obter o desvio-padrão perpendicular à

linha de identidade (SD1) e o desvio-padrão ao longo da linha de identidade (SD2), representando, respectivamente, a modulação parassimpática e simpática; além da entropia aproximada (ApEn), entropia amostral (SampEn) e da análise de flutuação da VFC com remoção de tendência (*detrended fluctuation analysis*), que descreve as flutuações de curto (DFA α 1) e longo prazo (DFA α 2), em que o valor um (1) indica comportamento caótico, um e meio (1,5) corresponde à regularidade e meio (0,5) corresponde à aleatoriedade^{27,28}.

Análise Estatística

Os dados quantitativos foram apresentados como média e desvio-padrão, enquanto os dados qualitativos foram apresentados em valores absolutos e percentuais. O teste de Shapiro–Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Para as comparações entre os grupos, foi empregado o teste ANOVA one-way quando os pressupostos de normalidade foram atendidos. O teste de Kruskal–Wallis foi utilizado quando esse pressuposto foi violado. O teste do qui-quadrado (χ^2) foi empregado para a comparação de dados qualitativos. Devido às múltiplas comparações entre os grupos, foi aplicada a correção pelos testes de Tukey ou de Dunn. As comparações dos índices de VFC entre os grupos foram expressas como média, desvio-padrão (DP), diferença média (DM), intervalo de confiança da diferença (IC95%) e tamanho de efeito calculado por meio do d de Cohen, com a categorização baseada nos valores estabelecidos por Cohen²⁹.

O tamanho do efeito foi calculado com base no d de Cohen (distribuição paramétrica) ou no eta quadrado (η^2) (distribuição não paramétrica), de acordo com o site: <https://www.psychometrica.de/effect_size.html>. A seguinte interpretação foi considerada para o d de Cohen: 0,2 (pequeno), 0,5 (moderado) e > 0,8 (grande) tamanho de efeito²⁹. Para o η^2 , valores próximos de 0,01 são considerados pequenos, em torno de 0,06 moderados e superiores a 0,15 grandes tamanhos de efeito³⁰. Para definir as variáveis preditoras do RMSSD (ms), SDNN (ms), HF (n.u.) e SD1 (ms), foi realizada análise de regressão linear univariada. As variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas na regressão linear múltipla utilizando o método de seleção forward³¹. O modelo final de regressão múltipla foi então ajustado pelo método *enter*, visando melhorar a explicação da variância (R^2 ajustado).

A homocedasticidade dos resíduos foi avaliada por meio de um gráfico de dispersão dos resíduos não padronizados em relação aos valores ajustados. Essa avaliação foi realizada para verificar o pressuposto de que a variância dos resíduos é constante ao longo dos valores ajustados e para assegurar o atendimento da suposição de homocedasticidade exigida para a análise de regressão³². Utilizamos o teste de Durbin–Watson para verificar a presença de

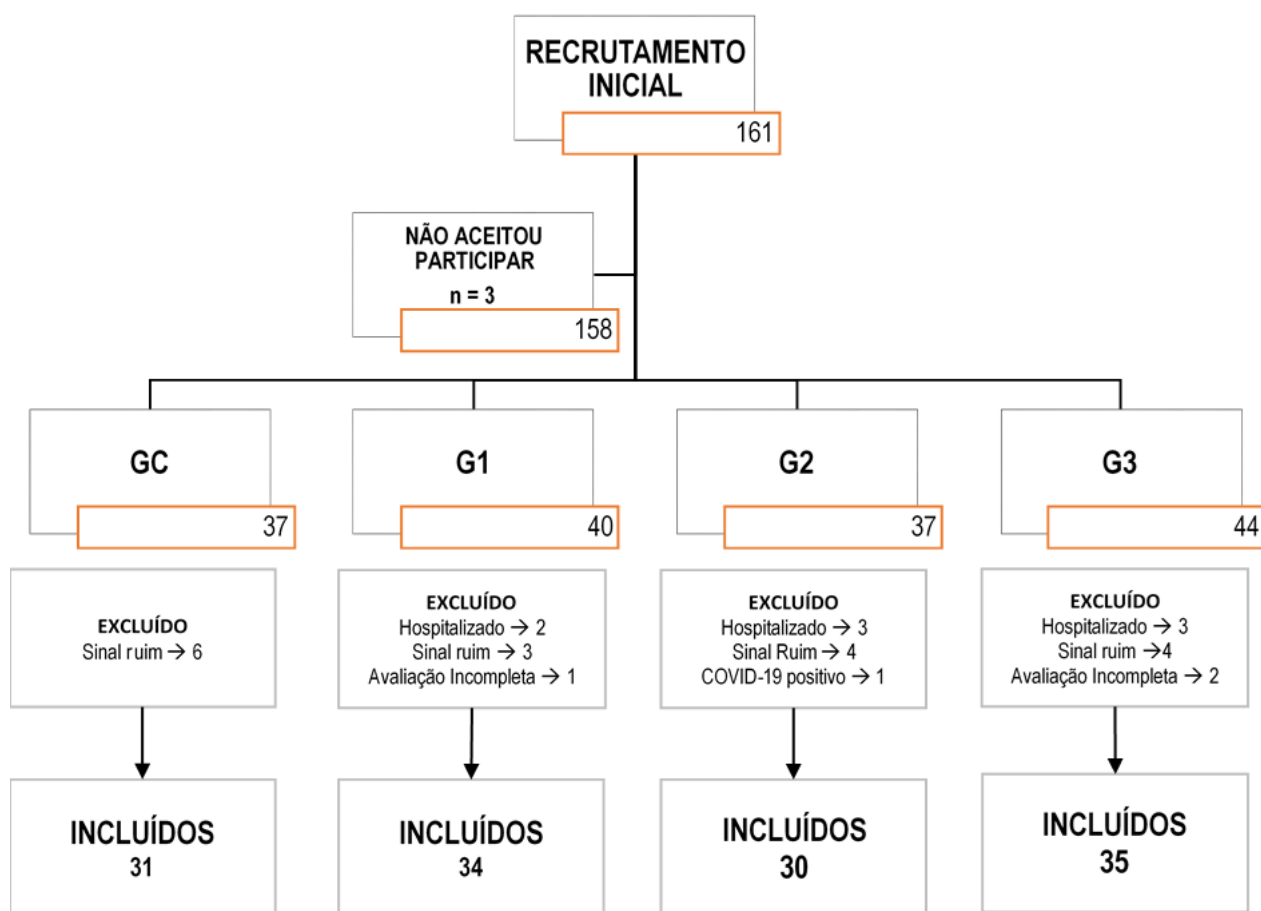
autocorrelação nos resíduos do modelo de regressão, em que valores próximos de 2 indicam ausência de autocorrelação, valores < 2 sugerem autocorrelação positiva e valores > 2 indicam autocorrelação negativa³³. A colinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada por meio do Fator de Inflação da Variância (FIV) e da tolerância: valores de FIV abaixo de 10 e tolerância próxima de 1 foram considerados aceitáveis para descartar a presença de colinearidade³⁴.

Foi considerado um número mínimo de 15 participantes para cada variável independente adicionada ao modelo final de regressão múltipla^{32,35}. Todas as análises foram realizadas utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) [IBM–SPSS, versão 20.0 para Windows, Armonk, NY, <https://www.ibm.com/br-pt/>]. A probabilidade de ocorrência de erro do tipo I foi estabelecida em 5% para todos os testes ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Inicialmente, 161 indivíduos foram recrutados para o estudo. A **Figura 1** apresenta o fluxograma dos critérios de seleção. De acordo com os critérios de elegibilidade, 31 indivíduos foram excluídos. As características gerais e clínicas dos indivíduos incluídos no estudo estão descritas na **Tabela 1**. Um total de 130 indivíduos foi incluído: GC $n = 31$, G1 $n = 34$, G2 $n = 30$ e G3 $n = 35$. A amostra total foi predominantemente feminina nos grupos GC (55%), G1 (62%) e G3 (77%), com exceção do G2, no qual a amostra apresentou maior número de participantes do sexo masculino (57%). Os grupos foram semelhantes quanto à idade (anos), massa corporal em quilos (kg), estatura em metros (m), índice de massa corporal [IMC (kg/m^2)] e ausência de déficit cognitivo. Os resultados do questionário de Baecke demonstraram que os grupos apresentaram níveis semelhantes de atividade física. O G1 apresentou maior prevalência de hipertensão arterial (35%) e obesidade (41%) em comparação aos demais grupos, enquanto o G2 apresentou maior prevalência de dislipidemia (27%).

Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo, incluindo os critérios de inclusão e exclusão.



GC: grupo controle; G1: ≤ 6 semanas de infecção; G2: grupo de 2 a 6 meses de infecção; G3: grupo de 7 a 12 meses de infecção.

Os grupos diferiram quanto à avaliação da dispneia (escala mMRC) e, como esperado, o G1 apresentou maior percentual de indivíduos com limitações funcionais decorrentes da presença desse sintoma. Além disso, o G1 apresentou maior percentual de indivíduos com sintomas autorreferidos, como tosse (47%), fadiga (50%), cefaleia (56%), ageusia (53%), ansiedade (62%), coriza (50%), bem como maior prevalência de indivíduos que não haviam sido vacinados (44%).

Tabela 1. Características clínicas dos indivíduos incluídos no estudo (n = 130)

Variables	GC (n = 31)	G1 (n = 34)	G2 (n = 30)	G3 (n = 35)	p valor
Idade (anos)	31 $\pm$ 10	35 $\pm$ 12	37 $\pm$ 12	33 $\pm$ 13	0,142
Sexo					
Masculino	14 (45)	13 (38)	17 (57)	8 (23)	0,043*
Feminino	17 (55)	17 (62)	21 (43)	13 (77)	
Peso (kg)	68,48 $\pm$ 13,99	78,60 $\pm$ 17,20	80,01 $\pm$ 18,99	70,98 $\pm$ 21,15	0,081
Altura (m)	1,65 $\pm$ 0,09	1,69 $\pm$ 0,10	1,68 $\pm$ 0,10	1,63 $\pm$ 0,11	0,057
IMC (kg/m ²)	24,79 $\pm$ 3,36	27,46 $\pm$ 5,51	27,75 $\pm$ 5,30	26,79 $\pm$ 7,37	0,164
Normal	16 (52)	15 (44)	9 (30)	14 (40)	0,064

Sobrepeso	12 (38)	5 (15)	12 (40)	12 (34)	
Obesidade nível I	3 (10)	10 (29)	6 (20)	5 (14)	
Obesidade nível II	0 (0)	4 (12)	2 (7)	1 (3)	
Obesidade nível III	0 (0)	0 (0)	1 (3)	3 (9)	
MEEM	27 ± 2	26 ± 3	27 ± 3	27 ± 3	0,826
Nível de atividade física					
Domínio Ocupacional	2,61 ± 0,40	2,88 ± 0,53	2,70 ± 0,62	2,73 ± 0,59	0,266
Domínio no Esporte	2,11 ± 0,55	2,57 ± 0,76	2,38 ± 0,69	2,11 ± 0,68	0,054
Domínio no Laser	2,71 ± 0,61	2,34 ± 0,71	2,58 ± 0,61	2,54 ± 0,71	0,146
Pontuação Final	7,43 ± 0,98	7,79 ± 1,29	7,66 ± 1,12	7,38 ± 1,30	0,327
Comorbidades					
Hipertensão Arterial Sistêmica	0	12 (35)	7 (23)	3 (9)	0,001*
Estresse	16 (52)	14 (42)	12 (40)	14 (40)	0,748
Disfunção na Tireóide	0 (0)	1 (3)	2 (7)	1 (3)	0,515
Dislipidemia	0 (0)	5 (15)	8 (27)	5 (14)	0,027*
Obesidade	3 (10)	14 (41)	9 (30)	9 (26)	0,039*
Diabetes Mellitus	0 (0)	0 (0)	3 (10)	2 (6)	0,385
Medicações					
Inibidor de ECA	0 (0)	9 (26)	7 (23)	2 (6)	0,041*
Levotiroxina	0 (0)	1 (3)	2 (7)	1 (3)	0,027*
Estatina	0 (0)	3 (9)	7 (23)	3 (9)	0,044*
Hipoglicemiante oral	0 (0)	0 (0)	3 (10)	2 (6)	0,385
mMRC					
0	-	1 (3)	17 (57)	24 (68)	
1	-	12 (35)	7 (23)	9 (26)	
2	-	6 (18)	3 (10)	1 (3)	<0,001*
3	-	13 (38)	2 (7)	0 (0)	
4	-	2 (6)	1 (3)	1 (3)	
Sintomatologia					
Tosse	-	16 (47)	1 (3)	0 (0)	<0,001*
Falta de ar	-	13 (38)	1 (3)	2 (6)	<0,001*
Fadiga	-	17 (50)	4 (13)	7 (20)	0,002*
Dor muscular	-	10 (30)	3 (10)	6 (17)	0,134
Dor de cabeça	-	19 (56)	3 (10)	0 (0)	<0,001*
Ageusia	-	18 (53)	3 (10)	1 (3)	<0,001*
Anosmia	-	12 (35)	2 (6)	0 (0)	<0,001*
Perda de cabelo	-	8 (24)	1 (3)	0 (0)	0,001*
Perda de memória	-	8 (24)	1 (3)	1 (3)	0,006*
Ansiedade	-	21 (62)	4 (13)	3 (9)	<0,001*
Coriza	-	17 (50)	0 (0)	1 (3)	<0,001*
Vacinação					
Não	-	15 (44)	0 (0)	0 (0)	<0,001*
Sim					
Uma dose	-	0 (0)	7 (23)	5 (14)	
Duas doses	-	1 (3)	14 (46)	23 (66)	0,213
Três doses	-	18 (56)	9 (30)	7 (20)	

Dados apresentados como média ± desvio-padrão ou valores absolutos e percentuais; kg: quilograma; m: metro; mMRC: *Medical Research Council* modificado; ECA: enzima conversora de angiotensina; GC: grupo controle; G1: ≤ 6 semanas após a infecção; G2: grupo de 2 a 6 meses após a infecção; G3: grupo de 7 a 12 meses após a infecção. p < 0,05 para ANOVA one-way, teste de Kruskal–Wallis ou teste do qui-quadrado.

Uma descrição detalhada dos índices de VFC está apresentada na **Tabela 2**. Os resultados das análises comparativas das medidas lineares da VFC estão apresentados na **Figura 2** (domínios do tempo e da frequência). O SDNN, o RR Tri e o TINN foram significativamente menores nos grupos G1 e G2 quando comparados ao GC, sugerindo menor VFC e indicando um possível desequilíbrio autonômico, com possível predominância simpática e/ou redução da atividade parassimpática ($p < 0,05$). O RMSSD (ms) e o HF (n.u.), fortemente influenciados pela modulação parassimpática, apresentaram valores mais baixos nos grupos G1 e G2 em comparação ao GC e, adicionalmente, o G3 apresentou valores mais elevados quando comparado ao G1 ($p < 0,05$), enquanto apenas o G1 apresentou redução significativa do HF (ms^2) em relação ao GC. Os valores de LF (u.n. e ms^2) e a razão LF/HF foram significativamente maiores nos grupos G1 e G2 quando comparados ao grupo GC; entretanto, o G3 apresentou redução desses parâmetros em relação ao G1 ($p < 0,05$). Embora o LF seja influenciado tanto pela atividade simpática quanto pela parassimpática, a elevação observada sugere maior contribuição simpática para o controle da frequência cardíaca. Além disso, a maior razão LF/HF reforça a predominância da atividade simpática em detrimento da parassimpática nesses grupos.

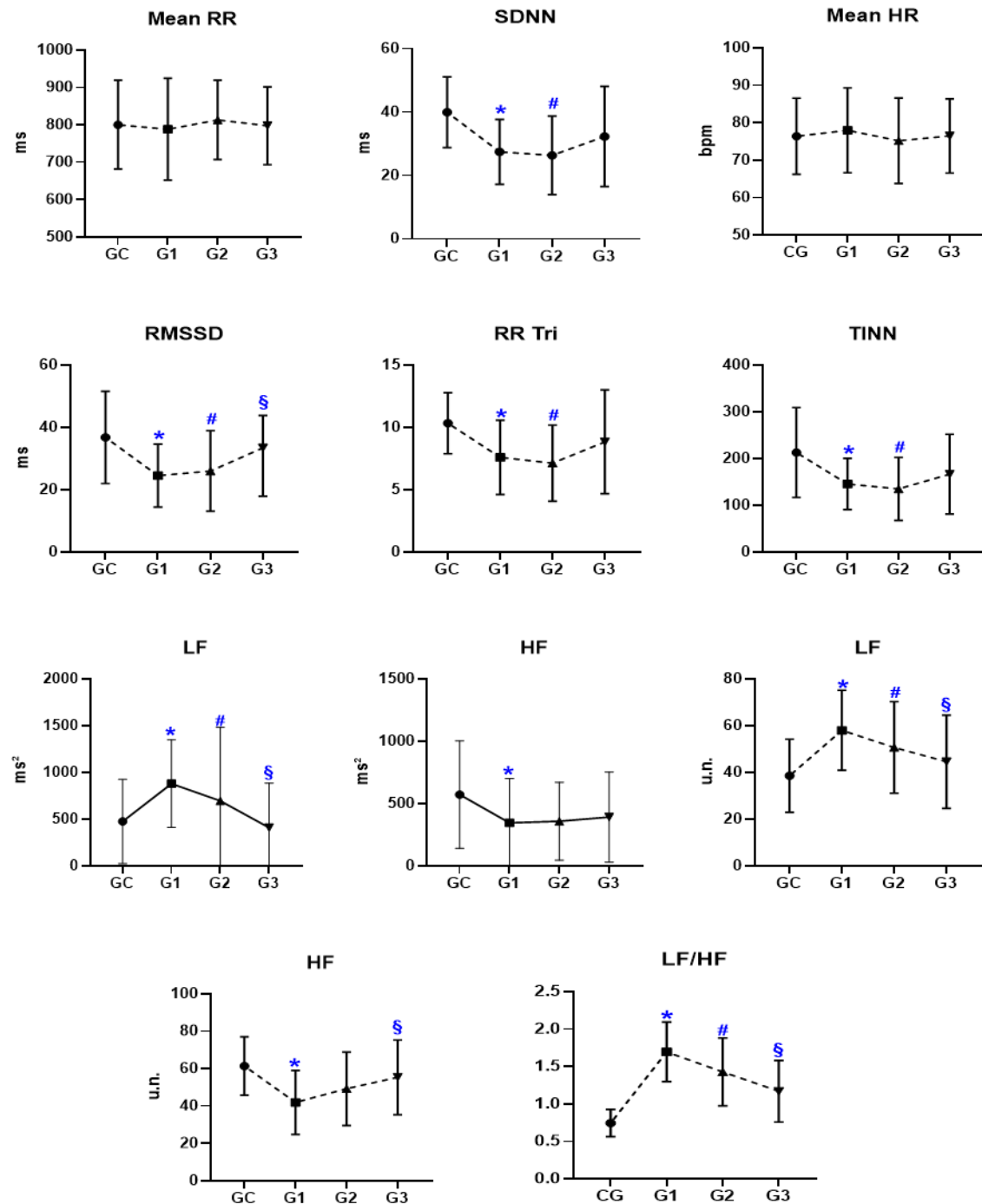
Tabela 2. Análise descritiva dos índices de VFC em repouso dos indivíduos incluídos no estudo.

Variáveis VFC	GC (n = 31)	G1 (n = 34)	G2 (n = 30)	G3 (n = 35)
DOMÍNIO DO TEMPO				
Mean RR (ms)	800,30 ± 118,70	788,30 ± 136,00	813,20 ± 106,10	797,60 ± 104,00
SDNN (ms)	39,93 ± 11,14	27,41 ± 10,23	26,32 ± 12,40	32,27 ± 15,80
Mean HR (bpm)	76,41 ± 10,17	77,98 ± 11,35	75,20 ± 11,43	76,47 ± 9,92
RMSSD (ms)	36,76 ± 14,76	24,51 ± 10,10	25,99 ± 12,93	35,44 ± 20,75
RR Tri	10,33 ± 2,45	7,59 ± 2,98	7,13 ± 3,05	8,83 ± 4,16
TINN	212,80 ± 96,16	145,60 ± 54,77	135,20 ± 67,39	166,70 ± 85,08
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA				
LF (ms^2)	476,30 ± 450,40	878,80 ± 468,20	696,50 ± 785,20	409,70 ± 476,70
HF (ms^2)	572,10 ± 429,90	346,20 ± 355,10	357,90 ± 312,80	392,00 ± 361,20
LF (u.n.)	38,57 ± 15,57	58,00 ± 17,11	50,66 ± 19,59	44,57 ± 19,92
HF (u.n.)	61,35 ± 15,58	41,93 ± 17,12	49,27 ± 19,62	55,34 ± 19,94
LF/HF	0,75 ± 0,49	1,69 ± 1,14	1,43 ± 1,21	1,17 ± 1,20
ANÁLISE NÃO-LINEAR				
SD1 (ms)	49,82 ± 13,04	17,36 ± 7,15	18,41 ± 9,16	25,10 ± 14,70
SD2 (ms)	26,03 ± 10,45	37,73 ± 17,76	32,09 ± 15,59	34,35 ± 13,42
Apen	1,18 ± 0,06	1,13 ± 0,11	1,07 ± 0,07	1,08 ± 0,07
SampEn	1,74 ± 0,22	1,62 ± 0,31	1,75 ± 0,28	1,77 ± 0,22
DFA $\alpha 1$	1,15 ± 0,22	0,92 ± 0,25	1,01 ± 0,27	1,10 ± 0,27
DFA $\alpha 2$	0,40 ± 0,13	0,38 ± 0,16	0,36 ± 0,15	0,36 ± 0,15

HRV: variabilidade da frequência cardíaca; CG: grupo controle; G1: ≤ 6 semanas de infecção; G2: grupo de 2 a 6 meses de infecção; G3: grupo de 7 a 12 meses de infecção; Mean RR: duração média do intervalo R-R entre batimentos cardíacos; ms: milissegundos; SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR; Mean HR: frequência cardíaca média; bpm: batimentos por minuto;

RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre os intervalos RR; RR Tri: integral do histograma dos intervalos RR dividida pela altura do histograma; TINN: interpolação triangular do histograma dos intervalos NN; LF: unidade normalizada da banda de baixa frequência; HF: unidade normalizada da banda de alta frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio-padrão de longo prazo dos intervalos RR contínuos; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostral; DFA α 1: flutuações de tendência depurada (escala de curto prazo); DFA α 2: flutuações de tendência depurada (escala de longo prazo).

