

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO -
PPGMHR

Rubia Diniz de Andrade

Anápolis, GO

2026

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO -
PPGMHR

Rubia Diniz de Andrade

**Modulação Autonômica e Acoplamento Cardiorrespiratório Durante a Ativação do
Metaborreflexo Muscular na COVID longa**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Movimento Humano e Reabilitação da
Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA
para a obtenção do título de Mestre

Orientador: Dr. Gerson Cipriano Júnior

Anápolis, GO

2026

A553

Andrade, Rubia Diniz de.

Modulação Autonômica e Acoplamento Cardiorrespiratório Durante a Ativação do Metaborreflexo Muscular na COVID longa / Rubia Diniz de Andrade - Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás, 2026.

62 p.; il.

Orientador: Dr. Gerson Cipriano Júnior.

Dissertação (Mestrado) – Programa de pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação – Universidade Evangélica de Goiás, 2026.

Catálogo na Fonte

Elaborado por Hellen Lisboa de Souza CRB1/1570



ASSOCIAÇÃO EDUCATIVA
EVANGÉLICA

FOLHA DE APROVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO.

MODULAÇÃO AUTONÔMICA E ACOPLAMENTO CARDIORRESPIRATÓRIO
DURANTE A ATIVAÇÃO DO METABORREFLEXO MUSCULAR NA COVID
LONGA

RUBIA DINIZ DE ANDRADE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica
de Goiás como requisito parcial à obtenção do grau de
MESTRE.

APROVADO EM 03 DE SETEMBRO DE 2026.

LINHA DE PESQUISA: AVALIAÇÃO, PREVENÇÃO E INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NO SISTEMA
CARDIORRESPIRATÓRIO.

BANCA EXAMINADORA

O	Dr. Gerson Cipriano Junior	<i>Gerson Cipriano Junior</i>
EI	Dr. Gaspar Rogério S. Chiappa	<i>Gaspar Rogério da Silva Chiappa</i>
EE	Dr. Wátila de Moura Sousa (UFG)	<i>Wátila de Moura Sousa</i>

	TITLE	Folha de Aprovação de Rubia Diniz de
	FILE NAME	Andrade - 4-Folha de Aprovação Rubia
	REQUEST ID	Diniz- Defesa de
	REQUESTED BY	signature_request_f0479f69-2bad-4a55-9e58-e0aaa0 Élica Magalhães da Silva
REQUESTED	STATUS	● Completed

Gerson Cipriano Junior (ciprianeft@gmail.com)

	08/09/2026 16:56:33UTC±0		08/09/2026 18:49:19UTC±0
SENDED		SIGNED	::ffff:127.0.0.1

Gaspar Rogério da Silva Chiappa (gaspar.chiappa@gmail.com)

	15/09/2026 14:39:07UTC±0		15/09/2026 18:53:57UTC±0
SENDED		SIGNED	::ffff:127.0.0.1

Wátila de Moura Sousa (watila.sousa@ufj.edu.br)

	16/09/2026 14:14:35UTC±0		16/09/2026 17:45:28UTC±0
SENDED		SIGNED	::ffff:127.0.0.1



16/09/2026
17:45:28 UTC±0

O documento foi concluído.



Para obter e validar o documento em versão digital, faça a leitura do código ao lado ou utilize o link abaixo:

<https://aee.portalassinatura.abaris.com.br/sign/download/e9%2fQYqMr0WGHeVS3S18aW%2fTE%2fmdcoWm%2bkOmSMghze01TwuV0sU%2bZm5GZ0TWwLiqZ4w7Kjp8QQU55RWBY%2bVL2FEIJIc5D9z8B9FT9%2bob%2fjVmenbXVtkSZM3U8BcWH8h>

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, por ter sido meu refúgio, minha força e sustento em todos os momentos desta caminhada.

Ao meu marido, pelo amor incondicional, incentivo e compreensão durante todo o percurso. Ao meu pai, que partiu durante esta trajetória. Sua memória foi uma das maiores motivações para seguir em frente e concluir este sonho.