Figura 2. Análise comparativa das medidas dos métodos lineares (domínios do tempo e da frequência).

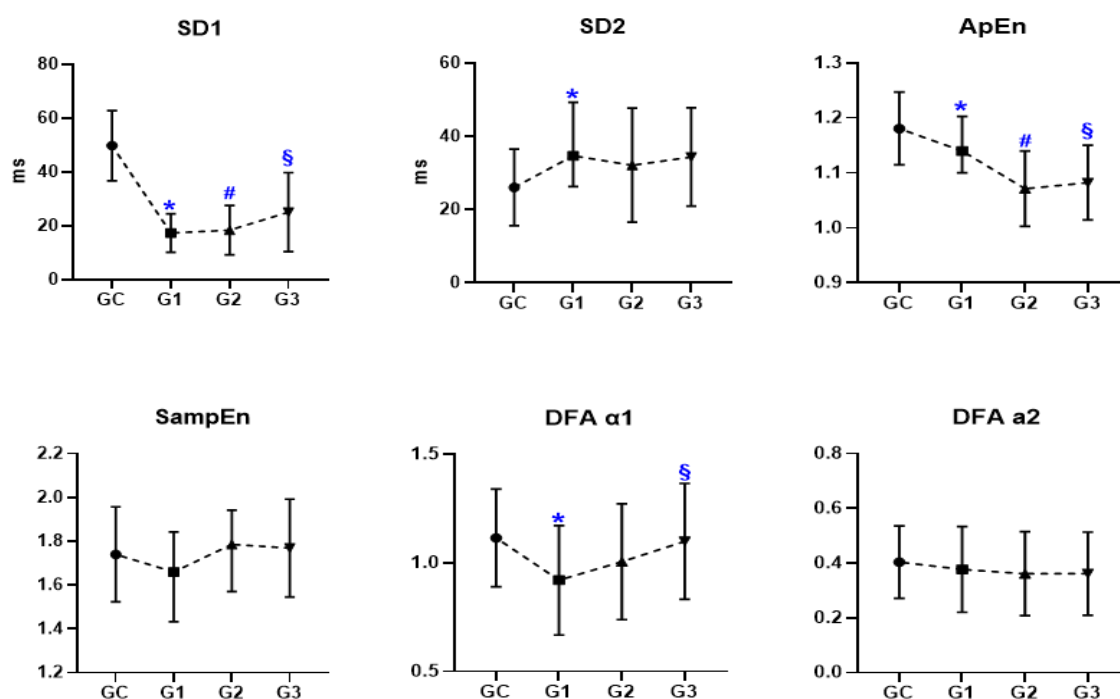


Dados apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. ms: milissegundos; bpm: batimentos por minuto; u.n.: unidades normalizadas; Mean RR: duração média do intervalo R-R; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos N-N normais; Mean HR: frequência cardíaca média; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos RR; RR Tri: integral da densidade do histograma dos intervalos RR dividida pela sua altura; TINN: largura da linha de base de um

histograma que apresenta os intervalos NN; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; LF/HF: razão entre baixa frequência e alta frequência. CG: grupo controle; G1: ≤ 6 semanas de infecção; G2: grupo de 2 a 6 meses de infecção; G3: grupo de 7 a 12 meses de infecção. * $p < 0,05$ GC versus G1; # $p < 0,05$ GC versus G2; § $p < 0,05$ G1 versus G3 para ANOVA one-way ou teste de Kruskal–Wallis.

No que diz respeito à análise não linear (**Figura 3**), as variáveis SD1 e ApEn foram significativamente menores nos grupos G1 e G2 quando comparados ao CG ($p < 0,05$); entretanto, o G3 apresentou aumento dessa modulação quando comparado ao G1 ($p < 0,05$). O SD1 reflete a VFC de curto prazo e está mais associado à atividade parassimpática, enquanto a ApEn quantifica o grau de regularidade ou determinismo do sinal de VFC. Valores elevados de ApEn indicam maior irregularidade e complexidade, refletindo maior capacidade de adaptação a estímulos variados. O SD2 foi maior no G1 quando comparado ao CG ($p < 0,05$).

Figura 3. Análise comparativa das medidas dos métodos não lineares.



Dados apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. ms: milissegundos; SD1: desvio-padrão perpendicular à linha de identidade; SD2: desvio-padrão ao longo da linha de identidade; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostral; DFA α_1 : análise de flutuações com remoção de tendência que descreve flutuações de curto prazo; DFA α_2 : análise de flutuações com remoção de tendência que descreve flutuações de longo prazo. CG: grupo controle; G1: ≤ 6 semanas de infecção; G2: grupo de 2 a 6 meses de infecção; G3: grupo de 7 a 12 meses de infecção. * $p < 0,05$ GC versus G1; # $p < 0,05$ GC versus G2; § $p < 0,05$ G1 versus G3 para ANOVA one-way ou teste de Kruskal–Wallis.

Na **Tabela 3**, demonstramos o tamanho do efeito com base no d de Cohen ou no η^2 , de acordo com a magnitude das diferenças entre os grupos. Tamanhos de efeito moderados a grandes foram observados para as variáveis com diferenças estatisticamente significativas nas comparações.

Tabela 3. Comparação dos índices de VFC entre os grupos: diferença média, IC 95% e tamanho

de efeito.

Variável	Grupos	Diferença Média	IC95%	Tamanho de efeito
DOMÍNIO DO TEMPO				
Mean RR (ms) [#]	GC x G1	12,00	-63,63, 87,75	0,005
	GC x G2	-12,90	-90,97, 65,15	0,023
	G1 x G3	-9,20	-82,68, 64,11	0,014
SDNN (ms) [#]	GC x G1	12,52	4,37, 20,67	0,275
	GC x G2	13,61	3,87, 20,67	0,247
	G1 x G3	7,66	-12,77, 8,03	0,010
Mean HR (bpm) [#]	GC x G1	-1,57	-8,50, 5,37	0,145
	GC x G2	1,21	-5,93, 8,36	0,112
	G1 x G3	1,51	-5,22, 8,22	0,142
RMSSD (ms) [#]	GC x G1	12,25	2,66, 21,82	0,211
	GC x G2	10,77	0,89, 20,65	0,130
	G1 x G3	-10,93	-19,00, -0,29	0,051
RR Tri [#]	GC x G1	2,74	0,64, 4,84	0,198
	GC x G2	3,20	1,04, 5,37	0,251
	G1 x G3	-1,24	-3,28, 0,79	0,012
TINN [#]	GC x G1	67,20	17,23, 117,30	0,227
	GC x G2	77,60	26,05, 129,20	0,228
	G1 x G3	-21,10	-69,58, 27,44	0,008
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA				
LF (ms) [#]	GC x G1	-402,50	-781,30, -23,57	0,225
	GC x G2	-220,20	-587,60, 147,20	0,002
	G1 x G3	469,10	78,27, 859,80	0,273
HF (ms) [#]	GC x G1	225,90	-11,50, 463,20	0,107
	GC x G2	214,20	-30,62, 459,00	0,090
	G1 x G3	-45,80	-276,00, 184,3	0,004
LF (n.u.) [§]	GC x G1	-19,43	-31,17, -7,69	1,185
	GC x G2	-12,09	-24,20, 0,01	0,685
	G1 x G3	13,43	2,04, 24,81	0,722
HF (n.u.) [§]	GC x G1	19,42	7,67, 31,18	1,184
	GC x G2	12,08	-0,04, 24,20	0,683
	G1 x G3	-13,41	-24,80, -2,01	0,721
LF/HF [#]	GC x G1	-0,94	-2,18, -0,42	0,262
	GC x G2	-0,68	-1,59, 0,23	0,125
	G1 x G3	0,52	0,02, 1,73	0,105
ANÁLISE NÃO-LINEAR				
SD1 [§]	GC x G1	32,46	25,05, 39,87	0,723
	GC x G2	31,41	23,76, 39,06	0,700
	G1 x G3	-7,74	-14,93, -0,55	0,051
SD2 [#]	GC x G1	-11,70	-21,10, -2,30	0,105
	GC x G2	-6,06	-15,82, 3,69	0,021
	G1 x G3	3,38	-5,79, 12,56	0,003
ApEn [#]	GC x G1	0,05	-0,151, 0,046	0,059
	GC x G2	0,11	-0,102, 1,14	0,269
	G1 x G3	0,05	0,055, 0,164	0,099
SampEn [§]	GC x G1	0,12	-0,444, 0,291	0,032
	GC x G2	-0,01	-0,185, 0,161	0,002
	G1 x G3	-0,15	-0,314, 0,011	0,064
DFA $\alpha 1$ [§]	GC x G1	0,23	0,032, 0,357	0,804
	GC x G2	0,14	-0,060, 0,277	0,407
	G1 x G3	-0,18	-0,337, -0,020	0,706
DFA $\alpha 2$ [#]	GC x G1	0,02	-0,069, 0,123	0,008
	GC x G2	0,04	-0,057, 0,142	0,018
	G1 x G3	0,02	-0,078, 0,109	0,003

Dados apresentados como diferença média, intervalo de confiança de 95% (IC95%) e tamanho do efeito por meio do d de Cohen ou η^2 . CG: grupo controle; G1: ≤ 6 semanas de infecção; G2: grupo de 2 a 6 meses de infecção; G3: grupo de 7 a 12

meses de infecção; ms: milissegundos; bpm: batimentos por minuto; u.n.: unidades normalizadas; Mean RR: duração média do intervalo R-R; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos N-N normais; Mean HR: frequência cardíaca média; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos RR; RR Tri: integral da densidade do histograma dos intervalos RR dividida pela sua altura; TINN: largura da linha de base de um histograma que apresenta os intervalos NN; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; LF/HF: razão entre baixa frequência e alta frequência; SD1: desvio-padrão perpendicular à linha de identidade; SD2: desvio-padrão ao longo da linha de identidade; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostral; DFA α 1: análise de flutuações com remoção de tendência que descreve flutuações de curto prazo; DFA α 2: análise de flutuações com remoção de tendência que descreve flutuações de longo prazo. Os destaques em negrito demonstram diferença estatística ($p < 0,05$). #Distribuição não paramétrica (teste de Kruskal-Wallis; tamanho de efeito η^2); §Distribuição paramétrica (teste ANOVA one-way; tamanho de efeito d de Cohen).

Avaliações abrangentes foram analisadas para identificar preditores de SDNN (ms), RMSSD (ms), HF (u.n.) e SD1 (ms) por meio de regressão linear simples, conforme detalhado na **Tabela 4**. A idade (anos) e o tempo de infecção (meses) mostraram influência significativa sobre o SDNN (ms), RMSSD (ms) e o SD1 (ms) ($p < 0,05$), enquanto apenas o tempo de infecção esteve significativamente associado ao HF (u.n.) ($p < 0,05$).

Tabela 4. Análise de regressão simples de fatores potencialmente associados aos parâmetros gerais da VFC e aos desfechos clínicos.

Variáveis	Coeficientes Não-padronizados		Coeficientes padronizados	t	P valor	R ² Ajustado
	β	Error	β			
RMSSD (ms)						
Tempo de infecção (mês)	1,205	0,344	0,337	3,508	0,001*	0,104
Sexo (0, feminino; 1, masculino)	3,588	2,783	0,114	1,289	0,200	0,005
Idade (anos)	-0,545	0,106	-0,414	-5,124	<0,001*	0,165
IMC (kg/m ²)	-0,288	0,240	-0,106	-1,199	0,233	0,003
Hipertensão Arterial Sistêmica (0, não; 1, sim)	-4,006	3,636	-0,097	-1,102	0,273	0,002
Estresse (0, não; 1, sim)	-2,372	2,770	-0,076	-0,856	0,393	-0,002
Disfunção na tireóide (0, não; 1, sim)	0,980	7,926	0,011	0,124	0,902	-0,008
Dislipidemia(0, não; 1, sim)	-1,314	3,964	-0,029	-0,331	0,741	-0,007
Obesidade (0, não; 1, sim)	-3,311	3,105	-0,094	-1,066	0,288	0,001
Diabetes Mellitus (0, não; 1, sim)	-0,669	6,065	-0,010	-0,110	0,912	-0,008
mMRC (0, 1, 2, 3, 4)	-1,588	1,258	-0,128	-1,262	0,210	0,006
SDNN (ms)						
Tempo de infecção (mês)	0,589	0,303	0,193	1,941	0,045*	0,027
Sexo (0, feminino; 1, masculino)	1,908	2,406	0,070	0,793	0,429	-0,003
Idade (anos)	-0,519	0,090	-0,455	-5,781	<0,001*	0,201
IMC (kg/m ²)	-0,302	0,207	-0,128	-1,464	0,146	0,009
Hipertensão Arterial Sistêmica (0, não; 1, sim)	-5,668	3,111	-0,159	-1,822	0,071	0,018
Estresse (0, não; 1, sim)	0,456	2,386	0,017	0,191	0,849	-0,008
Disfunção na tireóide (0, não; 1, sim)	0,336	6,842	0,004	0,049	0,961	-0,008
Dislipidemia(0, não; 1, sim)	-4,427	3,399	-0,114	-1,302	0,195	0,005
Obesidade (0, não; 1, sim)	-2,804	2,652	-0,093	-1,057	0,292	0,001
Diabetes Mellitus (0, não; 1, sim)	-2,060	5,232	-0,035	-0,394	0,694	-0,007
mMRC (0, 1, 2, 3, 4)	-0,834	1,082	-0,078	-0,770	0,443	-0,004
HF (u.n.)						
Tempo de infecção (mês)	1,462	0,437	0,322	3,345	0,001*	0,094
Sexo (0, feminino; 1, masculino)	4,284	3,461	0,109	1,238	0,218	0,004
Idade (anos)	-0,188	0,144	-0,114	-1,304	0,195	0,005
IMC (kg/m ²)	-0,203	0,300	-0,060	-0,676	0,500	-0,004
Hipertensão Arterial Sistêmica (0, não; 1, sim)	-2,231	4,545	-0,043	-0,491	0,624	-0,006

Estresse (0, não; 1, sim)	-5,803	3,406	-0,149	-1,704	0,091	0,015
Disfunção na tireóide (0, não; 1, sim)	2,517	9,874	0,023	0,255	0,799	-0,007
Dislipidemia(0, não; 1, sim)	-5,113	4,918	-0,092	-1,040	0,300	0,001
Obesidade (0, não; 1, sim)	-3,580	3,832	-0,082	-0,934	0,352	-0,001
Diabetes Mellitus (0, não; 1, sim)	-1,300	7,556	-0,015	-0,172	0,864	-0,008
mMRC (0, 1, 2, 3, 4)	-1,474	1,614	-0,092	-0,913	0,364	-0,002
SD1 (ms)						
Tempo de infecção (mês)	0,954	0,251	0,360	3,806	<0,001*	0,121
Sexo (0, feminino; 1, masculino)	1,098	3,091	0,031	0,355	0,723	-0,007
Idade (anos)	-0,519	0,121	-0,355	-4,295	<0,001*	0,119
IMC (kg/m ²)	-0,482	0,264	-0,160	-1,830	0,070	0,018
Hipertensão Arterial Sistêmica (0, não; 1, sim)	-9,980	3,943	-0,218	-2,531	0,074	0,040
Estresse (0, não; 1, sim)	1,046	3,058	0,030	0,342	0,733	-0,007
Disfunção na tireóide (0, não; 1, sim)	-5,432	8,759	-0,055	-0,620	0,536	-0,005
Dislipidemia(0, não; 1, sim)	-7,820	4,331	-0,158	-1,805	0,073	0,017
Obesidade (0, não; 1, sim)	-6,301	3,370	-0,163	-1,870	0,064	0,019
Diabetes Mellitus (0, não; 1, sim)	-6,748	6,685	-0,089	-1,009	0,315	0,001
mMRC (0, 1, 2, 3, 4)	-1,150	0,936	-0,124	-1,230	0,222	0,005

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos N–N normais; ms: milissegundos; IMC: índice de massa corporal; kg: quilogramas; m: metro; mMRC: *Medical Research Council* modificada; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos RR; HF: alta frequência; u.n.: unidades normalizadas; SD1: desvio-padrão perpendicular à linha de identidade. *Significância estatística ($p < 0,05$).

Os modelos de regressão linear múltipla podem ser observados na **Tabela 5**. O modelo de regressão linear múltipla para o RMSSD indicou que tanto a idade quanto o tempo de infecção foram preditores significativos (β idade = $-0,456$, $p < 0,001$; β tempo de infecção = $1,063$, $p = 0,001$), com R^2 ajustado de $0,227$. Para o SDNN, a idade apresentou associação negativa significativa ($\beta = -0,476$, $p < 0,001$), enquanto o tempo de infecção não demonstrou efeito significativo ($p = 0,122$). O modelo explicou $21,3\%$ da variância (R^2 ajustado = $0,213$).

O Modelo 2 (SDNN), que incluiu hipertensão arterial sistêmica, IMC (kg/m²), dislipidemia, tempo de infecção e idade como preditores adicionais, mostrou que apenas a idade permaneceu como preditor significativo, enquanto hipertensão, IMC, tempo de infecção e dislipidemia não foram significativos. Esse modelo explicou $19,20\%$ da variância (R^2 ajustado = $0,192$).

Para o HF (u.n.), o tempo de infecção foi um preditor significativo em ambos os modelos ($p = 0,002$), enquanto a idade foi marginalmente não significativa ($p = 0,068$ no Modelo 1; $p = 0,055$ no Modelo 2). O estresse emergiu como um preditor negativo significativo no Modelo 2 ($\beta = -7,386$, $p = 0,049$), aumentando a variância explicada do modelo para $14,3\%$.

Nos modelos que predizem o SD1, tanto a idade quanto o tempo de infecção foram significativos ($p < 0,001$ para idade; $p = 0,001$ para tempo de infecção) em ambos os modelos, com valores de R^2 ajustado de $0,242$ (Modelo 1) e $0,226$ (Modelo 2). O IMC, a hipertensão e a dislipidemia não apresentaram efeitos significativos sobre o SD1 (Modelo 2).

Tabela 5. Regressão linear múltipla para determinar a influência dos desfechos clínicos na VFC.

Modelo	Variáveis	Coeficientes não-padronizados		t	P valor	Colinearidade		R ² Ajustado	ANOVA p valor	Durbin- Watson
		β	Error			Tolerância	FIV			
1	RMSSD									
	Constante	38,898	4,657	8,353	<0,001*			0,227	<0,001*	2,065
	Tempo de infecção (mês)	1,063	0,321	3,311	0,001*	0,988	1,012			
	Idade (anos)	-0,456	0,113	-4,037	<0,001*	0,988	1,012			
1	SDNN									
	Constante	43,636	4,019	10,857	<0,001*			0,213	<0,001*	1,946
	Tempo de infecção (mês)	0,429	0,275	1,562	0,122	0,986	1,014			
	Idade (anos)	-0,476	0,097	-4,882	<0,001*	0,986	1,014			
2	Constante	47,898	6,968	6,874	0,000			0,192	<0,001*	1,927
	Tempo de infecção (mês)	0,430	0,284	1,515	0,133	0,948	1,055			
	Idade (anos)	-0,482	0,100	-4,811	0,000	0,957	1,045			
	Hipertensão Arterial Sistêmica (0, não; 1, sim)	0,405	2,970	0,136	0,892	0,917	1,091			
	IMC (kg/m ²)	-0,158	0,208	-0,763	0,448	0,867	1,153			
	Dislipidemia (0, não; 1, sim)	1,024	3,296	0,311	0,757	0,865	1,156			
1	HF (u.n.)									
	Constante	51,816	6,361	8,147	<0,001*			0,116	0,001*	2,030
	Tempo de infecção (mês)	1,367	0,435	3,142	0,002*	0,986	1,014			
	Idade (anos)	-0,285	0,154	-1,849	0,068	0,986	1,014			
2	Constante	55,302	6,505	8,502	<0,001*			0,143	0,001*	2,018
	Tempo de infecção (mês)	1,341	0,429	3,129	0,002*	0,985	1,015			
	Idade (anos)	-0,296	0,152	-1,945	0,055	0,985	1,016			
	Estresse (0, no; 1, yes)	-7,386	3,711	-1,990	0,049*	0,998	1,002			
1	SD1 (ms)									
	Constante	27,880	3,426	8,137	<0,001*			0,242	<0,001*	2,034
	Tempo de infecção (mês)	0,841	0,234	3,588	0,001*	0,986	1,014			
	Idade (anos)	-0,337	0,083	-4,061	<0,001*	0,986	1,014			
2	Constante	30,029	5,927	5,066	<0,001*			0,226	<0,001*	1,993
	Tempo de infecção (mês)	0,867	0,241	3,590	0,001*	,948	1,055			
	Idade (anos)	-0,352	0,085	-4,129	<0,001*	,957	1,045			
	Hipertensão Arterial Sistêmica (0, não; 1, sim)	1,661	2,527	0,657	0,513	,917	1,091			

Dislipidemia (0, no; 1, yes)	1,921	2,804	0,685	0,495	,865	1,156
IMC (kg/m ²)	-0,091	0,177	-0,517	0,606	,867	1,153

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; ANOVA: análise de variância; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos N–N normais; ms: milissegundos; IMC: índice de massa corporal; kg: quilogramas; m: metro; 3mMRC: Medical Research Council modificada; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas dos intervalos RR; HF: alta frequência; u.n.: unidades normalizadas; SD1: desvio-padrão perpendicular à linha de identidade; FIV: fator de inflação da variância. *Significância estatística ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

As principais descobertas desta investigação são: 1) confirmamos nossa hipótese de que indivíduos não hospitalizados que tiveram COVID-19 apresentam uma redução na VFC, com predomínio do sistema nervoso simpático; 2) sobretudo, aqueles avaliados nas primeiras semanas após a infecção apresentam menor modulação parassimpática; 3) foram encontrados tamanhos de efeito moderados a grandes ao comparar os grupos; 4) o tempo após o diagnóstico influencia positivamente, enquanto a idade está associada negativamente aos parâmetros da VFC.

Inicialmente, destacamos uma lacuna importante que nos motivou a realizar esta investigação: a natureza elementar e inconclusiva dos estudos que propuseram avaliar a modulação autonômica cardíaca em indivíduos afetados pela COVID-19, utilizando a VFC como ferramenta de avaliação. Ao realizar uma busca detalhada na literatura, observamos divergências nas evidências sobre este tema, ou seja, evidências que atestam um aumento da modulação simpática^{3,10,36,37} em indivíduos pós-COVID e evidências que demonstram o oposto (maior modulação parassimpática)³⁸⁻⁴¹.

Nossos resultados estão de acordo com a hipótese de que essa população apresenta uma redução na VFC e uma tendência a uma maior modulação simpática³⁸⁻⁴¹. Na análise linear, variáveis do domínio do tempo que refletem a VFC global, como SDNN (ms), RMSSD (ms), RR Tri e TINN^{27,42}, apresentaram reduções significativas em comparação ao grupo controle, especialmente nos grupos com tempos de recuperação mais curtos. Essa redução foi seguida por um aumento desses índices entre os indivíduos com períodos de recuperação mais longos. Esse padrão pode indicar não apenas uma redução na modulação autonômica global, possivelmente devido ao predomínio simpático ou à diminuição da atividade parassimpática, mas também sugere uma fase transitória de recuperação autonômica.

No domínio da frequência, a banda LF, que reflete ambas as modulações, mas com predomínio simpático, apresentou aumento significativo no grupo avaliado durante as primeiras semanas após a infecção, com tendência à redução ao longo do tempo. Em contraste, a banda HF, que reflete a atividade parassimpática, mostrou redução significativa naqueles avaliados precocemente, indicando diminuição da atividade parassimpática. No entanto, não foi observado aumento dessa variável ao longo do tempo. Esse comportamento pode ser atribuído às diferentes dinâmicas de recuperação dos sistemas nervosos simpático e parassimpático após estressores, como a infecção⁴³. A modulação simpática tende a se normalizar mais rapidamente após a resposta aguda ao estresse, enquanto a modulação parassimpática requer mais tempo para se recuperar, especialmente após estados inflamatórios⁴⁴. Além disso, a COVID-19 induz

supressão vagal, o que reduz a atividade parassimpática e prolonga seu período de recuperação⁴⁴.

Os parâmetros lineares da VFC, apesar de sua ampla utilização, não conseguem capturar completamente a complexidade da atividade do SNA, dada sua característica inerentemente não linear⁴⁵. Dessa forma, os índices não lineares fornecem uma perspectiva mais abrangente, levando em consideração a irregularidade, a complexidade e as propriedades dinâmicas dos sinais de VFC. Essas medidas tendem a ser mais sensíveis na detecção de alterações sutis no equilíbrio autonômico, complementando a análise linear ao revelar aspectos ocultos da regulação autonômica⁴⁶. A diminuição da modulação parassimpática também pode ser evidenciada por meio de índices de análise não-linear, como o SD1, que apresentou redução significativa em comparação ao grupo controle. Apesar de um aumento gradual ao longo do tempo nos grupos de recuperação, os valores de SD1 permaneceram consideravelmente inferiores aos do grupo controle. Essa constatação sugere uma disfunção autonômica persistente, refletindo uma recuperação incompleta da capacidade de modulação parassimpática. O SD1, relacionado à variabilidade de curto prazo, evidencia a supressão da atividade vagal, mesmo em fases de recuperação mais avançadas⁴⁴.

Além disso, o ApEn também apresentou comprometimento ao longo do tempo, exibindo valores consistentemente inferiores aos do grupo controle ao longo dos meses. Clinicamente, isso reflete uma redução na irregularidade e na complexidade dos sinais de VFC⁴². Sua diminuição indica uma capacidade adaptativa reduzida do sistema nervoso autonômico em resposta ao estresse fisiológico, ressaltando o impacto prolongado do desequilíbrio autonômico durante a recuperação. Embora o grupo com tempo de recuperação mais curto tenha apresentado valores mais altos de SD2, a interpretação desse índice deve ser feita com cautela, pois ele está mais relacionado às variações de longo prazo. Esse aumento pode não indicar, necessariamente, uma melhora funcional. No contexto da recuperação pós-COVID-19, é importante destacar que o SD2, quando considerado isoladamente, pode não capturar completamente a dinâmica da recuperação autonômica. Portanto, ele deve ser analisado em conjunto com outros índices para uma avaliação mais abrangente^{27,42}.

Ao compararmos nossos resultados com a literatura atual, observamos que Silva *et al.*³, ao investigar o impacto da COVID longa na VFC, entre 4 e 16 semanas após a infecção, concluíram que essa população apresentava redução da modulação parassimpática quando avaliada na posição supina e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória. Stute *et al.*¹⁰ investigaram adultos jovens saudáveis entre 3 e 8 semanas após testarem positivo para SARS-CoV-2 e observaram que esses indivíduos podem apresentar reduções na função autonômica,

evidenciadas por maior atividade simpática em repouso e respostas cardiovasculares à ortostase em comparação aos controles saudáveis. Além disso, Shah *et al.*³⁷ observaram que a disautonomia cardiovascular é uma ocorrência frequente em pessoas que se recuperaram da COVID-19 (30–45 dias após a infecção), apresentando VFC significativamente menor em comparação a indivíduos saudáveis. Alguns pontos devem ser considerados nessas investigações, especialmente os aspectos metodológicos: Silva *et al.*³ utilizaram um dispositivo portátil para coletar o sinal biológico, enquanto Stute *et al.*¹⁰ e Shah *et al.*³⁷ utilizaram eletrocardiograma de 12 derivações. Coincidentemente, todos realizaram análises de curto prazo das variáveis de VFC (<10 minutos).

Antes de discutirmos os estudos que atestam o aumento da atividade parassimpática, buscamos compreender quais mecanismos podem justificar a expressiva modulação simpática observada em investigações anteriores. Uma revisão recente apresenta uma abordagem que envolve o barorreflexo, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), sendo esta última um dos principais pontos de entrada do SARS-CoV-2 no ambiente intracelular⁴⁷. Resumidamente, a interação do complexo viral com a ECA2 reduz significativamente a quantidade de receptores de ECA2 ligados à membrana, levando a um comprometimento do controle da pressão arterial e, conseqüentemente, à diminuição da sensibilidade do barorreflexo. Essa redução pode resultar em diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática, associadas ao controle autonômico do sistema cardiovascular e refletidas na VFC⁴⁷. Além disso, independentemente da gravidade da COVID-19, a sensibilidade do barorreflexo apresenta redução significativa⁴⁸.

O neurotropismo do SARS-CoV-2 e sua interação com o sistema nervoso central, particularmente com o tronco encefálico, desempenham um papel central nas manifestações neurológicas e disautonômicas associadas à infecção⁴⁷. O vírus afeta estruturas vitais responsáveis pelo controle autonômico cardíaco, perturbando o equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático, o que se reflete na redução da VFC, especialmente em pacientes gravemente enfermos e durante condições agudas⁴⁷. Clinicamente, esse comportamento pode estar relacionado à natureza inflamatória da doença². Níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e proteína C-reativa, são características da COVID-19 e têm sido fortemente associados à disfunção autonômica, o que pode ser parcialmente explicado pelo fato de que a via anti-inflamatória colinérgica, mediada pelo nervo vago, é prejudicada devido à cascata de citocinas pró-inflamatórias^{6,43}. Um estudo anterior demonstrou que reduções significativas na VFC precederam elevações nos níveis de proteína C-reativa dentro de 72 horas em pacientes com

COVID-19². Embora a relação entre o estado inflamatório e a VFC tenha sido extensamente estudada, um mecanismo específico detalhando como o sistema imunológico interage com o SNA e impacta o equilíbrio autonômico cardíaco ainda não está claro. Contudo, sabe-se até o momento que a VFC apresenta uma relação inversa com a inflamação⁴⁹.

Em contraste com os resultados encontrados neste estudo, Haischer *et al.*³⁸ investigaram se sobreviventes da COVID-19 com uma série de sintomas persistentes apresentavam predomínio parassimpático na VFC mesmo 8 meses após a infecção. O estudo de Asarcikli *et al.*³⁹ revelou uma conotação parassimpática e aumento da VFC em pacientes avaliados entre 12 e 26 semanas após a infecção. Os resultados do estudo de Karakayalı *et al.*⁴⁰, ao comparar pacientes pós-COVID sintomáticos e assintomáticos 12 a 26 semanas após a infecção, mostraram aumento do tônus parassimpático e da VFC naqueles que eram sintomáticos em comparação aos assintomáticos. Metodologicamente, todos os estudos mencionados utilizaram eletrocardiograma para coletar o sinal biológico; entretanto, Haischer *et al.*³⁸ analisaram a VFC de curto prazo, enquanto Asarcikli *et al.*³⁹ e Karakayalı *et al.*⁴⁰ analisaram a longo prazo (24 horas). Os autores defendem a hipótese de que o aumento da expressão parassimpática cardiovascular ocorre por meio de uma resposta anti-inflamatória compensatória através da via vagal-colinérgica do ramo parassimpático, dependendo do estado inflamatório atual do indivíduo e da modulação pelo sistema nervoso central^{38,39}. Basicamente, essa via é ativada no ramo aferente do complexo vagal dorsal devido aos danos causados pela invasão celular pelo SARS-CoV-2, e provoca a interrupção do fator de transcrição das citocinas pró-inflamatórias, além de resultar na não replicação do coronavírus⁶.

Embora a capacidade preditiva em indivíduos com condições pós-COVID leves ainda não tenha sido explorada, a aplicação clínica requer valores práticos, como pontos de corte para distinguir entre risco e não risco para desfechos desfavoráveis com base em parâmetros de VFC, incluindo RMSSD (ms), SDNN (ms), variáveis do domínio da frequência e índices não lineares. Estudos indicam que um RMSSD de 5 minutos no quartil mais baixo está associado a um risco 56% maior de mortalidade⁵⁰. Além disso, baixa VFC está relacionada a um aumento de 32–45% no risco de um primeiro evento cardiovascular em populações sem doença cardiovascular conhecida, enquanto um aumento de 1% no SDNN está associado a uma redução de aproximadamente 1% no risco de doença cardiovascular fatal ou não fatal⁵¹. No entanto, definir limiares específicos para esses parâmetros continua sendo um desafio científico, mesmo em populações saudáveis. As maiores revisões sistemáticas com meta-análises publicadas até o momento não conseguiram estabelecer pontos de corte devido à alta heterogeneidade dos estudos, limitando a aplicabilidade desses achados na definição de desfechos clínicos^{50,51}.

Poucos estudos exploraram a capacidade preditiva da VFC em indivíduos afetados pela COVID-19, especialmente naqueles hospitalizados e com maior gravidade da doença. Em pacientes criticamente enfermos com idade média de 68 ± 18 anos, um ponto de corte de SDNN (24h) de 70 ms, com sensibilidade e especificidade de 0,48 e 0,86, demonstrou capacidade preditiva para mortalidade hospitalar nas primeiras 24 horas após a admissão na unidade de terapia intensiva, com razão de risco (RR) ajustada de 3,70 (IC95% 1,34–10,24)⁵². No entanto, apesar de ser um estudo pioneiro na exploração da VFC para prever desfechos desfavoráveis, o tamanho pequeno da amostra representa uma limitação, e os achados carecem de generalização: o estudo incluiu apenas pacientes criticamente enfermos sem doenças cardíacas associadas e sem o uso de inotrópicos ou vasopressores⁵². Utilizando VFC de ultra-curto prazo ($<15s$), um SDNN (ms) ≤ 8 foi capaz de prever a sobrevivência três semanas após a admissão hospitalar em pacientes com 70 anos ou mais (RR = 0,32, IC 95%: 0,16–0,64, $p = 0,001$). Além disso, aqueles com RMSSD (ms) > 8 apresentaram menor risco de serem posteriormente transferidos do setor hospitalar para a UTI (RR = 0,51, IC 95%: 0,29–0,90, $p = 0,021$)⁵³.

No entanto, este é o primeiro estudo que considera indivíduos afetados pela doença por um período de até doze meses e, apesar da natureza básica da investigação, os dados obtidos nesta pesquisa terão um papel essencial na compreensão das alterações autonômicas cardíacas nesses indivíduos. Além disso, o presente estudo contribui para proporcionar a oportunidade de que novas investigações sejam planejadas a fim de responder a questões futuras: 1) a COVID-19 impacta temporariamente o sistema nervoso autonômico?; 2) essa população apresenta maior expressão simpática ou parassimpática? Apesar da observação de alterações na VFC, não está definido se essas mudanças são resultado de infecção direta pelo SARS-CoV-2 no SNA ou decorrentes de inflamação sistêmica. Adicionalmente, embora o tamanho da amostra do estudo tenha sido pré-determinado e adequado para detectar efeitos moderados a grandes por meio de cálculo de poder, ele pode não ter poder suficiente para detectar diferenças menores e potencialmente significativas na VFC. Isso poderia impactar especialmente a interpretação de resultados não significativos. Recomenda-se que pesquisas futuras considerem tamanhos de amostra maiores para revelar diferenças mais sutis, particularmente em índices não lineares, como o SampEn, que podem refletir padrões autonômicos complexos.

IMPACTO CLÍNICO

Indivíduos pós-COVID apresentam um desequilíbrio na modulação autonômica, com comprometimentos significativos na VFC. Portanto, as alterações autonômicas desenvolvidas pela COVID-19 devem ser consideradas desde o início e acompanhadas de terapias específicas

que minimizem os efeitos deletérios da patologia sobre o sistema nervoso autônomo. Esses achados podem contribuir para evitar desfechos desfavoráveis, especialmente de natureza cardiovascular, tanto no curto quanto no longo prazo. Profissionais envolvidos no processo de reabilitação dessa população devem estar atentos e incluir medidas que reflitam o estado autônomo cardíaco em suas avaliações rotineiras, uma vez que esse desfecho pode prever alterações clínicas. Além disso, a importância dos percentis mais baixos na VFC é crucial, dado que nenhum ponto de corte definitivo foi estabelecido. Isso enfatiza a necessidade de uma abordagem abrangente para o monitoramento da função autônoma em pacientes pós-COVID, especialmente na ausência de limiares de referência universalmente aceitos.

LIMITAÇÕES

Primeiramente, os indivíduos não foram avaliados de forma longitudinal, o que limita inerentemente a capacidade de determinar causalidade. Uma abordagem longitudinal ofereceria conceitos mais robustos sobre a recuperação temporal da função autônoma pós-COVID, revelando trajetórias individualizadas de recuperação ou persistência do desequilíbrio autônomo. Estudos futuros devem ser guiados por hipóteses específicas que abordem a reversibilidade das alterações autonômicas observadas. Isso poderia incluir a investigação de como a gravidade da COVID-19 e a situação vacinal influenciam a recuperação autônoma, o estudo do papel modulador das citocinas inflamatórias na restauração da função vagal e a avaliação dos potenciais benefícios de programas de reabilitação cardiovascular baseados em exercício para aprimorar a resiliência autônoma. Em segundo lugar, utilizamos um monitor de frequência cardíaca portátil para coletar o sinal biológico; no entanto, este método é amplamente validado^{54,55}. Em terceiro lugar, neste estudo considerou-se incluir de forma abrangente a população afetada pela COVID-19 (sintomáticos e assintomáticos). Nesse contexto, adultos jovens compõem a maior parte da amostra incluída, e esses resultados podem não se estender a populações mais idosas ou àquelas com condições preexistentes que amplifiquem alterações autonômicas.

CONCLUSÃO

Indivíduos pós-COVID apresentam redução da VFC e uma tendência a maior expressão simpática quando comparados a controles saudáveis pareados, especialmente aqueles avaliados na fase aguda da infecção (<6 semanas). O tempo decorrido desde a infecção e a idade são preditores da recuperação da VFC, explicando até 24,2% desse desfecho e sugerindo um efeito transitório da doença sobre o sistema nervoso autônomo. Clinicamente, o monitoramento do SNA por meio da VFC em pacientes pós-COVID, especialmente nas fases iniciais da

recuperação, pode ser útil para identificar aqueles com pior modulação autonômica cardíaca, risco de desfechos cardiovasculares e para orientar programas individualizados de reabilitação cardiovascular e pulmonar. Incentivamos a realização de ensaios clínicos longitudinais robustos para confirmar nossos achados.

DECLARAÇÕES

Aprovação Ética e Consentimento para Participação

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Ceuma (número do protocolo: 4.610.070) e da Universidade Federal de São Carlos (número do protocolo: 5.499.064). Todos os indivíduos que concordaram voluntariamente em participar assinaram um termo de consentimento.

Disponibilidade dos dados

Os conjuntos de dados utilizados e/ou analisados durante o presente estudo estão disponíveis com o autor correspondente mediante solicitação razoável.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito ou interesse concorrente.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

Contribuição dos autores

Concepção do estudo: ADS, DBD, RSM, IMD, LCA, SSS, SAP, AB; Curadoria dos dados: ADS, DBD, RSM, IMD, LCA, SSS, SAP, AB; Análise formal: ADS, DBD, RSM, IMD, LCA, SSS, SAP, AB; Metodologia: ADS, DBD, RSM, IMD, LCA, SSS, SAP, AB; Redação do rascunho inicial: ADS, DBD, RSM, IMD, LCA, SSS, SAP, AB; Revisão e edição do texto: ADS, DBD, RSM, IMD, LCA, SSS, SAP, AB.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por manterem os programas de pós-graduação no Brasil. Ao Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos – SP-

Brasil (HU-UFSCar) e à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). A professora Dra. Audrey Borghi-Silva é bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq – Nível 1B.

REFERÊNCIAS

1. Soliński M, Pawlak A, Petelczyc M, Buchner T, Aftyka J, Gil R, Król ZJ, Żebrowski JJ. Heart rate variability comparison between young males after 4–6 weeks from the end of SARS-CoV-2 infection and controls. *Sci Reports* 2022 121 2022;12:1–8.
2. Hasty F, García G, Dávila CH, Wittels SH, Hendricks S, Chong S. Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients. *Mil Med* 2021;186:e34–e38.
3. Silva ALG da, Vieira L dos P, Dias LS, Prestes CV, Back GD, Goulart C da L, Arena R, Borghi-Silva A, Trimer R. Impact of long COVID on the heart rate variability at rest and during deep breathing maneuver. *Sci Reports* 2023 131 2023;13:1–7.
4. Kwon CY. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Heart Rate Variability: A Systematic Review of Observational Studies with Control Groups. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20.
5. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Qusti S, Alshammari EM, Gyebi GA, Batiha GES. Covid-19-Induced Dysautonomia: A Menace of Sympathetic Storm. *ASN Neuro* 2021;13.
6. Leitzke M, Stefanovic D, Meyer JJ, Schimpf S, Schönknecht P. Autonomic balance determines the severity of COVID-19 courses. *Bioelectron Med* 2020;6.
7. Carter R, Hinojosa-Laborde C, Convertino VA. Heart rate variability in patients being treated for dengue viral infection: new insights from mathematical correction of heart rate. *Front Physiol* 2014;5.
8. Mittal CM, Wig N, Mishra S, Deepak KK. Heart rate variability in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Int J Cardiol* 2004;94:1–6.
9. Mattéi J, Teyssier G, Pichot V, Barthélémy JC, Achour E, Pillet S, Bourlet T, Patural H. Autonomic dysfunction in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus-related infection: a pediatric comparative study. *Auton Neurosci* 2011;162:77–83.

10. Stute NL, Stickford JL, Province VM, Augenreich MA, Ratchford SM, Stickford ASL. COVID-19 is getting on our nerves: sympathetic neural activity and haemodynamics in young adults recovering from SARS-CoV-2. *J Physiol* 2021;599:4269.
11. Scala I, Rizzo PA, Bellavia S, Brunetti V, Colò F, Broccolini A, Marca G Della, Calabresi P, Luigetti M, Frisullo G. Autonomic Dysfunction during Acute SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022;11:3883.
12. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica* 2010;44:559–565.
13. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli R Di. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* 2023.
14. McHugh ML. Multiple comparison analysis testing in ANOVA. *Biochem medica* 2011;21:203–209.
15. Yu Z, Guindani M, Grieco SF, Chen L, Holmes TC, Xu X. Beyond t test and ANOVA: applications of mixed-effects models for more rigorous statistical analysis in neuroscience research. *Neuron* 2022;110:21–35.
16. Ximénez C, Revuelta J. Extending the CLAST sequential rule to one-way ANOVA under group sampling. *Behav Res Methods* 2007;39:86–100.
17. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581–586.
18. Stephenson M, Olson SM, Self WH, Ginde AA, Mohr NM, Gaglani M, Shapiro NI, Gibbs KW, Hager DN, Prekker ME, Gong MN, Steingrub JS, Peltan ID, Martin ET, Reddy R, Busse LW, Duggal A, Wilson JG, Qadir N, Mallow C, Kwon JH, Exline MC, Chappell JD, Luring AS, Baughman A, Lindsell CJ, Hart KW, Lewis NM, Patel MM, Tenforde MW. Ascertainment of vaccination status by self-report versus source documentation: Impact on measuring COVID-19 vaccine effectiveness. *Influenza Other Respi Viruses* 2022;16:1101.
19. Seebler J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, Muller B, Merle U. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19):

- A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am* 2022;74:1191–1198.
20. Raveendran A V., Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021;15:869–875.
 21. Baecke JAH, Burema J, Frijters JER. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 1982;36:936–942.
 22. Rocha DS, Dibai-Filho AV, Pinheiro JS, Azevedo LFS De, Falcai A, Jesus Tavares RR De, Rego AS, Santana GN De, Paula Gomes CAF De, Bassi-Dibai D. The Baecke Habitual Physical Activity Questionnaire (BHPAQ): a valid internal structure of the instrument to assess healthy Brazilian adults. *Rev Assoc Med Bras* 2022;68:912–916.
 23. Lourenço I Renato P Veras II RA, Lourenço Policlínica Piquet Carneiro Rua Marechal Rondon RA, São Francisco Xavier andar. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev Saude Publica* 2006;40:712–719.
 24. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF de, Silva E da, Takahashi AC de M, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther* 2020;24:91.
 25. Plaza-Florido A, Alcantara JMA, Migueles JH, Amaro-Gahete FJ, Acosta FM, Mora-Gonzalez J, Sacha J, Ortega FB. Inter- and intra-researcher reproducibility of heart rate variability parameters in three human cohorts. *Sci Reports* 2020 101 2020;10:1–11.
 26. Malik M, John Camm A, Thomas Bigger J, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, Fallen EL, Kennedy HL, Kleiger RE, Lombardi F, Malliani A, Moss AJ, Rottman JN, Schmidt G, Schwartz PJ, Singer DH. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
 27. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Heal* 2017;5:258.
 28. Stein PK, Reddy A. Non-Linear Heart Rate Variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005;5:210.

29. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Stat Power Anal Behav Sci 2013.
30. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. Front Psychol 2013;4:863.
31. Katz MH. Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers. Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers 3rd edition. San Francisco: Cambridge University Press; 2011.
32. Harrell FE. Regression Modeling Strategies. 2001.
33. Durbin J, Watson G. Testing for serial correlation in least squares regression. Biometrika 1950;37:409–428.
34. Kim JH. Multicollinearity and misleading statistical results. Korean J Anesthesiol 2019;72:558.
35. Schmidt FL. The relative efficiency of regression and simple unit predictor weights in applied differential psychology. Educ Psychol Meas 1971;31:699–714.
36. Gutiérrez AF, Bonofiglio FC, Karippacheril JG, Redelico FO, Iturralde M de LA. Heart rate variability follow-up during COVID-19 -a case report. Korean J Anesthesiol 2022;75:86–96.
37. Shah B, Kunal S, Bansal A, Jain J, Poundrik S, Shetty MK, Batra V, Chaturvedi V, Yusuf J, Mukhopadhyay S, Tyagi S, Meenahalli Palleda G, Gupta A, Gupta MD. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. Indian Pacing Electrophysiol J 2022;22:70–76.
38. Haischer MH, Opielinski LE, Mirkes LM, Uhrich TD, Bollaert RE, Danduran M, Bement MH, Piacentine LB, Papanek PE, Hunter SK. Heart rate variability is reduced in COVID-19 survivors and associated with physical activity and fatigue. Physiol Rep 2024;12.
39. Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Oskan A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. J Interv Card Electrophysiol 2022;63:715.

40. Karakayalı M, Artac I, Ilis D, Omar T, Rencuzogullari I, Karabag Y, Altunova M, Arslan A, Guzel E. Evaluation of Outpatients in the Post-COVID-19 Period in Terms of Autonomic Dysfunction and Silent Ischemia. *Cureus* 2023;15.
41. Menezes Junior A da S, Schröder AA, Botelho SM, Resende AL. Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. *J Clin Med* 2023;12:100.
42. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri H V., Peng CK, Schmidt G, Yamamoto Y. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1341–1353.
43. Jatiya L, Feula JM, R L, R V, Rajesh J. Autonomic Imbalance and Elevated Inflammatory Cytokines in Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Cureus* 2024;16:e66971.
44. Andersson U, Tracey KJ. Vagus nerve SARS-CoV-2 infection and inflammatory reflex dysfunction: Is there a causal relationship? *J Intern Med* 2024;295:91–102.
45. Valenza G, Citi L, Garcia RG, Taylor JN, Toschi N, Barbieri R. Complexity Variability Assessment of Nonlinear Time-Varying Cardiovascular Control. *Sci Rep* 2017;7:42779.
46. Francesco B, Maria Grazia B, Emanuele G, Valentina F, Sara C, Chiara F, Riccardo M, Francesco F. Linear and Nonlinear Heart Rate Variability Indexes in Clinical Practice. *Comput Math Methods Med* 2012;2012:219080.
47. Mohammadian M, Golchoobian R. Potential autonomic nervous system dysfunction in COVID-19 patients detected by heart rate variability is a sign of SARS-CoV-2 neurotropic features. *Mol Biol Rep* 2022;49:8131–8137.
48. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, Djokovic A, Krajnovic T, Jovanovic S, Verhaz A, Kovacevic P, Ostojic M. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci* 2021;15:733.
49. Williams DWP, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM, Thayer JF. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun* 2019;80:219–226.

50. Jarczok MN, Weimer K, Braun C, Williams DWP, Thayer JF, Gündel HO, Balint EM. Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;143.
51. Hillebrand S, Gast KB, Mutsert R De, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S, Rosendaal FR, Dekkers OM. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose–response meta-regression. *EP Eur* 2013;15:742–749.
52. Komaenthammasophon C, Pachinburavan M, Chokesuwattanaskul R. Heart rate variability and mortality in critically ill COVID-19 pneumonia patients. *Heliyon* 2024;10:e34842.
53. Mol MBA, Strous MTA, Osch FHM van, Jeroen Vogelaar F, Barten DG, Farchi M, Foudraine NA, Gidron Y. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. *PLoS One* 2021;16.
54. Cilhoroz B, Giles D, Zaleski A, Taylor B, Fernhall B, Pescatello L. Validation of the Polar V800 heart rate monitor and comparison of artifact correction methods among adults with hypertension. *PLoS One* 2020;15.
55. Schaffarczyk M, Rogers B, Reer R, Gronwald T. Validity of the Polar H10 Sensor for Heart Rate Variability Analysis during Resting State and Incremental Exercise in Recreational Men and Women. *Sensors (Basel)* 2022;22.

ARTIGO 03

FUNCTIONAL CAPACITY, CARDIOVASCULAR RESPONSES, COGNITIVE FUNCTION, AND PREDICTORS IN THE SIX-MINUTE WALKING TEST IN INDIVIDUALS WITH MILD POST-COVID SYMPTOMS: A CROSS-SECTIONAL STUDY.

CAPACIDADE FUNCIONAL, RESPOSTAS CARDIOVASCULARES, FUNÇÃO COGNITIVA E PREDITORES NO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM INDIVÍDUOS COM SINTOMAS LEVES PÓS-COVID: UM ESTUDO TRANSVERSAL.

Aldair Darlan Santos-de-Araújo¹, Daniela Bassi-Dibai^{2,3}, Lucivalda Viegas de Almeida², Renan Shida Marinho³, Patrícia Martins Santos⁴, Bárbara Rocha de Oliveira Garcia^{1,5}, Nelson Francisco Serrão Júnior^{1,6}, Sigrid de Sousa dos Santos⁷, Shane A. Phillips⁸, **Audrey Borghi-Silva**^{1,3*}.

¹Labortório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos – SP, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Gestão de Programas e Serviços de Saúde, Universidade CEUMA, São Luís – MA, Brasil

³ Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, Brasil.

⁴Departamento de Odontologia, Universidade CEUMA, São Luís – MA, Brasil.

⁵Centro Universitário Central Paulista (UNICEP), São Carlos – SP, Brasil.

⁶Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana – RS, Brasil.

⁷Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos – SP, Brasil.

⁸Department of Physical Therapy, College of Applied Health Sciences, University of Illinois Chicago – IL, United States of America

Artigo Submetido (segunda rodada de revisões): BMC Pulmonary Medicine. FI: 2.8 | Highest Percentile Scopus: 61% | Qualis CAPES: A4.

Autor Correspondente:

*Audrey Borghi-Silva. Universidade Federal de São Carlos, Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luiz, CEP: 13565-905, São Carlos, SP, Brasil. E-mail: audrey@ufscar.br

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar a capacidade funcional e a função cognitiva de indivíduos pós-COVID leve utilizando o teste de caminhada de seis minutos (TC6), considerando o tempo desde a infecção. Também foram analisadas as respostas cardiovasculares ao TC6 e explorados possíveis determinantes e preditores da capacidade funcional.

Métodos: Este estudo observacional transversal incluiu participantes com 18 anos ou mais que haviam apresentado COVID-19 leve. Os participantes foram estratificados em três grupos com base no tempo desde a infecção: Grupo 1 (G1) ≤ 1 mês, Grupo 2 (G2) >1 e ≤ 3 meses, e Grupo 3 (G3) >3 meses pós-infecção. A coleta de dados incluiu medidas antropométricas (bioimpedância elétrica), escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada (mMRC), nível de atividade física pelo questionário autoaplicável de Baecke, avaliação cognitiva pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e o TC6. As comorbidades, incluindo depressão, foram avaliadas por autorrelato dos participantes. Comparações entre grupos foram realizadas com ANOVA one-way ou testes de Kruskal-Wallis, qui-quadrado para dados categóricos, e tamanhos de efeito calculados com d de Cohen. A análise de covariância (ANCOVA) foi usada para identificar preditores do desempenho no TC6.

Resultados: Cento e quinze participantes foram incluídos. As avaliações funcionais mostraram que o G1 apresentou maiores limitações ($\sim 422,10 \text{ m} \pm 88,77 \text{ m}$) em comparação ao G3 ($\sim 475,50 \text{ m} \pm 92,60 \text{ m}$) (d de Cohen = 0,585, $p < 0,05$). No modelo de ANCOVA, indivíduos na fase aguda da infecção (≤ 1 mês) caminharam 133,1 metros a menos do que aqueles avaliados >3 meses pós-infecção, e participantes com depressão caminharam 204,2 metros a menos do que aqueles sem depressão. Idade, IMC, sexo, ansiedade e MMSE foram incluídos no modelo, mas não influenciaram significativamente a distância percorrida.

Conclusão: Mesmo indivíduos com COVID-19 leve que não necessitam de hospitalização podem apresentar redução da capacidade funcional, especialmente durante a fase aguda, mas a função cognitiva não apresentou diferenças entre os grupos. O tempo desde a infecção afeta significativamente a distância percorrida, e sintomas depressivos contribuem adicionalmente para essa redução.

Número do ensaio clínico: não aplicável.

Palavras-chave: capacidade funcional; teste de caminhada de seis minutos; COVID-19; respostas cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

Desde a pandemia de COVID-19, um número substancial de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 continua a experimentar seus efeitos deletérios[1]. Os mecanismos subjacentes dessa condição ainda estão sendo investigados; no entanto, a natureza inflamatória persistente da patologia é amplamente reconhecida como um fator-chave tanto para as sequelas de curto quanto de longo prazo[1-3]. A COVID-19 pode resultar em comprometimentos funcionais persistentes, sendo que a gravidade da doença aguda influencia a magnitude dessas limitações. A recuperação da capacidade física parece depender tanto do tempo quanto da gravidade inicial da doença, com melhorias graduais observadas à medida que mais tempo se passa desde a infecção; no entanto, muitos indivíduos continuam a apresentar sintomas limitantes que justificam a redução da capacidade funcional mesmo após a fase aguda[4-8].

Embora o sistema respiratório seja o principal órgão afetado pelo SARS-CoV-2, a cascata inflamatória resultante se estende além do trato respiratório, afetando tanto os sistemas cardiovascular quanto musculoesquelético[9]. Vários mecanismos podem explicar a redução da capacidade de exercício, uma vez que a COVID-19 afeta múltiplos sistemas envolvidos na captação, transporte e utilização de oxigênio, incluindo alterações pulmonares, cardiovasculares, musculares e metabólicas. Além disso, respostas inflamatórias persistentes, disfunção endotelial, disfunção autonômica e redução do desempenho muscular também podem contribuir para a diminuição do desempenho físico e justificar a limitação ao exercício observada nessa população[10]. Embora indivíduos com formas mais graves da doença tendam a apresentar maiores prejuízos nas respostas cardiovasculares e na capacidade de exercício, esses danos não são exclusivos desse grupo. Indivíduos com doença de gravidade leve a moderada também apresentam comprometimento nesse desfecho em comparação com indivíduos saudáveis[11,12].

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) fornece uma visão limitada, porém valiosa, da tolerância ao exercício e tem se mostrado clinicamente útil na avaliação da capacidade funcional[11]. Ele fornece informações sobre os sintomas que contribuem para a redução da tolerância ao exercício, permite acompanhar mudanças ao longo do tempo e auxilia na compreensão das respostas cardiovasculares ao estresse físico[13,14]. Além disso, o TC6 funciona como um preditor eficaz de diversos desfechos clínicos em diferentes populações[15]. Apesar de sua utilidade, estudos que avaliam a capacidade funcional por meio do TC6 em populações pós-COVID ainda são escassos, frequentemente inconclusivos e limitados por questões como caracterização inadequada da amostra[16,17].

O comprometimento cognitivo observado em indivíduos com sintomas pós-COVID-19

pode ser explicado por múltiplos mecanismos inter-relacionados[18,19]. A neuroinflamação e a hipóxia têm sido sugeridas como fatores-chave que contribuem para lesões e disfunções neuronais, podendo prejudicar a memória, a atenção e a função executiva[18]. Além disso, condições de saúde mental pré-existentes podem aumentar a vulnerabilidade ao declínio cognitivo ao interagir com o estresse fisiológico imposto pela infecção. Por fim, a gravidade inicial da COVID-19 pode influenciar a extensão do envolvimento sistêmico e neurológico, contribuindo assim para dificuldades cognitivas persistentes[18].

Até onde sabemos, nenhum estudo investigou especificamente tanto o desempenho quanto as respostas cardiovasculares ao TC6 em indivíduos com pós-COVID leve, especialmente considerando o tempo decorrido desde a infecção. Embora o comprometimento funcional e a função cognitiva após a COVID-19 estejam bem documentados em casos moderados a graves, pouco se sabe sobre as trajetórias de recuperação e as respostas fisiológicas em indivíduos que apresentaram doença leve[4-8]. Assim, o objetivo principal deste estudo é avaliar a capacidade funcional de indivíduos pós-COVID utilizando o TC6 em diferentes estágios clínicos (pós-COVID agudo e crônico). Além disso, buscamos avaliar a função cognitiva, as respostas cardiovasculares ao TC6 e identificar potenciais determinantes e preditores da capacidade funcional. Nossa hipótese é que os indivíduos avaliados durante a fase aguda da doença apresentarão menor capacidade funcional e respostas cardiovasculares mais comprometidas, e que o tempo desde a infecção, juntamente com outras variáveis clínicas, explicará parcialmente os prejuízos funcionais observados nesses indivíduos.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Este estudo transversal foi conduzido no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), em São Carlos, São Paulo, Brasil, e na Universidade CEUMA, em São Luís, Maranhão, Brasil. Os comitês de ética de ambas as instituições/universidades (números de protocolo 5.499.064 e 4.179.747, respectivamente) aprovaram a pesquisa. Todos os procedimentos seguiram os princípios da Declaração de Helsinki. O estudo seguiu a diretriz *STrengthening the Reporting of OBservational Studies in Epidemiology* (STROBE) [20]. Antes da coleta de dados, todos os participantes forneceram consentimento informado após serem totalmente esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos do estudo.

Participantes

Os participantes foram recrutados por meio de uma estratégia de amostragem por

conveniência nas cidades de São Luís – MA, e São Carlos – SP, Brasil, por meio de convites verbais, cartazes e anúncios online. Além disso, o recrutamento incluiu indivíduos atendidos no Ambulatório de Infectologia do Hospital da Universidade Federal de São Carlos - SP-Brasil (HU-UFSCar) da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Os critérios de inclusão foram: indivíduos com ≥ 18 anos de qualquer sexo, com resultado positivo para SARS-CoV-2 confirmado por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) entre novembro de 2020 e setembro de 2023. Os sintomas leves de COVID-19 foram definidos de acordo com as Diretrizes de Tratamento da COVID-19 do *National Institutes of Health*[21] incluindo febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, cefaleia, dor muscular, náusea, vômito, diarreia, disgeusia, anosmia e saturação de oxigênio ($\leq 95\%$), sem necessidade de oxigenoterapia suplementar e/ou ventilação mecânica, e sem hospitalização.

Os participantes foram agrupados de acordo com o tempo desde a infecção em três grupos: Grupo 1 (G1): indivíduos avaliados em ≤ 1 mês pós-infecção (fase aguda); Grupo 2 (G2): indivíduos avaliados entre >1 e ≤ 3 meses pós-infecção (fase subaguda); Grupo 3 (G3): indivíduos avaliados >3 meses pós-infecção (fase crônica)[22].

Os critérios de exclusão incluíram doença moderada, grave ou crítica; infarto do miocárdio; implante de marca-passo ou qualquer implante metálico; angina instável; hipertensão ou diabetes mellitus não controlados; neoplasias; uso de drogas ilícitas/declarados usuários de drogas ilícitas; e gravidez.

Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado para garantir poder estatístico adequado para detectar efeitos significativos, considerando as características do estudo e os parâmetros do desenho. Utilizando o *software* G*Power 3.1.9.7[23], calculamos o tamanho amostral necessário com base em um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e poder estatístico de 80% ($1-\beta = 0,80$), comumente utilizados em estudos semelhantes. Assumindo um tamanho de efeito pequeno a moderado para o desfecho primário (distância percorrida no TC6), conforme relatado em estudos anteriores[11], o cálculo sugeriu um mínimo de 90 participantes para detectar diferenças significativas utilizando ANOVA one-way[24].

Coleta de Dados e Padronização das Medidas

Uma equipe de fisioterapeutas com experiência na área realizou todas as avaliações. Antes da coleta de dados, foi implementado um procedimento operacional padrão para garantir a padronização e a confiabilidade de todas as medidas, especialmente do TC6, que foi conduzido estritamente de acordo com as diretrizes recomendadas[25]. Para o TC6, pelo menos

dois avaliadores estavam presentes: um era responsável por registrar a distância percorrida, enquanto o outro monitorava as respostas cardiovasculares e a percepção de esforço.

Variáveis antropométricas

A altura dos participantes (em metros - m) foi medida usando um estadiômetro (Welmy R-110, Santa Bárbara do Oeste, São Paulo, Brasil), e o peso corporal (em quilogramas - kg), a massa de gordura corporal (kg), a taxa metabólica basal (em quilocalorias - kcal) e a massa muscular esquelética (kg) foram avaliados por meio de análise de bioimpedância elétrica utilizando os aparelhos InBody 720 (UFSCar) e InBody 120 (CEUMA). Os participantes foram instruídos a jejuar por pelo menos 4 horas, usar roupas leves, remover objetos metálicos, urinar antes do teste, abster-se de álcool por 12 horas e evitar atividade física intensa no dia anterior ao teste. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado como o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m²). As categorias de IMC foram classificadas como: baixo peso (15–19,9 kg/m²), peso normal (20–24,9 kg/m²), sobrepeso (25–29,9 kg/m²), obesidade grau I (30–34,9 kg/m²), obesidade grau II (35–39,9 kg/m²) e obesidade grau III (≥ 40 kg/m²)[26].

Medical Research Council Modificado – mMRC

A escala mMRC é um instrumento de cinco itens utilizado para avaliar o impacto da dispneia na mobilidade. Os pacientes classificam seu nível de falta de ar em uma escala de 0 a 4, sendo que escores mais altos indicam maiores limitações nas atividades diárias devido à dispneia[27].

Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O objetivo do teste é medir diferentes aspectos da cognição por meio de perguntas divididas em sete categorias: orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e habilidades de construção visual (1 ponto). A pontuação do MMSE varia de 0, indicando o maior grau de comprometimento cognitivo, até 30 pontos, representando a melhor função cognitiva[28].

Nível de Atividade Física Habitual – Questionário Baecke

O Questionário de Baecke é um instrumento autoaplicável desenvolvido para avaliar a atividade física nos últimos 12 meses. Ele é composto por 16 itens distribuídos em três domínios: ocupacional (itens de 1 a 8), esportivo (itens de 9 a 12) e lazer (itens de 13 a 16), sendo cada item avaliado em uma escala Likert de 1 a 5[29]. Cada item é pontuado em uma

escala Likert de 5 pontos. As pontuações de cada domínio são calculadas pela média dos itens, gerando uma pontuação que varia de 1 a 5. A soma dos três domínios resulta em uma pontuação total que varia de 3 a 15, sendo que escores mais altos refletem maior nível de atividade física habitual[29,30].

Covariáveis

As covariáveis incluíram uma ampla gama de fatores associados à capacidade funcional ou aos resultados de testes de exercício, como idade[31,32], peso, altura[33], IMC[33], massa de gordura corporal[34], taxa metabólica basal[35], sexo[33,36], pontuação no mMRC[37,38], nível de atividade física[39], frequência cardíaca em repouso[35], saturação periférica de oxigênio (SpO₂)[40] e comorbidades[41]. Essa abordagem permitiu o ajuste dos efeitos principais, levando em consideração possíveis influências de confusão, garantindo que as associações observadas reflitam efeitos independentes dessas variáveis.

Teste de caminhada de seis minutos – TC6

O TC6 foi realizado de acordo com as diretrizes da Sociedade Torácica Americana[25]. Os participantes receberam uma explicação sobre o protocolo do teste, incluindo que poderiam parar ou reduzir a velocidade a qualquer momento, mas sem interromper o cronômetro. O teste consistiu em dois minutos de repouso sentado, dois minutos de repouso em pé, seguidos por seis minutos de caminhada ao longo de um corredor de 30 metros e seis minutos de recuperação. Durante o teste, sinais vitais (frequência cardíaca: FC; saturação de oxigênio: SpO₂; e pressão arterial) e percepção de esforço (utilizando a escala de Borg de 10 pontos para dispneia e fadiga de membros inferiores) foram registrados em cada etapa. Incentivo verbal foi fornecido durante todo o teste, e o tempo restante foi anunciado. Nos últimos 15 segundos, os participantes foram informados de que em algum momento seriam solicitados a parar e, quando isso acontecesse, deveriam parar exatamente onde estavam, e o avaliador se aproximaria. A distância adicional percorrida (o número de metros na última volta parcial) foi registrada usando marcadores na parede como guia de distância. A distância total percorrida foi calculada e registrada. Os sinais vitais coletados antes do teste, bem como a percepção de esforço relacionada à fadiga dos membros inferiores e dispneia, e a frequência cardíaca de recuperação no primeiro minuto (FCR1') foram obtidos imediatamente ao final do teste e no primeiro e sexto minuto de recuperação.

Embora seja considerado um teste submáximo, os critérios para interrupção do teste, a fim de garantir a integridade da saúde dos participantes, incluíram atingir 85% da frequência cardíaca máxima, saturação arterial de oxigênio $\leq 87\%$, pressão arterial sistólica (PAS) maior

que 170 milímetros de mercúrio (mmHg) e pressão arterial diastólica (PAD) maior que 110 mmHg, escore BORG maior que 8 para dispneia e/ou fadiga dos membros inferiores, dor anginosa maior que 2 na escala BORG de 10 pontos, tontura, vertigem e náusea. O desempenho funcional foi previsto utilizando a equação desenvolvida por Britto *et al.*, que explica 62% da variação do teste [42]: $TC6 = 356.658 - (2.303 \times \text{idade}) + (36.648 \times \text{sexo}) + (1.704 \times \text{altura}) + (1.365 \times \Delta FC)$. A idade está em anos, o sexo é 0 para feminino e 1 para masculino, e a altura está em centímetros (cm).