Dedico também a todos os pacientes que convivem com a condição pós-COVID-19, na esperança de que esta pesquisa possa contribuir, ainda que modestamente, para ampliar o conhecimento científico e favorecer uma assistência cada vez mais qualificada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder sabedoria, força e perseverança para superar cada desafio e por iluminar meu caminho durante toda esta jornada.

Ao meu marido, pelo amor, apoio, incentivo e compreensão nos momentos em que estive ausente, tornando possível a realização deste sonho.

Ao meu pai (in memoriam), cuja partida durante esta caminhada tornou o percurso ainda mais desafiador. Sua força, seus ensinamentos e seu exemplo permanecerão para sempre como inspiração em minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gerson Cipriano Júnior, pela confiança, orientação, paciência e pelas valiosas contribuições científicas, fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Dra. Carla Cristina de Araújo Alves, pelas importantes contribuições, sugestões e ensinamentos que enriqueceram significativamente este trabalho.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Movimento Humano e Reabilitação, pelos conhecimentos compartilhados e pelo incentivo à formação científica.

A todos os voluntários, que gentilmente aceitaram participar deste estudo. Sem a disponibilidade e o compromisso de cada um deles, esta pesquisa não teria sido possível.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para esta conquista, seja por meio de palavras de incentivo, apoio, amizade ou colaboração.

É estável porque é modificável.
Walter Bradford Cannon, 1932

RESUMO

Introdução: A fadiga, dispneia, intolerância ao exercício e palpitações estão entre os sintomas frequentemente relatados na COVID longa. Alterações da modulação autonômica cardiovascular têm sido descritas nessa população e podem contribuir para a persistência desses sintomas. Entretanto, a resposta autonômica cardiovascular e a interação entre os sistemas cardíaco e respiratório durante desafios fisiológicos permanecem pouco compreendidas. Nesse contexto, a avaliação da capacidade cardiorrespiratória, da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e do acoplamento cardiorrespiratório (ACR) pode fornecer informações complementares sobre os mecanismos envolvidos na intolerância ao exercício na COVID longa.

Objetivo: Comparar a capacidade cardiorrespiratória, a modulação autonômica cardiovascular e o ACR durante o protocolo de ativação do metaborreflexo muscular (MRM) em indivíduos com COVID longa e indivíduos sem sintomas persistentes após a infecção por SARS-CoV-2.

Métodos: Estudo observacional prospectivo do tipo caso-controle que comparou indivíduos com COVID longa à indivíduos sem sintomas persistentes pós-COVID-19. Os participantes foram submetidos à avaliação clínica, teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) e protocolo de ativação do MRM por exercício isométrico de preensão manual (*Handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima (CVM), seguido de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE). O TCPE foi realizado em cicloergômetro, sendo avaliados o consumo de oxigênio no pico do exercício ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), percentual do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ previsto, consumo de oxigênio no primeiro limiar ventilatório (VO_2 no VT_1), inclinação VE/VCO_2 , pulso de O_2 , ponto de compensação respiratória, OUES e PetCO_2 . Durante o protocolo do MRM, os participantes permaneceram em repouso por 5 min, realizaram 2 min de *handgrip* a 30% da CVM, seguidos de 2 min de OCPE e 5 min de recuperação. Durante o protocolo, foram registrados os intervalos RR, a pressão arterial e a respiração. A análise de VFC contou com índices lineares, simbólicos e de complexidade, além do ACR por análise espectral cruzada. As variáveis foram comparadas entre os grupos por testes paramétricos ou não paramétricos, conforme a distribuição dos dados, com cálculo dos respectivos tamanhos de efeito. Também foram analisadas as associações entre alterações na complexidade da VFC e variáveis cardiorrespiratórias obtidas durante o exercício.