Análise Estatística

Os dados quantitativos foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão para variáveis com distribuição paramétrica, e como mediana (percentil 25–75) para variáveis com distribuição não paramétrica; os dados qualitativos foram apresentados como frequências e percentuais. Valores ausentes foram substituídos pela média da respectiva variável. A normalidade dos resíduos foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk, e a homogeneidade das variâncias foi verificada pelo teste de Levene. As comparações entre grupos foram realizadas utilizando ANOVA one-way quando os pressupostos foram atendidos; a ANOVA testa a hipótese nula de que as médias dos grupos são iguais usando a estatística F, que é a razão entre a variância entre grupos e a variância dentro dos grupos. Quando a normalidade não foi atendida, aplicou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, que avalia diferenças entre grupos com base em postos utilizando a estatística H. As comparações post-hoc foram realizadas usando o teste de Tukey para dados paramétricos e o teste de Dunn para comparações não paramétricas. O tamanho do efeito para ANOVA foi relatado como η^2 e para Kruskal-Wallis como ε^2 , representando a proporção da variância (ou variabilidade dos postos) explicada pelo grupo. A interpretação comumente utilizada é: pequeno ($\approx 0,01$), moderado ($\approx 0,06$) e grande ($\approx 0,14$).

O teste qui-quadrado (χ^2) foi aplicado para dados categóricos. Comparações post-hoc pareadas entre dois grupos foram realizadas usando o d de Cohen, com os tamanhos de efeito categorizados como pequeno (0,2), moderado (0,5) ou grande ($>0,8$), e intervalos de confiança (IC) de 95% também foram relatados para todas as comparações. A análise univariada foi utilizada para explorar as relações entre as covariáveis e o desempenho no TC6.

Foi realizada ANCOVA para examinar as diferenças na distância percorrida no TC6 (m) entre os grupos, ajustando para possíveis variáveis de confusão. Os pressupostos do modelo incluindo homogeneidade das variâncias (teste de Levene), independência dos resíduos (teste de Durbin-Watson), ausência de multicolinearidade [fator de inflação da variância (FIV) e

tolerância] e homocedasticidade (teste de Breusch-Pagan) foram avaliados e atendidos. Os parâmetros do modelo ajustado (coeficientes β), níveis de significância, intervalos de confiança de 95% e η^2 parcial foram relatados. Todas as análises foram realizadas utilizando o Statistical Package for the Social Sciences (IBM – SPSS, versão 20.0 para Windows, Armonk, NY). A probabilidade de ocorrência de erro tipo 1 foi estabelecida em 5% para todos os testes ($p < 0,05$). Gráficos Raincloud foram gerados usando o software JASP 0.18.2 para visualização do desempenho no TC6 e dos valores preditivos <<https://jasp-stats.org/>>.

RESULTADOS

Um total de 115 participantes foi incluído no estudo, divididos em três grupos de acordo com o tempo desde a infecção por COVID-19: G1 ($n = 32$), G2 ($n = 25$) e G3 ($n = 58$). As diferenças no tamanho dos grupos decorreram da disponibilidade de recrutamento. As características clínicas e antropométricas dos participantes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e antropométricas dos participantes incluídos nas análises.

Variáveis	Todos (115)	G1 ($n = 32$)	G2 ($n = 25$)	G3 ($n = 58$)	p valor
Idade (anos)	34,30 $\pm$ 12,21	37,03 $\pm$ 11,57	34,48 $\pm$ 13,43	32,71 $\pm$ 11,94	0,313
Sexo					
Masculino	43 (37)	12 (37)	11 (44)	20 (35)	0,713
Feminino	72 (63)	20 (63)	14 (56)	38 (65)	
Peso (kg)	74,60 $\pm$ 20,44	79,90 $\pm$ 18,01	73,38 $\pm$ 15,71	72,14 $\pm$ 23,07	0,157
Altura (m)	1,66 $\pm$ 0,11	1,69 $\pm$ 0,10	1,66 $\pm$ 0,10	1,65 $\pm$ 0,12	0,219
Massa de gordura (kg)	31,94 $\pm$ 9,55	33,02 $\pm$ 10,47	30,99 $\pm$ 8,74	31,72 $\pm$ 9,44	0,729
Massa muscular esquelética (kg)	48,60 $\pm$ 12,27	50,77 $\pm$ 10,99	48,31 $\pm$ 11,20	47,51 $\pm$ 13,37	0,484
Taxa metabólica basal (Kcal)	1525,54 $\pm$ 334,61	1510,09 $\pm$ 280,43	1547,13 $\pm$ 273,83	1525,54 $\pm$ 334,61	0,921
MEEM	26,59 $\pm$ 2,59	27,50 $\pm$ 1,60	24,60 $\pm$ 3,44	26,81 $\pm$ 2,59	0,198
IMC (kg/m ²)	26,91 $\pm$ 6,25	27,86 $\pm$ 5,87	26,32 $\pm$ 4,42	26,62 $\pm$ 7,09	0,588
Abaixo do peso	3 (3)	0 (0)	1 (4)	2 (4)	0,250
Normal	45 (39)	14 (44)	10 (40)	21 (36)	
Sobrepeso	35 (30)	6 (19)	7 (28)	22 (38)	
Obesidade nível I	21 (19)	8 (24)	7 (28)	6 (10)	
Obesidade nível II	6 (5)	3 (10)	0 (0)	3 (5)	
Obesidade nível III	5 (4)	1 (3)	0 (0)	4 (7)	
Nível de atividade física					
Domínio ocupacional	2,70 $\pm$ 0,58	2,80 $\pm$ 0,65	2,52 $\pm$ 0,68	2,70 $\pm$ 0,51	0,297
Domínio esporte	2,30 $\pm$ 0,76	2,35 $\pm$ 0,72	2,45 $\pm$ 0,83	2,24 $\pm$ 0,76	0,578
Domínio lazer	2,50 $\pm$ 0,66	2,29 $\pm$ 0,68	2,75 $\pm$ 0,74	2,54 $\pm$ 0,61	0,062
Pontuação final	7,43 $\pm$ 1,44	7,44 $\pm$ 1,26	7,27 $\pm$ 2,26	7,47 $\pm$ 1,43	0,873
Comorbidades					
Hipertensão Arterial Sistêmica	18 (16)	7 (22)	3 (12)	8 (14)	0,511
Estresse	40 (35)	7 (22)	6 (24)	27 (47)	0,028*
Disfunção da	5 (4)	1 (3)	2 (8)	2 (3)	0,598

Tireóide					
Dislipidemia	19 (17)	3 (9)	4 (16)	12 (21)	0,383
Obesidade	19 (17)	9 (28)	1 (4)	9 (16)	0,050
Diabetes Mellitus	7 (6)	1 (3)	2 (8)	4 (7)	0,698
Anemia	4 (3)	0 (0)	1 (4)	3 (5)	0,434
AVE	1 (1)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0,270
Ataque Cardíaco	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0,368
SAOS	5 (4)	1 (3)	1 (4)	3 (5)	0,897
Insuficiência Renal	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0,368
Insuficiência Cardíaca Crônica	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0,368
Depressão	7 (6)	6 (19)	1 (4)	0 (0)	0,002*
Ansiedade	4 (4)	0 (0)	1 (4)	3 (5)	0,434
mMRC					
0	53 (46)	7 (22)	7 (28)	39 (67)	
1	31 (27)	9 (28)	9 (36)	13 (22)	
2	11 (10)	5 (16)	4 (16)	2 (3)	<0,001*
3	16 (14)	10 (31)	3 (12)	3 (5)	
4	4 (3)	1 (3)	2 (8)	1 (2)	
Sintomatologia					
Angústia	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0,368
Dor torácica	5 (4)	1 (3)	0 (0)	4 (7)	0,340
Nervosismo	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0,368
Febre	46 (40)	13 (41)	10 (40)	23 (40)	0,996
Tosse	53 (46)	19 (60)	12 (48)	22 (38)	0,145
Dor de garganta	44 (38)	19 (59)	7 (28)	18 (31)	0,015*
Falta de ar	30 (26)	9 (28)	3 (12)	18 (31)	0,185
Vômitos	6 (4)	3 (9)	1 (4)	0 (0)	0,066
Dor de cabeça	25 (22)	13 (41)	9 (36)	3 (5)	<0,001*
Astenia	34 (30)	13 (41)	13 (52)	8 (14)	<0,001*
Mialgia	7 (6)	2 (6)	0 (0)	5 (9)	0,321
Anosmia	9 (8)	4 (13)	4 (16)	1 (2)	0,041*
Ageusia	9 (8)	3 (9)	5 (20)	1 (2)	0,016*
Vacinação					
Não	31 (27)	14 (44)	8 (32)	9 (15)	
Sim					
Uma dose	34 (30)	2 (6)	3 (12)	29 (50)	<0,001*
Duas doses	15 (13)	2 (6)	4 (16)	9 (15)	
Três doses	35 (30)	14 (44)	10 (40)	11 (20)	

G1: grupo 1, indivíduos avaliados em ≤ 1 mês após a infecção (fase aguda); G2: grupo 2, indivíduos avaliados entre >1 e ≤ 3 meses após a infecção (fase subaguda); G3: grupo 3, indivíduos avaliados >3 meses após a infecção (fase crônica); kg: quilogramas; m: metro; IMC: índice de massa corporal; Kcal: quilocalorias; mMRC: modified Medical Research Council; SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Significância estatística: teste do qui-quadrado (χ^2), ANOVA one-way ou Kruskal-Wallis.

Características Demográficas e Clínicas

Os grupos foram comparáveis em relação à idade, sexo, medidas antropométricas e níveis de atividade física ($p > 0,05$). No entanto, foram observadas diferenças significativas quanto à saúde mental e à sintomatologia. O G1 apresentou maior prevalência (19%) de depressão em comparação aos demais grupos ($p = 0,002$), enquanto o G3 mostrou maior prevalência (47%) de estresse autorreferido ($p = 0,028$). Além disso, os participantes do G1

relatarem maior sensação de dispneia no momento da avaliação, conforme mensurado pela escala mMRC ($p < 0,001$). Do ponto de vista sintomatológico, o G1 apresentou maior prevalência de dor de garganta (59%, $p = 0,015$) e cefaleia (41%, $p < 0,001$), enquanto o G2 relatou maior prevalência de astenia (52%, $p < 0,001$), ageusia (20%, $p = 0,01$) e anosmia (16%, $p = 0,04$). O status vacinal também diferiu entre os grupos, com 44% dos participantes do G1 não tendo recebido nenhuma dose de vacina ($p < 0,001$).

Respostas Cardiovasculares

A **Tabela 2** apresenta as respostas cardiovasculares dos participantes durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6). O G1 demonstrou uma resposta de frequência cardíaca mais elevada no pico do teste em comparação ao G3 ($128,08 \pm 21,23$ bpm versus $112,04 \pm 14,12$ bpm) ($p < 0,05$), com tamanho de efeito grande [d de Cohen = $-0,952$ (IC $-1,406$; $-0,499$)]. Como resultado, o G1 apresentou uma FCR1' pós-teste significativamente maior em comparação ao G3 ($-21,73 \pm 11,53$ bpm versus $-10,64 \pm 14,58$ bpm), com tamanho de efeito grande [d de Cohen = $0,845$ (IC $0,396$; $1,294$)]. O G2 também apresentou FCR1' estatisticamente maior em comparação ao G3 ($-20,17 \pm 15,35$ bpm versus $-10,64 \pm 14,58$ bpm), com tamanho de efeito moderado [d de Cohen = $0,699$ (IC $0,218$; $1,180$)] ($p < 0,05$).

Tabela 2. Respostas cardiovasculares e percepção de esforço durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6) em indivíduos pós-COVID.

Variáveis	Média $\pm$ DP	F or H	P valor	Levene	η^2 or ϵ^2	Cohen D (G1 x G3)	Cohen D (G2 x G3)
TC6 (m)							
G1	422.10 $\pm$ 88.77 ^s						
G2	463.30 $\pm$ 108.40	3.114	0.048	0.588	0.055	0.585	0.125
G3	475.50 $\pm$ 92.60					(0.145, 1.025)	(-0.344, 0.594)
TC6 (%predito)							
G1	66.79 $\pm$ 13.66 ^s						
G2	73.04 $\pm$ 16.68	4.428	0.014	0.553	0.076	0.694	0.250
G3	76.95 $\pm$ 15.14					(0.251, 1.138)	(-0.220, 0.721)
FC (bpm) repouso							
G1	83.40 $\pm$ 13.23						
G2	84.50 $\pm$ 13.37	1.412	0.248	0.659	0.026	-0.293	-0.375
G3	79.50 $\pm$ 14.45					(-0.727, 0.141)	(-0.837, 0.108)
FC (bpm) pico							
G1	128.08 $\pm$ 21.23 ^s						
G2	120.40 $\pm$ 24.17	6.567	0.002	0.103	0.109	-0.952	-0.455
G3	112.04 $\pm$ 14.12					(-1.406, -0.499)	(-0.929, 0.019)
FCR1'(bpm)							
G1	-21.50 (-30.75, -14.25) ^s						
G2	-15.50 (-33.75, -7.75) [#]	18.76	<0.001	0.330	0.145	0.845	0.699
G3	-4.00 (-14.25, 0.00)					(0.396, 1.294)	(0.218, 1.180)
PAS (mmHg) repouso							
G1	116.00 (101.50, 127.00)						
G2	110.00 (100.00, 120.00)	2.216	0.330	0.855	0.002	0.068	0.256
G3	110.00 (110.00, 120.00)					(-0.363, 0.500)	(-0.214, 0.727)

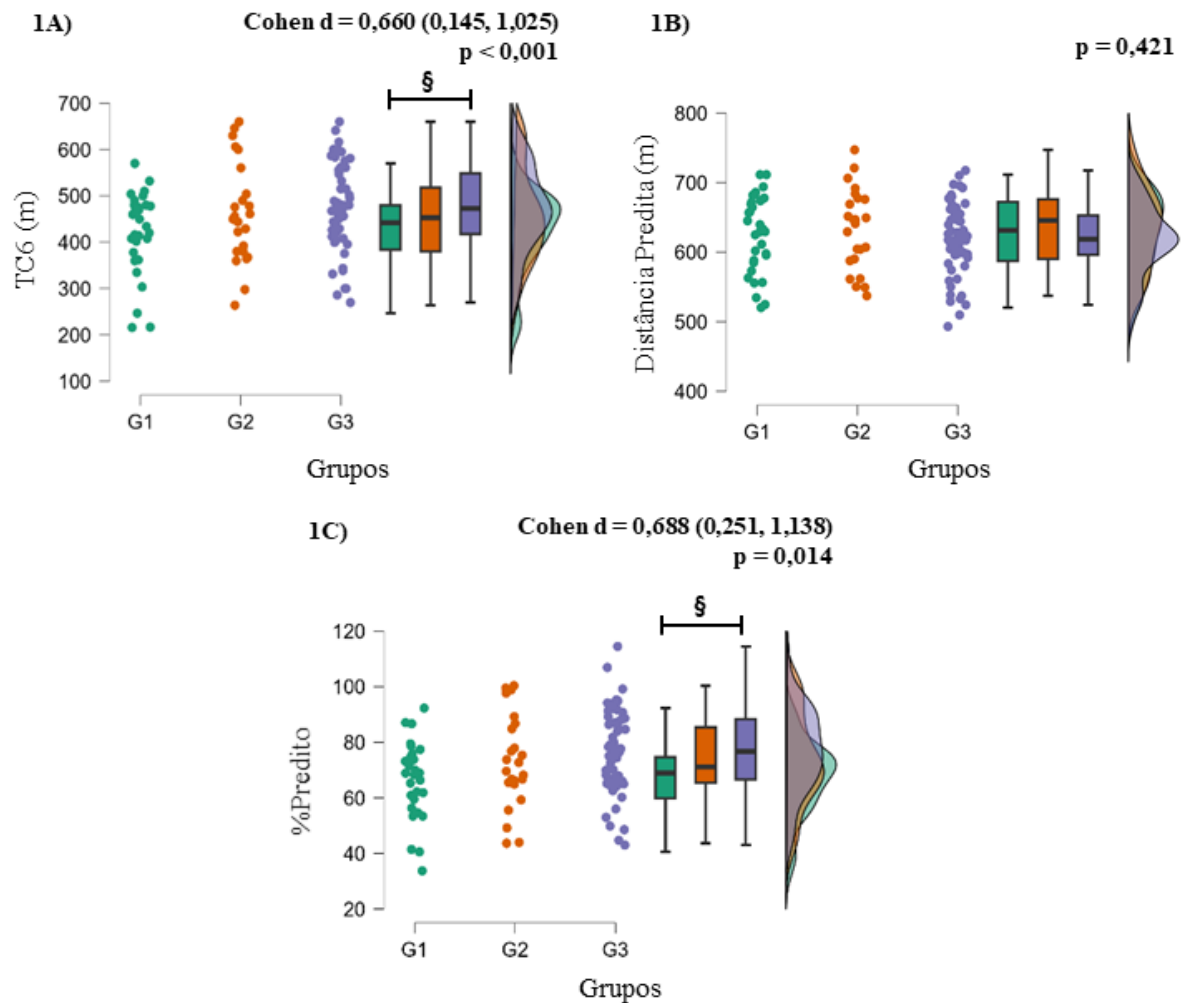
PAS (mmHg) pico							
G1	126.00 (120.00, 144.00)						
G2	126.00 (117.00, 143.00)	0.818	0.664	0.424	0.000	0.515 (-0.486, 0.378)	-0.182 (-0.652, 0.287)
G3	130.00 (120.00, 140.00)						
PAD (mmHg) repouso							
G1	75.50 (69.50, 82.50)						
G2	70.00 (60.50, 80.00)	2.441	0.295	0.020	0.004	-0.074 (-0.506, 0.357)	0.219 (-0.251, 0.689)
G3	70.00 (60.00, 90.00)						
PAD (mmHg) pico							
G1	80.00 (71.00, 83.00)						
G2	76.00 (71.00, 82.00)	2.499	0.286	0.190	0.004	0.297 (-0.136, 0.731)	0.296 (-0.175, 0.767)
G3	80.00 (80.00, 90.00)						
SpO₂ (%) repouso							
G1	97.00 (96.00, 98.00)						
G2	97.00 (96.00, 98.00) [#]	13.05	0.002	0.061	0.099	0.500 (0.062, 0.938)	0.500 (0.025, 0.975)
G3	98.00 (98.00, 98.00)						
SpO₂ (%) pico							
G1	97.00 (96.00, 98.00) [§]						
G2	98.00 (96.00, 99.00)	14.87	<0.001	0.064	0.115	0.697 (0.254, 1.141)	0.000 (-0.469, 0.469)
G3	98.00 (98.00, 99.00)						
BORG dispneia pico							
G1	1.00 (0.00, 2.00)						
G2	2.00 (0.50, 4.00)	4.381	0.120	0.296	0.021	0.000 (-0.432, 0.432)	-0.500 (-0.975, -0.025)
G3	1.00 (0.50, 3.00)						
BORG fadiga MMII pico							
G1	1.00 (0.00, 3.00)						
G2	2.00 (0.50, 4.00)	1.503	0.472	0.250	0.000	0.000 (-0.432, 0.432)	0.000 (-0.469, 0.469)
G3	1.00 (0.50, 3.00)						

G1: grupo 1, indivíduos avaliados em ≤1 mês após a infecção (fase aguda); G2: grupo 2, indivíduos avaliados entre >1 e ≤3 meses após a infecção (fase subaguda); G3: grupo 3, indivíduos avaliados >3 meses após a infecção (fase crônica); DP: desvio-padrão; d de Cohen apresentado com intervalo de confiança de 95%; TC6: teste de caminhada de seis minutos; m: metro; %: porcentagem; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; RHR1': recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto; PAS: pressão arterial sistólica; mmHg: milímetro de mercúrio; PAD: pressão arterial diastólica; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; Δ: delta. §Significância estatística entre G1 e G3 para ANOVA de medidas repetidas ou teste de Kruskal–Wallis; #Significância estatística entre G2 e G3 para ANOVA de medidas repetidas ou teste de Kruskal–Wallis. Não foi encontrada diferença estatística entre G1 e G2.

Desempenho Funcional

Em relação ao desempenho funcional, os participantes do G1 (422,10 m ± 88,77 m) demonstraram limitações funcionais significativamente maiores em comparação aos do G3 (475,50 m ± 92,60 m) em valores absolutos, com tamanho de efeito moderado a grande [d de Cohen = 0,585; IC 0,145–1,025; p < 0,001] (**Tabela 2 e Figura 1A**). Não foram observadas diferenças significativas na distância prevista do teste de caminhada de seis minutos (TC6) entre os grupos (p = 0,42) (Figura 1B), e todos os grupos apresentaram desempenho inferior a 85% dos valores previstos (**Figura 1C**) (G1 = 66 ± 13%; G2 = 73 ± 17%; G3 = 77 ± 15%). Entretanto, o G1 apresentou diferença significativa em relação ao G3 (66,79 ± 13,66 versus 76,95 ± 15,14), com tamanho de efeito moderado a grande [d de Cohen = 0,694; IC 0,251–1,138; p < 0,001] (**Tabela 2 e Figura 1A**).

Figura 1. O desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6) em indivíduos pós-COVID.



TC6: teste de caminhada de seis minutos; m: metro; %: porcentagem. §Significância estatística ($p < 0,05$) entre G1 e G3 para ANOVA one-way. Não foi encontrada diferença estatística entre G1 x G2 e G2 x G3.

Determinantes do Desempenho no TC6

Foi realizada uma análise de regressão linear univariada para identificar potenciais determinantes do desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6) (**Tabela 3**). O tempo desde a infecção (meses) e a distância prevista (m) foram as únicas variáveis que alcançaram significância estatística ($p < 0,05$).

Tabela 3. Análise de regressão univariada de fatores potencialmente associados ao desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6) em indivíduos pós-COVID.