Resultados: O grupo COVID longa apresentou maior peso corporal ($p = 0,02$), IMC ($p < 0,001$) e prevalência de obesidade ($p = 0,002$), além de menor nível de atividade física

semanal ($p = 0,02$) e maior comprometimento funcional pela PCFS ($p < 0,001$). A capacidade cardiorrespiratória foi reduzida no grupo COVID longa, com menores valores de $\dot{V}O_2$ pico relativo ($d = 0,82$; $p = 0,04$), percentual do $\dot{V}O_2$ pico previsto ($d = 1,35$; $p = 0,006$) e $\dot{V}O_2$ no VT_1 ($d = 0,93$; $p = 0,04$). Durante o protocolo de MRM, as variáveis hemodinâmicas apresentaram alterações significativas ao longo das fases em ambos os grupos ($p < 0,001$), sem efeitos de grupo ou interação grupo $\times$ momento ($p > 0,05$). Na análise da VFC, observou-se efeito do momento para a Média RR ($p = 0,001$; $\eta^2p = 0,523$), sem efeitos de grupo ou interação. As amplitudes simbólicas 0V e 1V também apresentaram efeito do momento, sem diferenças entre os grupos. Os índices lineares, simbólicos e de complexidade não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Na análise espectral cruzada, o grupo COVID longa apresentou menor $\text{Log}_{10} K^2LF$ ($-0,723 \pm 0,222$ vs. $-0,345 \pm 0,141$; $p = 0,001$; $d = 1,984$) e maior Log_{10} Fase LF ($0,613 \pm 0,267$ vs. $0,326 \pm 0,249$; $p = 0,033$; $d = 1,110$) em comparação ao grupo controle. Entretanto, esses parâmetros não foram utilizados para caracterizar diretamente o ACR. O K^2HF , correspondente à faixa de frequência respiratória (FR), não apresentou diferença significativa entre os grupos. As demais variáveis da análise espectral cruzada também não diferiram entre os grupos ($p > 0,05$). Adicionalmente, foram observadas associações entre $\Delta\text{Shannon}$ e parâmetros cardiorrespiratórios, incluindo PetCO_2 no VT_1 e OUES. As demais variáveis da análise espectral cruzada não diferiram entre os grupos ($p > 0,05$).

Conclusão: Indivíduos com COVID longa apresentaram menor capacidade cardiorrespiratória, enquanto as respostas hemodinâmicas e os índices lineares, simbólicos e de complexidade da VFC permaneceram semelhantes aos observados no grupo controle durante a ativação do MRM. Embora tenham sido observadas diferenças nos parâmetros da análise espectral cruzada na banda de baixa frequência, esses parâmetros não foram utilizados para caracterizar o ACR. As associações observadas entre $\Delta\text{Shannon}$ e parâmetros cardiorrespiratórios sugerem uma relação entre a dinâmica da VFC e a resposta integrada ao exercício. Em conjunto, os achados indicam que a COVID longa esteve associada à menor capacidade funcional, sem diferenças detectáveis nas respostas hemodinâmicas, na modulação autonômica cardíaca convencional ou no ACR nas condições experimentais avaliadas. Estudos com amostras maiores e diferentes desafios autonômicos são necessários para aprofundar a compreensão desses mecanismos.

Palavras-chave: COVID longa; metaborreflexo muscular; variabilidade da frequência cardíaca; acoplamento cardiorrespiratório; intolerância ao exercício.

ABSTRACT

Introduction: Fatigue, dyspnea, exercise intolerance, and palpitations are among the symptoms frequently reported in Long COVID. Alterations in cardiovascular autonomic modulation have been described in this population and may contribute to the persistence of these symptoms. However, cardiovascular autonomic responses and the interaction between the cardiac and respiratory systems during physiological challenges remain poorly understood. In this context, assessment of cardiorespiratory capacity, heart rate variability (HRV), and cardiorespiratory coupling may provide complementary information on the mechanisms underlying exercise intolerance in Long COVID.

Objective: To compare cardiorespiratory capacity, cardiovascular autonomic modulation, and cardiorespiratory coupling during muscle metaboreflex (MMR) activation between individuals with Long COVID and individuals without persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection.