VARIABLES	Coeficientes não-padronizados		Coeficientes padronizados	t	R ² ajustado	P valor
	β	Erro	β			
Tempo de infecção (meses)	5,146	2,099	0,230	2,452	0,044	0,016*†
Idade (anos)	-1,347	0,757	-0,169	-1,779	0,019	0,078†

Sexo ^a	-14,963	18,923	-0,076	-0,791	-0,003	0,431
Peso (kg)	0,005	0,481	0,001	0,011	-0,009	0,991
Altura (m)	-1,192	86,560	-0,001	-0,014	-0,009	0,989
Massa de gordura corporal (kg)	-0,235	1,015	-0,023	-,231	-0,009	0,817
Massa muscular esquelética (kg)	0,028	0,777	0,003	0,036	-0,009	0,972
Taxa metabólica basal (Kcal)	0,047	0,028	0,162	1,694	0,017	0,093†
IMC (kg/m ²)	0,005	1,590	0,000	0,003	-0,009	0,998
MEEM	0,928	4,589	0,024	0,202	-0,014	0,840
Nível de atividade física						
Domínio ocupacional	-6,169	16,579	-0,038	-0,372	-0,009	0,711
Domínio esporte	3,570	12,983	0,028	0,275	-0,009	0,784
Domínio lazer	3,570	12,983	0,028	0,275	-0,009	0,784
Pontuação final	-0,082	7,948	-0,001	-0,010	-0,010	0,992
Comorbidades ^b						
HAS	19,032	25,064	0,073	0,759	-0,004	0,449
Estresse	-23,956	19,415	-0,118	-1,234	0,005	0,220
Disfunção da tireóide	24,691	44,569	0,053	0,554	-0,006	0,581
Dislipidemia	17,185	25,076	0,066	0,685	-0,005	0,495
Obesidade	-6,404	20,731	-0,030	-0,309	-0,009	0,758
Diabetes Mellitus	-0,263	38,086	-0,001	-0,007	-0,009	0,994
Anemia	26,721	49,598	0,052	0,539	-0,007	0,591
Ataque cardíaco	-107,557	68,809	-0,149	-1,563	0,013	0,121†
SAOS	9,706	44,623	0,021	0,218	-0,009	0,828
Insuficiência Renal	48,633	69,426	0,067	0,701	-0,005	0,485
ICC	-32,033	69,515	-0,044	-0,461	-0,007	0,646
Depressão	-66,838	35,218	-0,180	-1,898	0,023	0,060†
Ansiedade	-67,246	49,241	-0,130	-1,366	0,008	0,175†
mMRC (0, 1, 2, 3, 4)	-6,515	7,661	-0,082	-0,850	-0,003	0,397
Distância predita TC6 (m)	0,447	0,211	0,199	2,113	0,031	0,037*†
FC (bpm) repouso	-0,218	0,669	-0,031	-0,325	-0,008	0,746
SpO ₂ (%) repouso	-10,949	5,237	-0,197	-2,091	0,030	0,059†
BORG Dispneia pico (0-10)	5,180	13,950	0,036	0,371	-0,008	0,711
BORG fadiga de MMII pico (0-10)	-5,655	4,799	-0,113	-1,178	0,004	0,241

TC6: teste de caminhada de seis minutos; β : beta; kg: quilogramas; m: metro; Kcal: quilocalorias; IMC: índice de massa corporal; MEEM: mini exame do estado mental; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; %: porcentagem. aVariáveis categóricas: (0, mulher; 1, homem); bVariáveis categóricas: (0, não; 1, sim). *Significância estatística para a análise de regressão univariada ($p < 0,05$); †Significância estatística para a análise de regressão múltipla ($p < 0,020$).

A ANCOVA (**Tabela 4**), ajustada para variáveis de confusão, demonstrou que o grupo G1 (≤ 1 mês pós-infecção) percorreu uma distância menor no TC6 em comparação ao grupo G3 (> 3 meses pós-infecção), caminhando, em média, 133 m a menos ($\beta = -133,094$; $p = 0,001$), indicando um grande efeito (η^2 parcial = 0,154). Conforme observado previamente na ANOVA, esse achado reforça o comprometimento funcional significativo no período inicial pós-infecção. Adicionalmente, a presença de depressão esteve associada a um pior desempenho na distância percorrida no TC6 ($\beta = -204,162$; $p = 0,029$), com efeito moderado (η^2 parcial = 0,075). O modelo explicou 22,3% da variância da distância percorrida no TC6 (R^2 ajustado = 0,223). As demais covariáveis avaliadas, idade, sexo, IMC, ansiedade e escore do MEEM, não apresentaram efeito significativo sobre o desfecho ($p > 0,05$).

Tabela 4. Análise de covariância (ANCOVA) para determinar a influência de variáveis clínicas no desempenho do TC6.

Parâmetro	β	Erro	t	P valor	IC95%		η^2
					Limite inferior	Limite superior	
Intercepto	458,062	143,205	3,199	0,002*	171,799	744,325	0,142
G1	-133,094	39,656	-3,356	<0,001*	-212,366	-53,823	0,154
G2	-37,527	33,762	-1,112	0,271	-105,016	29,963	0,020
G3	0 ^a	.	.	.	.	.	.
Idade (anos)	-1,371	1,014	-1,353	0,181	-3,397	0,655	0,029
Depressão (0, não; 1, sim)	-204,162	91,340	-2,235	0,029*	-386,748	-21,576	0,075
MEEM	0,503	4,733	0,106	0,916	-8,959	9,965	<0,001
Sexo (0, mulher; 1, homem)	-15,224	22,801	-0,668	0,507	-60,802	30,354	0,007
IMC (kg/m ²)	2,308	1,913	1,207	0,232	-1,516	6,132	0,023
Ansiedade (0, não; 1, sim)	-81,757	47,161	-1,734	0,088	-176,031	12,517	0,046

a. Este parâmetro é definido como zero porque é redundante

Variável dependente: TC6 (m)

Homogeneidade das variâncias (teste de Levene’): $F = 0.213$, $p = 0.808$.

Heterocedasticidade: teste modificado de Breusch-Pagan ($\chi^2 = 2.352$, $p = 0.125$), teste de Breusch-Pagan padrão ($\chi^2 = 2.126$, $p = 0.145$), F-teste ($F = 2.364$, $p = 0.129$).

Ajuste do modelo: $R^2 = 0.312$, R^2 ajustado = 0.223

Durbin-Watson = 2.123.

Diagnóstico de colinearidade: FIV variando entre 1.029 a 1.239; tolerância variando entre 0.807 a 0.972.

TC6: teste de caminhada de seis minutos; m: metro; β : beta; IC: intervalo de confiança; η^2 : eta quadrado; G1: grupo 1, indivíduos avaliados em ≤ 1 mês após a infecção (fase aguda); G2: grupo 2, indivíduos avaliados entre >1 e ≤ 3 meses após a infecção (fase subaguda); G3: grupo 3, indivíduos avaliados >3 meses após a infecção (fase crônica); χ^2 : qui-quadrado; %: porcentagem; VIF: fator de inflação da variância; MMSE: Mini Exame do Estado Mental; IMC: índice de massa corporal; kg: quilogramas; ANCOVA: análise de covariância. Significância estatística $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

Principais achados

Este estudo teve como objetivo explorar as respostas funcionais e cardiovasculares de indivíduos em recuperação de COVID-19 leve, com foco no desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6) durante as diferentes fases da infecção por COVID-19. Os principais achados deste estudo foram: 1) indivíduos na fase aguda (G1) da COVID-19 leve apresentaram pior desempenho funcional no TC6 em comparação àqueles avaliados na fase crônica (G3); 2) a fase aguda (G1) apresentou maior resposta da frequência cardíaca durante o TC6 e maior recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto pós-teste; 3) a função cognitiva avaliada pelo MEEM não diferiu significativamente entre os grupos; 4) após o ajuste para covariáveis, o modelo explicou aproximadamente 22% da variância do desempenho no TC6. Um menor tempo desde a infecção ($G1 \leq 1$ mês) e a presença de depressão estiveram independentemente associados a piores desfechos funcionais, enquanto idade, IMC, ansiedade, sexo e função

cognitiva não contribuíram significativamente para o modelo.

Desempenho funcional, respostas cardiovasculares e sintomas ao longo do período pós-infecção por COVID-19

É bem estabelecido que a gravidade da COVID-19 pode levar a diversas respostas cardiovasculares e respiratórias que afetam o exercício e a capacidade funcional[43]. No entanto, os mecanismos subjacentes às limitações funcionais persistentes em indivíduos com doença leve, que não necessitam de hospitalização, permanecem pouco claros. Sintomas persistentes são reconhecidos há muito tempo como fatores limitantes para o exercício em diferentes populações, contribuindo para a redução dos níveis de atividades diárias e da função global.

O TC6 já foi utilizado anteriormente para investigar parâmetros cardiorrespiratórios tanto em adultos jovens saudáveis quanto em indivíduos pós-COVID, quer seja na avaliação basal (3–4 meses após o diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2) ou no seguimento de três meses[11]. Nesse estudo, embora o grupo pós-COVID tenha apresentado uma tendência a pior capacidade funcional em comparação ao grupo saudável, a diferença na distância percorrida (m) não foi estatisticamente significativa [grupo COVID-19 ($579,74 \pm 37,70$) versus grupo controle ($598,91 \pm 47,23$), $p = 0,14$][11]. Entretanto, a análise intragrupo revelou que o grupo pós-COVID apresentou aumento da distância percorrida (m) ($579,74 \pm 37,70$ versus $591,83 \pm 35,83$, $p = 0,003$) após o seguimento de três meses, enquanto o grupo controle não apresentou mudança significativa ($598,91 \pm 47,23$ versus $599,04 \pm 57,36$, $p = 0,98$)[11].

Em relação às respostas cardiorrespiratórias, o grupo pós-COVID apresentou maior frequência cardíaca de pico (FC_{pico}) e maior sensação de dispneia em comparação ao grupo saudável[11]. Curiosamente, apesar da gravidade leve da doença e da baixa idade média do grupo pós-COVID (idade média: 20 anos), o intervalo entre a infecção e a avaliação basal provavelmente contribuiu para a ausência de diferença significativa na distância percorrida entre os grupos[11]. Nossos resultados indicam que indivíduos com COVID-19 avaliados durante a fase aguda da infecção apresentaram declínio funcional significativo em comparação àqueles avaliados após mais de três meses da infecção, mesmo após o ajuste para variáveis de confusão. Em contraste, indivíduos avaliados entre 1 e 3 meses pós-infecção não apresentaram diferenças significativas na distância percorrida em relação àqueles avaliados após três meses.

Ao comparar mulheres com COVID-19 leve a moderada com um grupo controle pareado por idade e sexo, Baranauskas *et al.*[44] não encontraram diferença significativa na distância percorrida durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6), embora tenha sido

observada uma tendência à redução da capacidade funcional no grupo COVID-19. Apesar de não ter sido identificada diferença estatisticamente significativa na capacidade funcional entre os grupos, os autores observaram que a resposta cronotrópica e a recuperação da frequência cardíaca após o TC6 estavam prejudicadas no grupo COVID-19. Em nosso estudo, também foram observadas respostas exacerbadas da frequência cardíaca e recuperação da frequência cardíaca prejudicada no grupo avaliado até um mês após a infecção (G1), em comparação àqueles avaliados após mais de 12 semanas. As diferenças entre nossos achados e os de Baranauskas *et al.*[44] podem ser explicadas pela ausência de um grupo controle em nosso estudo e pelos intervalos específicos de tempo pós-infecção considerados, os quais influenciam a distância percorrida no TC6. Adicionalmente, o grupo controle no estudo de Baranauskas *et al.* apresentou maior frequência cardíaca de pico do que o grupo COVID-19[44].

Back *et al.*[45], ao compararem o desempenho no teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) em sobreviventes de COVID-19 leve/moderada com um grupo controle, observaram que o grupo COVID-19 apresentou capacidade de exercício reduzida, atingiu níveis de carga mais baixos durante o TCPE e interrompeu o exercício precocemente. Além disso, esses indivíduos apresentaram pior função pulmonar em comparação ao grupo controle.

No entanto, mesmo indivíduos que apresentaram COVID-19 leve podem enfrentar prejuízos significativos na capacidade de exercício[46-49]. Entre os possíveis fatores fisiológicos estão a redução da capacidade de difusão pulmonar, disfunção autonômica, alteração da função muscular e diminuição da eficiência mitocondrial, além de uma tendência à hiperventilação durante o esforço[46-49]. Adicionalmente, aqueles avaliados durante a fase aguda da infecção podem ainda apresentar sintomas persistentes, como fadiga e dispneia, que limitam diretamente o desempenho funcional e interferem na tolerância ao exercício[46-49].

O paradoxo observado, no qual indivíduos avaliados durante a fase aguda da infecção (<4 semanas) apresentam menor distância percorrida, apesar de frequência cardíaca mais elevada, em comparação àqueles avaliados após mais de três meses da infecção, reflete alterações complexas na regulação cardiovascular pós-COVID[50,51]. A disfunção autonômica, associada à hiperatividade simpática e à redução da modulação vagal, pode elevar a frequência cardíaca mesmo durante esforços submáximos, enquanto alterações endoteliais, microvasculares e musculares aumentam o custo metabólico do exercício[52-54]. No entanto, na ausência de um grupo controle ou de avaliações específicas da resposta cronotrópica, não é possível quantificar com precisão esses efeitos ou estabelecer causalidade; portanto, essas interpretações permanecem como conjecturas plausíveis.

Fatores que Influenciam o Desempenho no TC6

Nossos achados indicam que o tempo desde a infecção é um determinante relevante do desempenho no TC6: avaliações realizadas durante a fase aguda mostraram menor distância percorrida, e essa diferença permaneceu após o ajuste para variáveis clássicas com potencial efeito de confusão (sexo, idade, IMC e função cognitiva). Paralelamente, os sintomas depressivos estiveram independentemente associados a pior desempenho, sugerindo uma contribuição combinada de fatores fisiológicos e psicológicos. É importante destacar que essa associação permaneceu significativa mesmo após o ajuste para potenciais variáveis de confusão, reforçando a robustez do achado.

Esses resultados são consistentes com pesquisas prévias que associam a depressão à redução da função física[55,56], inclusive em indivíduos pós-COVID-19[57-59]. A depressão, que é prevalente em indivíduos pós-COVID-19, impacta significativamente a capacidade funcional ao contribuir para desfechos como desmotivação, anedonia, desesperança, irritabilidade e distúrbios do sono. Quando combinados com sintomas persistentes da COVID-19, esses fatores podem comprometer ainda mais a capacidade de exercício[55,60].

Embora o MEEM não tenha revelado diferenças significativas entre os grupos, é importante ressaltar que esse instrumento detecta principalmente déficits cognitivos mais pronunciados[61]. Alterações sutis, como redução da velocidade de processamento, dificuldades atencionais e disfunção executiva, têm sido descritas em sobreviventes da COVID-19, mesmo em casos leves[62,63]. No entanto, a ausência de associação entre a função cognitiva e o desempenho no TC6 em nossa amostra pode estar relacionada ao perfil etário dos participantes, predominantemente adultos de meia-idade. Estudos anteriores demonstraram que o declínio cognitivo está associado à redução da capacidade funcional em indivíduos com doença arterial periférica, insuficiência cardíaca crônica ou comprometimento cognitivo leve, porém esses achados foram observados principalmente em populações mais idosas[64-67]. Assim, embora a COVID-19 esteja consistentemente associada ao comprometimento cognitivo, um dos sintomas mais prevalentes no contexto da COVID longa, seu impacto no desempenho físico pode ser mais pronunciado em faixas etárias mais avançadas, o que merece confirmação em estudos futuros[68].

IMPACTO CLÍNICO

Nossos achados sugerem que indivíduos com COVID-19 leve, especialmente aqueles na fase aguda, podem estar em risco de declínio funcional em longo prazo. Isso reforça a importância de estratégias precoces de reabilitação, que não devem se concentrar apenas na

função física, mas também abordar desafios relacionados à saúde mental, como a depressão, a qual pode impactar negativamente os desfechos físicos. Além disso, os clínicos devem considerar o tempo desde a infecção ao avaliar a recuperação, uma vez que esse fator parece ser um determinante crítico do desempenho funcional.

LIMITAÇÕES

Apesar de ter sido alcançado o tamanho amostral requerido, este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, o delineamento transversal, a ausência de um grupo controle e a natureza exploratória das múltiplas análises limitam a inferência causal e a possibilidade de estabelecer relações temporais. O desequilíbrio no tamanho dos grupos pode afetar o poder estatístico, embora não tenha sido observada variância significativa no desfecho primário. Não foi possível controlar ou registrar o número de infecções prévias por COVID-19 entre os participantes, o que pode influenciar a capacidade funcional.

Outra limitação refere-se à natureza evolutiva das variantes da COVID-19, que têm apresentado impactos distintos na saúde. Infelizmente, não foi possível categorizar os participantes de acordo com a variante contraída, o que pode ter influenciado os achados. A ausência de um grupo controle também limita a realização de comparações definitivas e restringe interpretações causais; a inclusão de um grupo controle em estudos futuros fortaleceria a validade das conclusões. Adicionalmente, os indivíduos não foram avaliados longitudinalmente, o que ressalta a importância de futuros estudos longitudinais para confirmar os achados exploratórios do presente estudo.

CONCLUSÃO

Este estudo destaca a influência do tempo desde a infecção no desempenho funcional de indivíduos com COVID-19 leve. Mesmo em casos leves que não requerem hospitalização, há risco de deterioração funcional, particularmente na fase aguda. Os sintomas depressivos emergiram como um determinante independente dos desfechos funcionais, enquanto idade, IMC, sexo e função cognitiva não influenciaram significativamente o desempenho nesta coorte. A complexa interação entre fatores fisiológicos e psicológicos ressalta a importância de uma abordagem holística na reabilitação. Essas interpretações devem ser consideradas à luz do delineamento transversal, da ausência de um grupo controle, da natureza exploratória das múltiplas análises e do tamanho amostral relativamente pequeno. De modo geral, esses resultados fornecem uma base cautelosa, porém relevante, para futuras pesquisas voltadas ao

refinamento de modelos preditivos e ao desenvolvimento de estratégias mais eficazes de reabilitação pós-COVID.

DECLARAÇÕES

Aprovação Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (número 5.499.064) e da Universidade CEUMA (número 4.179.747).

Consentimento para publicação

O consentimento informado foi obtido de todos os indivíduos incluídos no estudo. Todos os participantes concordaram com a publicação dos resultados.

Disponibilidade dos dados

Os conjuntos de dados gerados e/ou analisados durante o presente estudo estão disponíveis com o autor correspondente mediante solicitação razoável.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse financeiros ou não financeiros relevantes. Os autores declaram que não há qualquer conflito de interesse.

Financiamento

Sem financiamento.

Agradecimentos

Expressamos nossa gratidão aos pacientes que participaram da pesquisa. Agradecemos também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela manutenção dos programas de pós-graduação no Brasil. Reconhecemos ainda o Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos, SP – Brasil (HU-UFSCar), e a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). A Professora Dra. Audrey Borghi-Silva é bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq – Nível 1B. A Professora Dra. Daniela Bassi-Dibai é bolsista de Produtividade em Pesquisa da FAPEMA.

Contribuições dos autores

Desenho do estudo: ADS, LVA, RSM, PMS, BROG, SSS, SAP, DB, AB. Metodologia: ADS,

LVA, RSM, PMS, BROG, SSS, SAP, DB, AB. Coleta de dados: ADS, LVA, RSM, PMS, SSS, SAP, DB, AB. Análise de dados e interpretação: ADS, LVA, RSM, PMS, NFSJ, SSS, SAP, DB, AB. Escrita do manuscrito: ADS, LVA, RSM, PMS, NFSJ, SSS, SAP, DB, AB. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Sk Abd Razak R, Ismail A, Abdul Aziz AF, Suddin LS, Azzeri A, Sha'ari NI. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24.
2. Hetlevik Ø, Wensaas KA, Baste V, Emberland KE, Özgümüs T, Håberg SE, *et al*. Prevalence and predictors of post-COVID-19 symptoms in general practice - a registry-based nationwide study. *BMC Infect Dis*. 2023;23.
3. Huerne K, Filion KB, Grad R, Ernst P, Gershon AS, Eisenberg MJ. Epidemiological and clinical perspectives of long COVID syndrome. *Am J Med Open*. 2023;9:100033.
4. Vélez-Santamaría R, Fernández-Solana J, Méndez-López F, Domínguez-García M, González-Bernal JJ, Magallón-Botaya R, *et al*. Functionality, physical activity, fatigue and quality of life in patients with acute COVID-19 and Long COVID infection. *Sci Rep*. 2023;13.
5. Steinbeis F, Knape P, Mittermaier M, Helbig ET, Tober-Lau P, Thibeault C, *et al*. Functional limitations 12 months after SARS-CoV-2 infection correlate with initial disease severity: An observational study of cardiopulmonary exercise capacity testing in COVID-19 convalescents. *Respir Med*. 2022;202:106968.
6. Martin I, Braem F, Baudet L, Poncin W, Fizaine S, Aboubakar F, *et al*. Follow-up of functional exercise capacity in patients with COVID-19: It is improved by telerehabilitation. *Respir Med*. 2021;183:106438.
7. Sculthorpe NF, McLaughlin M, Cerexhe L, MacDonald E, Dello Iacono A, Sanal-Hayes NEM, *et al*. Tracking Persistent Symptoms in Scotland (TraPSS): a longitudinal prospective cohort study of COVID-19 recovery after mild acute infection. *BMJ Open*. 2025;15.
8. Liu B, Jayasundara D, Pye V, Dobbins T, Dore GJ, Matthews G, *et al*. Whole of population-based cohort study of recovery time from COVID-19 in New South Wales Australia. *Lancet Reg Heal West Pacific*. 2021;12:100193.

9. Back GD, Oliveira MR, Camargo PF, Goulart CL, Oliveira CR, Wende KW, *et al.* Mild-to-moderate COVID-19 impact on the cardiorespiratory fitness in young and middle-aged populations. *Brazilian J Med Biol Res.* 2022;55:e12118.
10. Jamieson A, Al Saikhan L, Alghamdi L, Hamill Howes L, Purcell H, Hillman T, *et al.* Mechanisms underlying exercise intolerance in long COVID: An accumulation of multisystem dysfunction. *Physiol Rep.* 2024;12:e15940.
11. Amput P, Poncumhak P, Konsanit S, Wongphon S. Comparison of cardiorespiratory parameters between 6-minute walk test and 1-minute sit to stand test in young adults with post-COVID-19: follow-up 3 months. *J Thorac Dis.* 2024;16:3085–95.
12. Back GD, Oliveira MR, Camargo PF, Goulart CL, Oliveira CR, Wende KW, *et al.* Mild-to-moderate COVID-19 impact on the cardiorespiratory fitness in young and middle-aged populations. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol.* 2022;55.
13. Neder JA. Six-minute walk test in chronic respiratory disease: easy to perform, not always easy to interpret. *J Bras Pneumol.* 2011;37:1–3.
14. Neder JA, Berton DC, O'donnell DE. Getting the most out of the six-minute walk test. *J Bras Pneumol.* 2023;49.
15. Jha V, Al-Ghamdi SMG, Li G, Wu MS, Stafylas P, Retat L, *et al.* Global Economic Burden Associated with Chronic Kidney Disease: A Pragmatic Review of Medical Costs for the Inside CKD Research Programme. *Adv Ther.* 2023;40:4405.
16. Yanamandra U, Saxena P, Srinath R, Sawant A, Singh A, Aggarwal N, *et al.* Assessment of Six-Minute Walk Test Among Discharge-Ready Severe COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2022;14.
17. Peroy-Badal R, Sevillano-Castaño A, Torres-Castro R, García-Fernández P, Maté-Muñoz JL, Dumitrana C, *et al.* Comparison of different field tests to assess the physical capacity of post-COVID-19 patients. *Pulmonology.* 2024;30:17–23.
18. Aderinto N, Olatunji G, Kokori E, Ogieuhi IJ, Yusuf IA, Egbunu E, *et al.* COVID-19 and cognitive impairment: a review of the emerging evidence. *Discov Ment Heal.* 2025;5:56.
19. Tavares-Júnior JW, de Souza ACC, Borges JWP, Oliveira DN, Siqueira-Neto JI, Sobreira-

- Neto MA, *et al.* COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. *Cortex*. 2022;152:77.
20. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019;13 Suppl 1:S31.
21. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2023.
22. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021 274. 2021;27:601–15.
23. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof*. 2021;18.
24. Mishra P, Singh U, Pandey CM, Mishra P, Pandey G. Application of Student's t-test, Analysis of Variance, and Covariance. *Ann Card Anaesth*. 2019;22:407.
25. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, *et al.* ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
26. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50:117.
27. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581–6.
28. Lourenço I Renato P Veras II RA, Lourenço Policlínica Piquet Carneiro Rua Marechal Rondon RA, São Francisco Xavier andar. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev Saude Publica*. 2006;40:712–9.
29. Baecke JAH, Burema J, Frijters JER. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr*. 1982;36:936–42.
30. Rocha DS, Dibai-Filho AV, Pinheiro JS, De Azevedo LFS, Falcai A, De Jesus Tavares RR, *et al.* The Baecke Habitual Physical Activity Questionnaire (BHPAQ): a valid internal structure of the instrument to assess healthy Brazilian adults. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68:912–6.

31. Tudorache E, Fildan AP, Frandes M, Dantes E, Tofolean DE. Aging and extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1281.
32. Arcuri JF, Borghi-Silva A, Labadessa IG, Sentanin AC, Candolo C, Di Lorenzo VAP. Validity and Reliability of the 6-Minute Step Test in Healthy Individuals: A Cross-sectional Study. *Clin J Sport Med*. 2016;26:69–75.
33. Salles Albuquerque V, Dal Corso S, Pereira do Amaral D, Medina Dutra de Oliveira T, Fonseca Souza G, Naara Silva de Souza R, *et al*. Normative values and reference equation for the six-minute step test to evaluate functional exercise capacity: a multicenter study. 2022. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210511>.
34. Santos-de-Araújo AD, da Luz Goulart C, Marinho RS, Dourado IM, Mendes RG, Roscani MG, *et al*. The six-minute step test can predict COPD exacerbations: a 36-month follow-up study. *Sci Reports* 2024 141. 2024;14:1–9.
35. Velázquez-Díaz D, Cadenas-Sanchez C, Molina-Guzmán FA, Sáenz-Carrasco JA, Gonzalez-Rosa JJ, Erickson KI, *et al*. A new set of estimated cardiorespiratory fitness equations are associated with cognitive performance in older adults. *GeroScience*. 2023;45:1649.
36. Capodaglio P, De Souza SA, Parisio C, Precilios H, Vismara L, Cimolin V, *et al*. Reference values for the 6-Min Walking Test in obese subjects. *Disabil Rehabil*. 2013;35:1199–203.
37. Zeng GS, Chen LC, Fan HZ, Wu LL, Wu XP, Fang ZK, *et al*. The relationship between steps of 6MWT and COPD severity: a cross-sectional study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:141.
38. Lee B, Oh YM, Lee SW, Lee S Do, Lee JS. Value of cardiopulmonary exercise testing in the assessment of symptoms and quality of life in Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2023;15:3662–72.
39. Viana AA, Heubel AD, Do Amaral VT, Linares SN, De Oliveira GYO, Martinelli B, *et al*. Can Previous Levels of Physical Activity Affect Risk Factors for Cardiorespiratory Diseases and Functional Capacity after COVID-19 Hospitalization? A Prospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2022;2022.
40. Perez T, Deslée G, Burgel PR, Caillaud D, Le Rouzic O, Zysman M, *et al*. Predictors in

routine practice of 6-min walking distance and oxygen desaturation in patients with COPD: impact of comorbidities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1399.

41. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:549.

42. Britto RR, Probst VS, Dornelas De Andrade AF, Samora GAR, Hernandez NA, Marinho PEM, *et al*. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian J Phys Ther*. 2013;17:556.

43. Borghi-Silva A, Goulart C da L, Silva RN, Back GD, Camargo PF, Trimer R, *et al*. Impact of COVID-19 on Exercise-Based Pulmonary Rehabilitation: What Lessons Have We Learned? *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2024;44:409–16.

44. Baranauskas MN, Carter SJ. Evidence for impaired chronotropic responses to and recovery from 6-minute walk test in women with post-acute COVID-19 syndrome. *Exp Physiol*. 2022;107:722.

45. Back GD, Oliveira MR, Camargo PF, Goulart CL, Oliveira CR, Wende KW, *et al*. Mild-to-moderate COVID-19 impact on the cardiorespiratory fitness in young and middle-aged populations. *Brazilian J Med Biol Res*. 2022;55.

46. Schwendinger F, Knaier R, Radtke T, Schmidt-Trucksäss A. Low Cardiorespiratory Fitness Post-COVID-19: A Narrative Review. *Sports Med*. 2022;53:51.

47. Barisione G, Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19. *Physiol Rep*. 2021;9:e14748.

48. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho MP, *et al*. Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors? *Front Physiol*. 2021;11:614590.

49. Middleton S, Chalitsios C V., Mungale T, Hassanein ZM, Jenkins AR, Bolton CE, *et al*. Functional Recovery of Adults Following Acute COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2024;105:pzae023.

50. Kole C, Stefanou E, Karvelas N, Schizas D, Toutouzas KP. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive Review. *Cardiovasc Drugs Ther*.

2023;38:1.

51. Huang LW, Li HM, He B, Wang XB, Zhang QZ, Peng WX. Prevalence of cardiovascular symptoms in post-acute COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *BMC Med.* 2025;23:70.
52. Schwendinger F, Knaier R, Radtke T, Schmidt-Trucksäss A. Low Cardiorespiratory Fitness Post-COVID-19: A Narrative Review. *Sports Med.* 2022;53:51.
53. Back GD, Oliveira MR, Arêas GPT, Camargo PF, da Luz Goulart C, de Oliveira CR, *et al.* The impact of COVID-19 severity on adult survivors: Is there a relationship between vascular reactivity and cardiorespiratory fitness? *Physiol Rep.* 2025;13:e70216.
54. dos Santos PK, Sigoli E, Bragança LJG, Cornachione AS. The Musculoskeletal Involvement After Mild to Moderate COVID-19 Infection. *Front Physiol.* 2022;13:813924.
55. Shetty PA, Ayari L, Madry J, Betts C, Robinson DM, Kirmani BF. The Relationship Between COVID-19 and the Development of Depression: Implications on Mental Health. *Neurosci Insights.* 2023;18.
56. Bae S, Jang M, Kim GM, Yang JG, Thapa N, Park HJ, *et al.* Nonlinear Associations between Physical Function, Physical Activity, Sleep, and Depressive Symptoms in Older Adults. *J Clin Med.* 2023;12:6009.
57. Milne KM, Cowan J, Schaeffer MR, Voduc N, Corrales-Medina V, Lavoie KL, *et al.* Exercise responses and mental health symptoms in COVID-19 survivors with dyspnoea. *ERJ Open Res.* 2023;9:00606–2022.
58. de Araújo Furtado PL, Brasileiro-Santos MDS, de Mello BLC, Araújo AA, da Silva MAS, Suassuna JA, *et al.* The Effect of Telerehabilitation on Physical Fitness and Depression/Anxiety in Post-COVID-19 Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int J Telerehabilitation.* 2023;15:e6560.
59. Arabzadeh E, Ebrahimi S, Gholami M, Moiniafshari K, Sohrabi A, Armannia F, *et al.* The relationship between physical activity pre COVID-19 pandemic with mental health, depression, and anxiety in COVID-19 patients: a cross-sectional study. *Sport Sci Health.* 2023;19:1239–44.
60. Huynh Q, Wexler N, Smith J, Wright L, Ho F, Allwood R, *et al.* Associations between

symptoms and functional capacity in patients after COVID-19 infection and community controls. *Intern Med J.* 2023;53:1540.

61. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res.* 2009;43:411–31.

62. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, *et al.* Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement.* 2022;18:1047.

63. Nasir SM, Yahya N, Yap KH, Manan HA. Executive function deficit in patients with long COVID syndrome: A systematic review. *Heliyon.* 2025;11:e41987.

64. Nemati Karimooy H, Hosseini M, Nemati M, Esmaily HO. Lifelong physical activity affects mini mental state exam scores in individuals over 55 years of age. *J Bodyw Mov Ther.* 2012;16:230–5.

65. Lee SH, Han JH, Jin YY, Lee IH, Hong HR, Kang HS. Poor physical fitness is independently associated with mild cognitive impairment in elderly Koreans. *Biol Sport.* 2015;33:57.

66. Baldasseroni S, Mossello E, Romboli B, Orso F, Colombi C, Fumagalli S, *et al.* Relationship between cognitive function and 6-minute walking test in older outpatients with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22:308–13.

67. Gardner AW, Waldstein SR, Montgomery PS, Zhao YD. IMPACT OF COGNITIVE STATUS ON EXERCISE PERFORMANCE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC PERIPHERAL ARTERY DISEASE. *J Vasc Surg.* 2015;63:98.

68. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21:133.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo desta trajetória investigativa, buscou-se compreender de forma articulada como a COVID-19, mesmo em sua forma leve, pode repercutir sobre a modulação autonômica cardíaca e a capacidade funcional, bem como demonstrar a viabilidade metodológica do uso da VFC em contextos clínicos. Os achados dos três estudos que compõem esta tese convergem para uma compreensão mais ampla, integrada e clinicamente relevante dos impactos da doença e de seus desdobramentos ao longo do tempo.

Inicialmente, evidenciou-se que as medidas de VFC de curto prazo, obtidas em repouso por meio de dispositivo portátil, apresentam excelente confiabilidade intra e interexaminador em pacientes hospitalizados com COVID-19. Os elevados CCI associados a baixos erros de medida e CV inferiores a 10%, demonstram a robustez e a reprodutibilidade dessas avaliações, mesmo em um ambiente reconhecidamente complexo como o hospitalar. Esse achado não apenas fortalece a utilização da VFC como ferramenta confiável na prática clínica, mas também amplia suas possibilidades de aplicação em pesquisas envolvendo indivíduos hospitalizados pela COVID-19.

Ao avançar para a compreensão dos efeitos da COVID-19 leve sobre o SNA observou-se que indivíduos avaliados nas fases mais próximas à infecção, até seis semanas e entre dois e seis meses, apresentam redução da modulação parassimpática em comparação a indivíduos saudáveis. Entretanto, os dados também revelam um aspecto particularmente relevante: a existência de uma recuperação progressiva da VFC entre sete e doze meses após a infecção, sugerindo que o comprometimento autonômico tende a ser transitório em grande parte dos casos leves. Ainda nesse contexto, a idade e o tempo desde a infecção emergiram como fatores centrais para explicar a variação dos índices autonômicos, reforçando a importância de considerar a dimensão temporal no acompanhamento desses indivíduos, enquanto variáveis clínicas como IMC, hipertensão e dislipidemia não demonstraram influência significativa nos modelos analisados.

De forma complementar, ao investigar a capacidade funcional e a função cognitiva em indivíduos pós-COVID-19 leve, os resultados mostraram que o desempenho no TC6 é significativamente mais prejudicado nas fases mais próximas à infecção, especialmente até o primeiro mês, com melhora progressiva ao longo do tempo. Esse achado dialoga diretamente com os resultados autonômicos, sugerindo que parte das limitações funcionais observadas no período pós-agudo pode acompanhar um processo gradual de recuperação sistêmica. Além disso, evidenciou-se que sintomas depressivos exercem impacto adicional e clinicamente relevante sobre a capacidade funcional, enquanto a função cognitiva global não apresentou

diferenças significativas entre os grupos avaliados.

Em conjunto, os resultados desta tese indicam que a COVID-19, mesmo quando não exige hospitalização, pode provocar repercussões temporárias tanto na regulação autonômica quanto no desempenho funcional, especialmente nos períodos mais próximos à infecção. Ao mesmo tempo, os achados sustentam uma perspectiva positiva de recuperação ao longo dos meses subsequentes, ressaltando a importância do acompanhamento clínico e funcional desses indivíduos. A demonstração da confiabilidade das medidas de VFC em ambiente hospitalar fortalece ainda mais o potencial dessa ferramenta como recurso acessível, reprodutível e aplicável nos diferentes contextos.

O percurso do doutorado representou um processo profundo de amadurecimento científico e profissional. Ao longo dessa formação, foi possível consolidar conhecimentos em fisiologia cardiovascular, fisiologia do exercício, modulação autonômica, avaliação funcional e métodos quantitativos, além de desenvolver autonomia intelectual, pensamento crítico e rigor metodológico. Mais do que produzir dados, essa trajetória contribuiu para a construção de uma postura investigativa comprometida com a qualidade científica e com a relevância social da pesquisa.

Do ponto de vista profissional, a formação doutoral ampliará de maneira concreta as possibilidades de atuação acadêmica e científica, qualificando para o desenvolvimento de pesquisas independentes, para a docência no ensino superior e para a produção de novos pesquisadores. Nesse sentido, este doutorado não se encerra na produção desta tese, mas se projeta como um projeto de carreira voltado à consolidação de uma trajetória científica sólida, ética e socialmente relevante. A formação adquirida sustenta o compromisso de construir uma produção científica consistente e contínua, capaz de gerar impacto real na prática clínica e nas políticas de saúde.

Além disso, este percurso fortalece a ambição de atuar ativamente na captação de recursos e no financiamento de projetos de pesquisa, contribuindo para a sustentabilidade de linhas investigativas e para o desenvolvimento de infraestrutura científica. A busca pela ampliação e manutenção da internacionalização também se configura como eixo estratégico dessa trajetória, por meio do estabelecimento de colaborações com grupos de pesquisa estrangeiros, participação em redes internacionais e produção científica conjunta. Dessa forma, o doutorado passa a ser compreendido não apenas como um título acadêmico, mas como base estruturante para a liderança científica, para a formação qualificada de recursos humanos e para a inserção ativa no cenário científico nacional e internacional.

ANEXO 1 – Avaliação final do Doutorado Sanduíche



J-1 Student Intern Evaluation Template

Per U.S. Department of State [Federal Regulations](#), a final evaluation is required for each J-1 Student Intern at UIC. If the J-1 Student Intern program is 6 months or longer, a mid-point evaluation is also required. The supervisor should discuss performance/evaluation with the student intern. The completed evaluation(s) should be submitted to the [myOIS portal](#) 2-4 weeks prior to the student intern's departure. Place the evaluation on departmental letterhead and convert the document to a PDF (or picture file), so that it may be uploaded with the J-1 [Student Intern Evaluation E-Form in myOIS](#).

If submitting a final evaluation, please also submit a Scholar Departure Verification E-Form (via [myOIS](#)).

[ON DEPARTMENT LETTERHEAD]

Student Intern's Name: *(As it appears on passport, Family, First, Middle)*

1. Describe the student intern relations with others and their communication skills:

Aldair did an excellent job communicating with others in the laboratory and was able to solve problems and develop new projects. He wrote 2 papers while working the lab. His written communication is very good.

2. Please rank student intern (as appropriate); 5 being exceptional and 1 in serious need of improvement:

	1	2	3	4	5
Attitude towards tasks					x
Dependability					x
Quality of work					x
Judgment					x

3. What accomplishments and skills did the student intern achieve during their internship program?

Aldair learned vascular techniques in the laboratory including vascular ultrasound. In addition- he wrote 2 manuscripts and performed data analysis.

4. What areas can the student intern improve upon?

Nothing apparent. Always happy to have him communicate more with me but it was a short internship.

5. Additional comments on student intern's performance, strengths, and/or skills:

It was a pleasure to have Aldair in the lab.

Shane Phillips

4/2/24

Signature of Supervisor

Date

ANEXO 2 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Estudo 1)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE SEGUIMENTO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Pesquisador: MURILO REZENDE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 33265220.9.0000.5504

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia - PPGFT

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.120.437

Apresentação do Projeto:

A pandemia provocada pela COVID-19 tornou-se um grande problema de saúde pública por causar grande sobrecarga no sistema de saúde, sobretudo na alta complexidade. As consequências da pandemia envolverão elevado número de pacientes internados, com necessidade de oxigenioterapia, suporte ventilatório, alto custo com exames e medicamentos e adicionalmente, elevado recrutamento de profissionais especializados e, infelizmente, altas taxas de óbito. Neste contexto, a identificação precoce de marcadores no início da disfunção cardiopulmonar pode ajudar os profissionais da saúde a direcionar a assistência na emergência e durante o período de internação. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a avaliação da função endotelial pela técnica de flow-mediated dilation (FMD) ou seja, a vasodilatação mediada pelo fluxo obtida pela análise ultrassonográfica da artéria braquial tem sido poderosos marcadores precoces de complicações cardiopulmonares e óbito em pacientes sépticos internados. É provável que por meio dessas avaliações seja possível guiar as terapêuticas utilizadas também na COVID-19 e prever as complicações e o óbito.

Trata-se de um estudo observacional, com análise quantitativa. 174 voluntários serão convidados a participarem da pesquisa, sendo metade com suspeita de infecção COVID-19 e a outra metade de casos confirmados. Será feita a coleta de dados sociais, clínicos e epidemiológicos, além de informações acerca da internação realizada pelo voluntário. Serão aplicados os seguintes questionários: 1) do nível de atividade física de Baecke, 2) de Duke e 3)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.120.437

Inventário Breve de Dor. Também serão realizados os registros dos intervalos R-R para análise dos índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e a Avaliação da vasodilatação mediada por fluxo (FMD) na artéria braquial.

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador aponta como objetivo primário avaliar precocemente a influência dos índices de balanço autonômico e a função endotelial na morbimortalidade de pacientes internados em hospitais de São Carlos - SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19, bem como compará-los e segui-los desde a internação hospitalar até a alta hospitalar.

Quanto aos objetivos secundários, informa os seguintes: a) avaliar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes internados em hospitais de São Carlos-SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19; b) avaliar os fatores de risco e as comorbidades associadas de pacientes internados em hospitais de São Carlos-SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19; c) avaliar os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes e o risco para COVID-19; d) avaliar o nível de atividade física de pacientes internados em hospitais de São Carlos-SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19; e) avaliar o índice de dor de pacientes internados em hospitais de São Carlos-SP com suspeita/diagnóstico de COVID-19; f) avaliar a variabilidade da frequência cardíaca de repouso na condição supina; g) avaliar a função endotelial pela FMD; h) avaliar os seguintes desfechos de seguimento: tempo de internação total, tempo de internação em UTI, tempo de ventilação mecânica, data de óbito, data de alta hospitalar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Manteve nesta versão o apontamento dos seguintes riscos: desconforto provocado pela insuflação do manguito durante a avaliação da FMD. Também afirma que haverá respeito às melhores normas do uso correto dos EPIs, higienização dos objetos etc, para se reduzir a transmissibilidade do vírus.

Quanto aos benefícios, nesta versão apontou ausência de benefícios diretos e essa informação está presente no TCLE. Os resultados deste estudo podem desenvolver marcadores precoces de morbimortalidade cardiovascular e respiratória e que as diferentes terapêuticas possam ser implementadas precocemente por meio da avaliação prognóstica por meio dos índices de VFC e da FMD.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem relevância para a área. Em nova carta enviada a este CEP, o pesquisador afirma que "Não haverá participação dos funcionários dos hospitais (HU e Santa Casa) junto à pesquisa. Os

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235		
Bairro: JARDIM GUANABARA	CEP: 13.565-905	
UF: SP	Município: SAO CARLOS	
Telefone: (16)3351-9685	E-mail: cephumanos@ufscar.br	



Continuação do Parecer: 4.120.437

pesquisadores irão comparecer diariamente aos hospitais para recrutamento e abordagem dos pacientes". Acrescentou ainda que "...Diante da importância deste aspecto, foi realizada reunião com equipe assistencial, inicialmente do HU, buscando garantir fluxo e segurança adequada aos pacientes e pesquisadores durante as coletas nos locais propostos (enfermaria e UTI). Reforçamos, que serão atendidos e respeitados todos os fluxos determinados nos hospitais, e que os dois pesquisadores utilizarão todos os equipamentos de proteção individual necessários e indicados para a situação e que estes, serão trocados a cada paciente.

Em relação ao local e o momento da aplicação dos questionários e realização das avaliações, o pesquisador informou que "...espera-se avaliar nas primeiras 24 horas, porém caso haja alguma intercorrência, será necessário aguardar a estabilização do paciente. O local de avaliação dos participantes poderá ser na enfermaria ou UTI dependendo da condição clínica apresentada. Buscando detalhar estas avaliações, foi elaborado um fluxograma, conforme sugerido. Os pacientes que estiverem inconscientes por sedativos e estiverem na UTI ou não conseguirem responder os questionários e anamnese por algum outro problema, seja de saúde, de fala ou alterações momentâneas (dispneia, por exemplo), os familiares serão os responsáveis pelas respostas (este aspecto será considerado nas análises e futuras publicações dos dados), sendo que apenas o Índice Breve de dor não pode ser questionado pelo fato de que avalia-se a autopercepção de dor. Quanto as avaliações da FMD e VFC aos pacientes sedados e internados na UTI, está se realizará normalmente, tomando todos os cuidados com os demais itens acoplados ao corpo do paciente". O fluxograma foi acrescentado ao projeto completo, anexado entre os documentos, esclarecendo as dúvidas apontadas nos pareceres anteriores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto foi apresentada e encontra-se preenchida e assinada corretamente. Foram apresentados os termos de anuência/concordância dos dois hospitais onde serão recrutados os pacientes. O TCLE foi modificado, detalhando quanto ao preenchimento dos questionários e também que o paciente, cujo familiar consentiu com a participação no estudo, será consultado pelos pesquisadores, quando estiver em condições para tal, se gostaria de retirar o consentimento dado, anteriormente, pelo responsável. O pesquisador também colocou no TCLE a ausência de benefício direto ao voluntário.

Recomendações:

Não há.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235	CEP: 13.565-905
Bairro: JARDIM GUANABARA	
UF: SP	Município: SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9885	E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.120.437

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram esclarecidas.