Methods: This prospective observational case-control study compared individuals with Long COVID with individuals without persistent post-COVID-19 symptoms. Participants underwent clinical assessment, cardiopulmonary exercise testing (CPET), and a MMR activation protocol consisting of isometric handgrip exercise (HG) at 30% of maximal voluntary contraction (MVC) followed by post-exercise circulatory occlusion (PECO). CPET was performed on a cycle ergometer, and peak oxygen uptake ($\dot{V}O_2$ peak), percentage of predicted $\dot{V}O_2$ peak, oxygen uptake at the first ventilatory threshold ($\dot{V}O_2$ at VT_1), VE/VCO_2 slope, oxygen pulse, respiratory compensation point, oxygen uptake efficiency slope (OUES), and end-tidal carbon dioxide pressure ($PetCO_2$) were assessed. During the MMR protocol, participants underwent 5 min of rest, followed by 2 min of HG at 30% of MVC, 2 min of PECO, and 5 min of recovery. R-R intervals, blood pressure, and respiratory signals were continuously recorded throughout the protocol. HRV analysis included linear, symbolic, and complexity indices, as well as cardiorespiratory coupling (CC) assessed by cross-spectral analysis. Variables were compared between groups using parametric or non-parametric tests, according to data distribution, with calculation of effect sizes. Associations between changes in HRV complexity and cardiorespiratory variables obtained during exercise were also assessed.

Results: The Long COVID group had greater body weight ($p = 0.02$), BMI ($p < 0.001$), and prevalence of obesity ($p = 0.002$), as well as lower weekly physical activity levels ($p = 0.02$) and greater functional impairment according to the PCFS ($p < 0.001$). Cardiorespiratory fitness was reduced in the Long COVID group, as indicated by lower relative $\dot{V}O_2$ peak ($d = 0.82$; $p = 0.04$), percentage of predicted $\dot{V}O_2$ peak ($d = 1.35$; $p = 0.006$), and $\dot{V}O_2$ at the first ventilatory threshold (VT_1) ($d = 0.93$; $p = 0.04$). During the MMR protocol, hemodynamic variables showed significant changes across protocol phases in both groups ($p < 0.001$), with no significant group effects or group $\times$ time interactions ($p > 0.05$). In the HRV analysis, a significant time effect was observed for mean RR ($p = 0.001$; $\eta^2p = 0.523$), with no significant group or interaction effects. The 0V and 1V symbolic indices also showed significant time effects, without differences between groups. Overall, linear, symbolic, and complexity-based HRV indices did not differ between groups. Cross-spectral analysis revealed lower $\text{Log}_{10} K^2\text{LF}$ values (-0.723 ± 0.222 vs. -0.345 ± 0.141 ; $p = 0.001$; $d = 1.984$) and higher Log_{10} LF phase values (0.613 ± 0.267 vs. 0.326 ± 0.249 ; $p = 0.033$; $d = 1.110$) in the Long COVID group. However, these parameters were assessed in the low-frequency band and were not used as direct indicators of cardiorespiratory coupling. $K^2\text{HF}$, corresponding to the respiratory frequency range, did not differ significantly between groups. In addition, associations were observed between $\Delta\text{Shannon}$ entropy and cardiorespiratory parameters, including PetCO_2 at VT_1 and OUES.

Conclusion: Individuals with Long COVID exhibited reduced cardiorespiratory fitness, whereas hemodynamic responses and linear, symbolic, and complexity-based HRV indices remained similar to those observed in the control group during MMR activation. Although differences were observed in cross-spectral parameters within the low-frequency band, these findings were not considered direct indicators of CC. $K^2\text{HF}$, used to characterize cardiorespiratory coupling within the respiratory frequency range, did not differ between groups. The associations observed between $\Delta\text{Shannon}$ entropy and cardiorespiratory parameters suggest a relationship between cardiac dynamics and the integrated response to exercise. Overall, Long COVID was associated with reduced functional capacity, without detectable differences in hemodynamic responses, autonomic cardiac modulation assessed by HRV indices, or CC under the experimental conditions evaluated. Studies with larger samples and additional autonomic challenges are warranted to further elucidate these mechanisms.

Keywords: Long COVID; muscle metaboreflex; heart rate variability; cardiorespiratory coupling; exercise intolerance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema do protocolo experimental.....	26
Figura 2 – Respostas hemodinâmicas durante a avaliação do MRM nos participantes com COVID longa e no grupo controle.....	34
Figura 3 – Variabilidade da frequência cardíaca durante a avaliação do MRM nos grupos COVID longa e controle.....	36
Figura 4 – Análise simbólica da variabilidade da frequência cardíaca durante a avaliação do metaborreflexo muscular em grupos COVID longa e controle.....	37
Figura 5 – Associações entre as mudanças na entropia de Shannon e a capacidade de exercício nos grupos COVID Longa e controle.....	37
Figura 6. Acoplamento cardiorrespiratório durante a avaliação do metaborreflexo muscular em grupos COVID longa e controle.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização demográfica, clínica e funcional dos participantes dos grupos controle e COVID longa.....	31
Tabela 2 – Capacidade cardiorrespiratória avaliada por meio do TCPE nos grupos controle e COVID longa.....	32
Tabela 3 – Variáveis da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (AR24) antes e após a oclusão circulatória nos grupos controle e COVID longa.....	35
Tabela 4 – Índices da análise simbólica da variabilidade da frequência cardíaca (SA) antes e após a oclusão circulatória nos grupos controle e COVID longa.....	36
Tabela 5 – Parâmetros de análise espectral cruzada (COEAR) nos grupos controle e COVID longa.....	38
Tabela 6 – Índices de complexidade (EPY) antes e após a oclusão circulatória nos grupos controle e COVID longa.....	39

Abreviaturas

ACR — Acoplamento cardiorrespiratório

ANOVA — *Analysis of Variance* (Análise de Variância)

AR24 — Análise Espectral Autorregressiva

BHE — Barreira Hematoencefálica

CCE — *Corrected Conditional Entropy* (Entropia Condicional Corrigida)

CI — *Complexity Index* (Índice de Complexidade)

COEAR — *Coherence and Cross-Spectral Analysis* (Análise de Coerência e Espectral Cruzada)

COVID-19 — *Coronavirus Disease 2019* (Doença pelo Coronavírus 2019)

CVM — Contração Voluntária Máxima

DC — Débito Cardíaco

FC — Frequência Cardíaca

HF — *High Frequency* (Alta Frequência)

HFfase — Fase da banda de alta frequência

HFfreq — Frequência da banda de alta frequência

HFnu — Componente de alta frequência em unidades normalizadas

IPAQ — *International Physical Activity Questionnaire* (Questionário Internacional de Atividade Física)

K² — Coerência Quadrática

K²HF — Coerência Quadrática na banda de alta frequência

K²LF — Coerência Quadrática na banda de baixa frequência

LabFCE — Laboratório de Fisiologia Clínica do Exercício

LF — *Low Frequency* (Baixa Frequência)

LF/HF — Razão entre os componentes de baixa e alta frequência

LFfase — Fase da banda de baixa frequência

LFfreq — Frequência da banda de baixa frequência

LFnu — Componente de baixa frequência em unidades normalizadas

LV — Limiar Ventilatório

Mean_iRR — *Mean of R-R Intervals* (Média dos intervalos RR)

MRM — Metaborreflexo Muscular

NCI — *Normalized Complexity Index* (Índice de Complexidade Normalizado)

NIH — *National Institutes of Health*

OCPE — Oclusão Circulatória Pós-Exercício

OUES — *Oxygen Uptake Efficiency Slope* (Inclinação da Eficiência do Consumo de Oxigênio)

PA — Pressão Arterial

PAD — Pressão Arterial Diastólica

PAM — Pressão Arterial Média

PAS — Pressão Arterial Sistólica

PCFS — *Post-COVID-19 Functional Status Scale* (Escala do Estado Funcional Pós-COVID-19)