O parecer emitido pelo relator foi apreciado por uma câmara técnica virtual atendendo às recomendações da Conep, para análises de protocolos de pesquisa relativos à Covid-19.

Considerações Finais a critério do CEP:

O parecer emitido pelo relator foi apreciado por uma câmara técnica virtual atendendo às recomendações da Conep, para análises de protocolos de pesquisa relativos à Covid-19.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1559896.pdf	24/06/2020 12:16:09		Aceito
Outros	VERSAO02_CARTA_RESPOSTA_AO_PARECERISTA_junho_2020.pdf	24/06/2020 11:51:13	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4103283.pdf	24/06/2020 11:50:20	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	VERSAO03_PROJETODEPESQUISA_junho_2020.pdf	24/06/2020 11:49:00	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	VERSAO03_TCLE_junho_2020.pdf	24/06/2020 11:48:44	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HOSPITAL_UNIVERSITARIO.pdf	04/06/2020 12:14:07	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_ANUENCIA_HOSPSTACASA.pdf	04/06/2020 11:33:54	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	04/06/2020 11:33:37	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	19/05/2020 21:56:49	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	19/05/2020 10:52:10	MURILO REZENDE OLIVEIRA	Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 4.120.437

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 29 de Junho de 2020

Assinado por:

ADRIANA SANCHES GARCIA DE ARAUJO
(Coordenador(a))

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

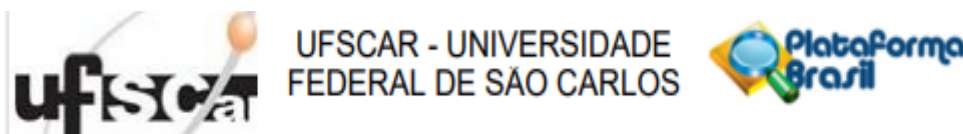
Município: SAO CARLOS

CEP: 13.565-905

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br

ANEXO 3 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Estudo 2 e Estudo 3)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITOS FUNCIONAIS E SISTÊMICOS DA ELETROESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR DE CORPO INTEIRO EM INDIVÍDUOS SOBREVIVENTES DA COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO, RANDOMIZADO E DUPLO CEGO.

Pesquisador: ALDAIR DARLAN SANTOS DE ARAÚJO

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 52774021.9.0000.5504

Instituição Proponente: Departamento de Fisioterapia

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.499.064

Apresentação do Projeto:

A apresentação do projeto foi extraído das PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1933877_E1

Resumo:

Introdução: A COVID-19 desencadeia anormalidades em diversos sistemas, tais como o cardiovascular, pulmonar, o musculoesquelético e o nervoso. A fadiga, a fraqueza muscular, mialgias e artralguas são comuns em pacientes com essa doença, além da dispneia, que produzem pronunciada intolerância ao exercício, culminando, progressivamente, em declínio da capacidade funcional e são limitadores para o processo de reabilitação. Diante disso, a eletroestimulação neuromuscular de corpo inteiro (EENMCI) tem se apresentado como uma nova terapêutica tecnológica, resultando em incremento de força e potência muscular, aumento da capacidade funcional e modulação do sistema nervoso autônomo cardíaco em indivíduos com limitações funcionais por diversas causas. Contudo, os efeitos da EENMCI após a COVID-19, para o nosso conhecimento, ainda não foram investigados. **Objetivo:** investigar os efeitos da EENMCI em pacientes pós COVID-19 sobre parâmetros de capacidade funcional, da força e endurance muscular, dos marcadores inflamatórios circulantes, do controle autônomo cardíaco e da qualidade de vida. **Métodos:** trata-se de um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo cego. Serão incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade 18 anos, diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 de acordo com o teste RT-PCR, admitidos em

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



UFSCAR - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SÃO CARLOS



Continuação do Parecer: 5.499.064

ambiente hospitalar e que tenham recebido alta há pelo menos 30 dias. O recrutamento dos voluntários ocorrerá na comunidade universitária e na cidade de São Carlos por meio da divulgação verbal, cartazes e internet. As avaliações antes do protocolo incluirão os testes de exercício submáximo, a composição corporal, os marcadores inflamatórios circulantes, a avaliação do controle autonômico cardíaco, a força e endurance muscular de membro inferior dominante. A avaliação da capacidade funcional será feita pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e teste de degrau de 2 minutos (TD2) em um protótipo de degrau desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa. O protocolo EENMCI ou Sham consistirá em 2 sessões semanais, por 12 semanas consecutivas, sendo realizados treino de endurance e o treino de força nas duas sessões semanalmente propostas. Posteriormente, serão repetidas as mesmas avaliações realizadas antes do protocolo. Resultados Esperados: diante dos resultados promissores encontrados na literatura em diversas populações, espera-se que a EENMCI possa resultar em incrementos em parâmetros de força e endurance muscular, aumento da capacidade funcional, diminuição dos marcadores inflamatórios circulantes e modulação autonômica cardíaca positiva. Além disso, espera-se, também, com o presente estudo, ampliar as possibilidades terapêuticas aos pacientes pós COVID-19, contribuindo com o desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação da área por meio de novos protocolos terapêuticos para a reabilitação, aumentando o corpo do conhecimento científico e na formação de novos pesquisadores.

Critério de Inclusão:

Indivíduos de ambos os sexos, com idade 18 anos, diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 de acordo com o teste RT-PCR, admitidos em ambiente hospitalar por um período mínimo de 72 horas de internação e após 30 dias de alta hospitalar.

Critério de Exclusão:

Voluntários com comprometimentos ortopédicos ou neurológicos que impeçam a participação em um programa de exercício físico, infarto do miocárdio (dentro do período de seis meses do início do estudo), marcapasso implantado ou qualquer síntese metálica, histórico de doença cardíaca, angina instável, hipertensão arterial não controlada, diabetes mellitus não controlado e/ou insulino-dependente e participação em um programa regular de exercício físico no início do estudo. Também serão excluídos os voluntários que apresentarem hipersensibilidade à eletroestimulação, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, tuberculose prévia, bronquite, neoplasia pulmonar, condição que possa comprometer

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

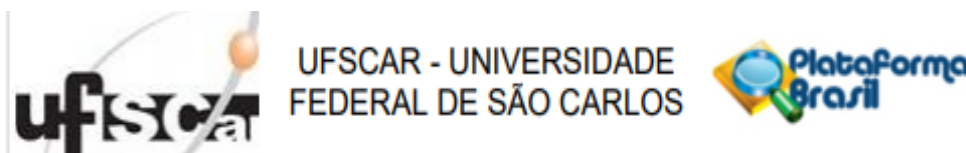
Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP **Município:** SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.499.064

a realização dos testes funcionais, neuropatia diabética documentada, déficit cognitivo, dificuldade de compreensão e/ou de aderência aos procedimentos do estudo, usuários declarados de drogas ilícitas e gestação.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar os efeitos funcionais da EENMCI, após um protocolo de exercícios de 12 semanas, na capacidade de exercício (distância percorrida, número de degraus subidos), avaliada pela distância percorrida no TC6 e o Teste de Degrau de 2 minutos em pacientes pós COVID-19.

Objetivo Secundário:

Avaliar os parâmetros de força e endurance muscular, a qualidade de vida, os marcadores inflamatórios circulantes e o controle autonômico da frequência cardíaca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios foi extraída das PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1933877_E1

Riscos:

Por se tratar de um estudo a ser realizado utilizando equipamentos e procedimentos minimamente invasivos, fichas de avaliações aplicadas por meio de entrevista e avaliações em repouso e em atividade, os possíveis riscos aos quais os participantes estão submetidos são considerados mínimos uma vez que a pesquisa se emprega a registrar dados através de procedimentos comuns em exames físicos de diagnóstico e tratamento rotineiro, previstos na Resolução n° 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Todavia, esta pesquisa poderá apresentar riscos relacionados a: presença de sinais e sintomas de hipotensão postural (vertigem, sudorese, taquicardia), cansaço, fadiga muscular, dispnéia, intolerância ao TC6 ou ao TD2, desconforto à corrente elétrica, quebra de sigilo ou divulgação dos dados a terceiros. Para evitar isso, todos os pesquisadores envolvidos no presente estudo serão capacitados a identificar os sinais e sintomas acima descritos, bem como atuar no seu manejo. Além disso, todos os dados obtidos neste estudo serão resguardados, de modo a preservar qualquer aspecto que identifique o voluntário e as

informações coletadas terão a garantia do sigilo que assegura a privacidade e o anonimato dos

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



UFSCAR - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SÃO CARLOS



Continuação do Parecer: 5.499.064

sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, e caso ocorra a quebra desse sigilo a coleta de dados será imediatamente interrompida e o Comitê de Ética em Pesquisa notificado.

Benefícios:

Espera-se que com os resultados obtidos pelo presente estudo que a EENMCI possa ser utilizada para minimizar os efeitos de sinais e sintomas limitantes nesta população que se reflete, sobretudo, em diminuição da funcionalidade, e ser um meio para ampliar o arsenal de terapêuticas inovadoras, sobretudo naqueles pacientes mais sintomáticos e que apresentam limitação para a aderência em programas convencionais de reabilitação. Além disso, os resultados permitirão utilizar a EENMCI como um mecanismo de intervenção clínica a fim de evitar que os pacientes apresentem sinais severos de fadiga e dispneia, incrementar força muscular, além de que sirva como uma ferramenta capaz de aprimorar os efeitos positivos da reabilitação sobre os comprometimentos funcionais decorrentes da patologia. Além dos benefícios para o usuário, as informações obtidas com o presente estudo irão subsidiar e respaldar ações da prática clínica na reabilitação fisioterapêutica por meio de recursos tecnológicos aos pacientes pós COVID-19, avançando no conhecimento técnico-científico da área e servindo como fonte literária para futuras pesquisas, levando em consideração que os dados:1) serão divulgados em congressos de caráter nacional e internacional;2) serão publicados em revistas científicas internacionais com relevante fator de impacto;3)serão disponibilizados em repositório institucional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma solicitação de emenda a projeto de pesquisa previamente aprovado. A justificativa da emenda foi apresentada: a cobertura vacinal tem proporcionado uma diminuição significativa de indivíduos que foram infectados pelo vírus SARS-CoV-2 e tem gerado uma dificuldade no processo de triagem dessa população. Frente a isso, a

inclusão do Hospital Universitário da UFSCar, hospital referência para atendimento de indivíduos que passaram pelo processo de infecção pelo vírus causador da COVID-19, dentro de cenário da pesquisa, facilitará o acesso direto a esses indivíduos e favorecerá o processo de recrutamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

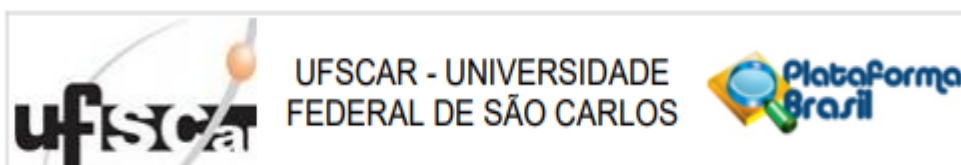
CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.499.064

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de ética em pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, manifesta-se por considerar "Aprovado" a solicitação da emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de ética em pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e 510 de 2016, manifesta-se por considerar "Aprovado" o projeto. A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe, após aprovação deste Comitê de Ética em Pesquisa: II - conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido; III - apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; IV - manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; V - apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção. Este relatório final deverá ser protocolado via notificação na Plataforma Brasil. OBSERVAÇÃO: Nos documentos encaminhados por Notificação NÃO DEVE constar alteração no conteúdo do projeto. Caso o projeto tenha sofrido alterações, o pesquisador deverá submeter uma "EMENDA".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_193387_7_E1.pdf	30/04/2022 20:43:42		Aceito
Outros	Carta_Apresentacao_Emenda.pdf	30/04/2022 20:42:27	ALDAIR DARLAN SANTOS DE	Aceito
Declaração de concordância	Carta_Anuencia_HU_UFSCar.pdf	30/04/2022 20:36:19	ALDAIR DARLAN SANTOS DE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_oficial_Versao_3.pdf	30/04/2022 20:34:23	ALDAIR DARLAN SANTOS DE ARAÚJO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_Atualizado_Versao_3.pdf	30/04/2022 20:34:10	ALDAIR DARLAN SANTOS DE ARAÚJO	Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

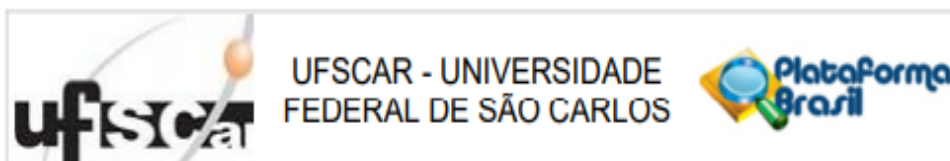
Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP Município: SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9885

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.499.064

Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	20/10/2021 21:05:00	ALDAIR DARLAN SANTOS DE	Aceito
Orçamento	Orcamento_Comite_Etica.pdf	15/10/2021 16:39:31	ALDAIR DARLAN SANTOS DE	Aceito
Cronograma	Cronograma_Comite_Etica.pdf	15/10/2021 16:39:00	ALDAIR DARLAN SANTOS DE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 29 de Junho de 2022

Assinado por:
Adriana Sanches Garcia de Araújo
(Coordenador(a))

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br

ANEXO 4 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Estudo 2 e Estudo 3)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COVID-19: IMPACTOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E FÍSICO-FUNCIONAIS E PREDIÇÃO DE MORTALIDADE

Pesquisador: Daniela Bassi

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32011420.1.0000.5084

Instituição Proponente: CEUMA-ASSOCIACAO DE ENSINO SUPERIOR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.179.747

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1558009.pdf, de 01/07/2020).

A COVID-19, afeta de forma cruel o sistema respiratório. Ainda, cerca de 30% dos indivíduos diagnosticados com alguma síndrome respiratória aguda causada por corona vírus apresentaram fraqueza muscular periférica. Todavia, não se sabe o tempo exato que esses prejuízos na função pulmonar, possivelmente na força muscular respiratória e periférica desses indivíduos perdurarão. Outro sistema duramente acometido pela COVID19 é o sistema cardiovascular, nesse cenário, a análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) vem sendo utilizada demonstrando que a pobre VFC e a reduzida complexidade da frequência cardíaca (FC) estão associados com mau prognóstico cardiovascular e maior risco de arritmias e morte súbita ainda predizendo mortalidade em indivíduos com doença cardíaca isquêmica e diabetes mellitus. No entanto, para o melhor de nosso conhecimento nenhum estudo avaliou a VFC em indivíduos pós COVID-19, levando em consideração seu valor preditivo para mortalidade. Assim, o objetivo desse estudo é avaliar o impacto das alterações físico-funcionais como medidas de prognóstico para mortalidade em seguimento de tempo de 1 ano. Ainda, identificar o impacto na função autonômica e respiratória, na capacidade funcional em uma população de pacientes que apresentaram diagnóstico de COVID-

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENÇA

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3214-4212

CEP: 65.075-120

E-mail: cep@ceuma.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA



Continuação do Parecer: 4.179.747

19. Por fim, há relatos de um quadro chamado de "tempestade inflamatória" ou "tempestade de citocinas", nesses pacientes, logo todos devem ser rastreados quanto à essa hiperinflamação. Em adição alguns estudos trazem correlação negativa entre níveis de citocinas, em especial interleucina – 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-) e a capacidade funcional. Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e de seguimento de 1 ano, que envolverá os ambulatórios de Pneumologia e Cardiologia da instituição proponente. Os mesmos passarão por avaliações do sistema cardiovascular (Ecocardiograma e VFC), do sistema respiratório (Força Muscular respiratória - manovacuômetro e Função Pulmonar – espirometria), exames de perfil lipídico, metabólico e inflamatório e ainda avaliação da composição corporal (Bioimpedância elétrica) e função cognitiva. Hipotetiza-se que haja impacto negativo em indicadores físico-funcionais e cognitivo e que os mesmos possam estar ligados a um pior prognóstico e ainda que haja correlação negativa entre indicadores físico-funcionais e a VFC. Assim, a busca por indicadores de sobrevida em COVID-19 vinculada a variáveis do comportamento da VFC, força muscular respiratória e periférica, será de grande valia para a tomada de decisão frente a pandemia atual bem como a uma futura nova pandemia. Conhecer melhor a história natural da doença bem como a patogênese da mesma é de extrema importância para o planejamento, por parte dos órgãos do Ministério da saúde, das condutas de terapêutica, propedêutica e profilaxia frente ao COVID-19.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto das alterações físico-funcionais como medidas de prognóstico para mortalidade em seguimento de tempo de 1 ano. Ainda, identificar o impacto na função autonômica e de capacidade funcional em uma população de pacientes que apresentaram diagnóstico de COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não existe relato na literatura e não é de conhecimento dos pesquisadores a possibilidade das avaliações e/ou tratamento propostos nesta pesquisa promover algum dano à sua saúde. Na detecção de algum risco, a avaliação será imediatamente interrompida. Poderá ocorrer algum nível de fadiga, já que haverá testes de avaliação de capacidade funcional, no entanto sem incômodos maiores. Mesmo assim, o participante poderá solicitar dos testes a qualquer momento caso não se sinta à vontade de dar seguimento.

Benefícios: Com relação aos benefícios da presente pesquisa, espera-se que os resultados do

Endereço: DOS CASTANHEIROS	
Bairro: JARDIM RENASCENÇA	CEP: 65.075-120
UF: MA	Município: SÃO LUIS
Telefone: (98)3214-4212	E-mail: cep@ceuma.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA



Continuação do Parecer: 4.179.747

presente estudo identifiquem, os possíveis danos causados pela COVID-19 ao longo do tempo, subsidiando orientações e respaldando a prática clínica do fisioterapeuta, avançando no conhecimento técnico-científico do assunto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com elevada relevância média e social, com resultados de potencial preditor para mortalidade de pacientes diagnosticados com COVID-19. O estudo prevê possibilidade de financiamento e coparticipação da Universidade Federal do Maranhão para desenvolver um delineamento longitudinal para estudo do risco de óbito. O objetivo do estudo é avaliar o impacto das alterações físico-funcionais como medidas de prognóstico para mortalidade em seguimento de tempo de 1 ano. Ainda, identificar o impacto na função autonômica e de capacidade funcional em uma população de pacientes que apresentaram diagnóstico de COVID-19. Serão utilizados dados de anamnese (serão coletados dados antropométricos e sociodemográficos. Ainda, nessa avaliação, será registrada a presença de comorbidades), Avaliação da Função Pulmonar: Espirometria (Datospir, Silbemed, Barcelona, Espanha) utilizando técnicas convencionais e seguindo as recomendações técnicas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia como critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade. Avaliação da Força Muscular Respiratória: As medidas de Pressão Inspiratória Máxima (PImáx) e Pressão Expiratória Máxima (PEmáx) serão feitas com manovacuômetro digital MVD 300® (GlobalMed, RS, Brasil, ou similar conforme disponibilidade). As medidas da Força Muscular Respiratória serão de acordo com a literatura prévia. Ecodopplercardiografia: Para caracterização e acompanhamento da evolução desses pacientes do ponto de vista cardiovascular. Este exame será realizado para avaliar possível disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, de acordo com as recomendações Americana e Européia para ecocardiografia. Questionários do nível de atividade física e capacidade funcional (Baecke e Duke): Mini Exame do Estado Mental (MEEM): MEEM avalia parâmetros cognitivos. Avaliação da Composição Corporal: A estatura será mensurada com os voluntários descalços e com uso de roupas leves através de um estadiômetro (Welmy R-110, Santa Barbara do Oeste, São Paulo, Brasil). A avaliação da composição corporal será obtida por meio de uma balança de bioimpedância tetrapolar da marca TANITA (Iroman, BC 568). Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC): A FC e os intervalos R-R serão registrados em repouso na posição supina por 10 minutos com o uso de um cardiofrequencímetro (Polar V800, Kempele, Oulu, Finlândia) fixado no tórax. Teste de Força Muscular de Preensão Manual e Teste de Força Muscular periférica: A força de preensão palmar

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENÇA

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3214-4212

CEP: 65.075-120

E-mail: cep@ceuma.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA



Continuação do Parecer: 4.179.747

será utilizada para avaliar a força estática de preensão manual do indivíduo já que a mesma está associada à sua funcionalidade. Já para mensuração da força muscular dos flexores, extensores, abdutores e adutores do quadril, será utilizado o dinamômetro digital modelo 01165 (Lafayette, Lafayette Instrument Company, IN, EUA). Teste de caminhada de 6 minutos (TC6): Para avaliar a capacidade funcional. Exames laboratoriais: Serão coletados exames de sangue para avaliar perfil lipídico, hemoglobina glicada e glicemia de jejum para caracterizar e avaliar a amostra quanto perfil cardiometabólico e IL-6 e TNF- para avaliar perfil inflamatório. O estudo encontra-se bem delineado e embasado na literatura científica e está consonante com as diretrizes éticas estabelecidas em lei.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados ao protocolo de pesquisa os seguintes documentos: Folha de Rosto, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Carta de anuência atestando infraestrutura física para realização do estudo, uma versão do projeto adaptada à Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit Nº 07/2020 – Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves, termo de anuência dos pesquisadores e declaração de coparticipação da Universidade Federal do Maranhão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar a este CEP relatório final da pesquisa

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1558009.pdf	01/07/2020 10:37:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COV_19_CEP_R1_B.docx	01/07/2020 10:36:56	Daniela Bassi	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIAS_COVID.pdf	01/07/2020 10:35:50	Daniela Bassi	Aceito

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENÇA

CEP: 65.075-120

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3214-4212

E-mail: cep@ceuma.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA**



Continuação do Parecer: 4.179.747

Declaração de Pesquisadores	Anuencia pesquisadores.docx	01/07/2020 10:35:13	Daniela Bassi	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_COV_19_CEP_R1.docx	01/07/2020 10:34:52	Daniela Bassi	Aceito
Outros	UFMA_Parceria.jpg	25/06/2020 14:59:36	Daniela Bassi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_19_R1.docx	14/06/2020 10:08:03	Daniela Bassi	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Danielaassinada.pdf	19/05/2020 13:35:55	Daniela Bassi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 29 de Julho de 2020

Assinado por:

RUDYS RODOLFO DE JESUS TAVAREZ
(Coordenador(a))

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENÇA

CEP: 65.075-120

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3214-4212

E-mail: cep@ceuma.br