PC — Período Cardíaco

PEM — *Post-Exertional Malaise* (Mal-Estar Pós-Esforço)

PetCO₂ — Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (*end-tidal carbon dioxide pressure*)

RCE — Redução da Capacidade ao Exercício

RESP — Sinal Respiratório

RR — Intervalos entre ondas R consecutivas do eletrocardiograma

RT-PCR — *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa)

SA — *Symbolic Analysis* (Análise Simbólica)

SARS-CoV-2 — *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SBR — *Signal-to-Background Ratio* (Relação Sinal-Fundo)

SNC — Sistema Nervoso Central

SNP — Sistema Nervoso Periférico

SPSS — *Statistical Package for the Social Sciences*

STD_{iRR} — *Standard Deviation of R-R Intervals* (Desvio-padrão dos intervalos RR)

STROBE — *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

TCPE — Teste Cardiopulmonar de Exercício

ṀVE — Ventilação-Minuto

ṀVE/ṀVCO₂ — Relação entre ventilação-minuto e produção de dióxido de carbono

VFC — Variabilidade da Frequência Cardíaca

VLF — *Very Low Frequency* (Muito Baixa Frequência)

ṀO₂ — Consumo de Oxigênio

ṀO₂ pico — Consumo de Oxigênio de Pico

VT₁ — *First Ventilatory Threshold* (Primeiro Limiar Ventilatório)

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	16
1.2. OBJETIVOS.....	18
1.2.1. Objetivo Geral.....	18
1.2.2. Objetivos Específicos.....	19
1.3. JUSTIFICATIVA.....	19
1.4. HIPÓTESE.....	20
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
2.1. Caracterização do Estudo.....	20
2.2. População.....	20
2.2.1. Critérios de Inclusão.....	21
2.2.2. Critérios de Exclusão.....	21
2.2.3. Critérios de Exclusão de Seguimento.....	21
2.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	21
2.3.1. Riscos e Benefícios.....	22
2.3.2. Estratégia de Recrutamento e Procedimentos Experimentais.....	23
2.4. AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL.....	24
2.5. TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO (TCPE).....	24
2.6. AVALIAÇÃO DO METABORREFLEXO MUSCULAR.....	25
2.7. PROCESSAMENTO DOS SINAIS E ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	26
2.7.1. Análise Espectral (AR24).....	27
2.7.2. Análise Simbólica (SA).....	27
2.7.3. Análise Espectral Cruzada (COEAR).....	28
2.7.4. Análise de Complexidade (EPY).....	28
2.8. CÁLCULO AMOSTRAL.....	28
2.9. ANÁLISE DE DADOS.....	29
3. RESULTADOS	30
3.1. Caracterização da Amostra.....	30
3.2. Respostas hemodinâmicas durante a avaliação do metaboreflexo muscular.....	33

3.3. Variabilidade da Frequência Cardíaca Durante a Ativação do Metaborreflexo.....	34
3.3.1. Análise Espectral (AR24)	34
3.3.2. Análise Simbólica (SA).....	35
3.3.3. Análise Espectral Cruzada (COEAR).....	37
3.3.4. Análise de Complexidade (EPY).....	39
4. DISCUSSÃO.....	39
4.1. Capacidade cardiorrespiratória reduzida.....	40
4.2. VFC tradicional sem diferença marcante.....	41
4.3. Análise espectral cruzada e acoplamento cardiorrespiratório.....	43
4.4. Relações entre complexidade autonômica e respostas cardiorrespiratórias.....	45
4.5. Implicações clínicas.....	45
4.6. Limitações do Estudo.....	47
5. CONCLUSÃO.....	48
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
7. ANEXOS.....	55
7.1. Anexo I.....	55

1. INTRODUÇÃO

A condição pós-COVID-19, também denominada COVID longa, é uma condição multissistêmica e heterogênea caracterizada pela persistência ou pelo surgimento de sintomas após a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2 (1). Entre as manifestações mais frequentemente relatadas destacam-se fadiga, dispneia, intolerância ao exercício e alterações funcionais cardiovasculares, que podem persistir por mais de 12 semanas e, em alguns casos, por anos após a infecção inicial, mesmo após a recuperação clínica da fase aguda da doença (1–4).

Entre os mecanismos propostos para explicar a persistência dessas manifestações, destaca-se a disfunção do sistema nervoso autônomo. A disautonomia caracteriza-se por alterações na função ou na regulação do sistema nervoso autônomo (SNA), podendo comprometer a manutenção da homeostase (5). No sistema cardiovascular, o SNA participa da regulação da frequência cardíaca (FC), da contratilidade miocárdica, do tônus vascular e da pressão arterial, por meio da interação entre seus componentes simpático e parassimpático e da integração de mecanismos reflexos, como o barorreflexo (6).

No contexto da COVID longa, a disfunção autonômica tem sido apontada como um dos possíveis mecanismos fisiopatológicos associados à persistência das manifestações cardiovasculares e à intolerância ao exercício (3). Alterações do sistema nervoso autônomo têm sido associadas à presença de taquicardia em condição de repouso, intolerância ortostática, hipotensão postural e instabilidade da pressão arterial, possivelmente relacionadas a alterações da regulação barorreflexa e do equilíbrio simpático-vagal (7). Nesse contexto, estudos recentes têm demonstrado sinais persistentes de comprometimento autonômico e cardiovascular mesmo meses após a infecção aguda (7–9).

A intolerância ao exercício representa uma das manifestações mais incapacitantes da COVID longa e está associada à redução da capacidade funcional e da qualidade de vida (10). Estudos que utilizaram o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) demonstraram redução da capacidade cardiorrespiratória, menor eficiência neuromuscular e diminuição da força muscular em indivíduos após a COVID-19, especialmente naqueles que apresentaram formas moderadas ou graves da doença (10). Esses achados sugerem que mecanismos periféricos, cardiovasculares e autonômicos contribuem para a limitação ao exercício observada nessa população (10–12).

Embora inicialmente a intolerância ao exercício tenha sido atribuída predominantemente a alterações cardiorrespiratórias e musculares, evidências mais

recentes apontam para a participação adicional de mecanismos autonômicos (12). Alterações do equilíbrio simpático-vagal, da sinalização aferente e eferente e da regulação hemodinâmica podem contribuir para a redução da capacidade funcional observada em indivíduos com COVID longa (13). Neste contexto, a investigação da modulação autonômica cardiovascular durante desafios fisiológicos torna-se particularmente relevante para melhor compreensão da fisiopatologia da doença especialmente naqueles com sintomas persistentes (14).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) constitui uma ferramenta não invasiva amplamente utilizada para avaliação da modulação autonômica cardiovascular. Por refletir a interação dinâmica entre os sistemas simpático e parassimpático sobre o nó sinusal, permitindo investigar alterações do controle autonômico em diferentes condições clínicas (3). Entretanto, a maior parte dos estudos envolvendo COVID longa avaliou a VFC em condições de repouso, limitando a compreensão das respostas autonômicas frente a estímulos fisiológicos que desafiam o sistema cardiovascular sendo importante, a avaliação sob condições de estresse cardiorrespiratório habitualmente utilizadas durante atividades de vida diária (3,7,8).

Assim, a avaliação isolada da variabilidade de um único sinal pode não contemplar integralmente alterações na coordenação entre os componentes envolvidos nesse processo. Nesse sentido, abordagens baseadas na análise conjunta de sinais fisiológicos podem complementar as informações obtidas pelos índices tradicionais da VFC, permitindo investigar como diferentes oscilações se relacionam ao longo do tempo (15). Entre essas abordagens, a análise espectral cruzada possibilita avaliar o acoplamento cardiorrespiratório (ACR) por meio de índices de coerência e fase entre sinais biológicos, fornecendo informações complementares sobre a integração dos mecanismos autonômicos e cardiovasculares (15). Dessa forma, essa técnica pode identificar alterações da regulação cardiorrespiratória que não são detectadas pelos índices convencionais da VFC, especialmente durante desafios fisiológicos (15,16).

Entre os mecanismos reflexos envolvidos na regulação cardiovascular durante o exercício, destaca-se o metaborreflexo muscular (MRM), originalmente descrito por Alam e Smirk em 1937 (17). Em seus experimentos pioneiros, os autores observaram que a contração muscular promovia aumento reflexo da pressão arterial, contribuindo para a manutenção da perfusão tecidual durante o exercício (18). Posteriormente, verificou-se que a resposta cardiovascular ao exercício resulta da integração entre o mecanorreflexo ativado por estímulos mecânicos provenientes dos músculos e tendões e o metaborreflexo

muscular, ativado pelo acúmulo de metabólitos produzidos durante a contração muscular. Em conjunto, esses mecanismos compõem o denominado ergorreflexo, importante regulador das respostas cardiovasculares e ventilatórias ao exercício (17,19,20).

A ativação do MRM ocorre principalmente em exercícios de intensidade moderada a elevada, quando metabólitos como lactato, íons hidrogênio, fosfato, potássio e bradicinina estimulam aferentes musculares quimiossensíveis do grupo IV (18,20,21). Essa ativação promove aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática, resultando em elevação da frequência cardíaca, débito cardíaco, resistência vascular periférica e pressão arterial, mecanismos fundamentais para garantir adequada perfusão dos músculos ativos durante o exercício (22–25).

Para a investigação experimental do MRM, o método mais amplamente utilizado consiste na realização de exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*), seguido de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE) (23,26). Nesse modelo, os metabólitos produzidos durante a contração permanecem retidos distalmente ao manguito insuflado, mantendo a ativação dos metaborreceptores musculares mesmo após a interrupção do exercício (26). Essa abordagem permite isolar a contribuição do componente metabólico aferente do reflexo e tem sido amplamente empregada para investigar alterações da regulação cardiovascular em diferentes condições clínicas (19,20,27).

Embora a intolerância ao exercício, a disfunção autonômica e as alterações cardiovasculares persistentes sejam amplamente descritas em indivíduos com COVID longa, permanecem escassos os estudos que investigaram a modulação autonômica cardiovascular durante a ativação do metaborreflexo muscular.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo comparar a capacidade cardiorrespiratória, a modulação autonômica cardiovascular e o ACR durante a ativação do MRM em indivíduos com COVID longa, comparados a controles sem sintomas persistentes.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. *Objetivo geral*

- Comparar a capacidade cardiorrespiratória, a modulação autonômica cardiovascular e o ACR durante a ativação do MRM em indivíduos com COVID longa, comparados a controles sem sintomas persistentes.

1.2.2. Objetivos específicos

- Comparar a capacidade cardiorrespiratória entre indivíduos com COVID longa e controles sem sintomas persistentes por meio do TCPE.
- Comparar a modulação autonômica cardiovascular durante a ativação do MRM entre indivíduos com COVID longa e controles sem sintomas persistentes, por meio de índices lineares, espectrais, simbólicos e de complexidade da VFC.
- Avaliar o ACR durante a ativação do MRM em indivíduos com COVID longa e controles sem sintomas persistentes por meio da análise espectral cruzada.

1.3. JUSTIFICATIVA

Apesar do crescente número de estudos sobre a COVID longa, a compreensão dos mecanismos responsáveis pela persistência da redução da capacidade ao exercício permanece limitada (28,29). A maioria das investigações concentra-se na descrição dos sintomas clínicos ou em avaliações autonômicas realizadas em repouso, dificultando a identificação de alterações que se manifestam durante desafios fisiológicos (28).

Considerando que muitos indivíduos com COVID longa apresentam redução da capacidade funcional mesmo após a recuperação da fase aguda da infecção, torna-se necessário investigar como os mecanismos de controle cardiovascular respondem a estímulos que simulam as demandas impostas pelo exercício físico (11,28). Nesse contexto, a ativação do MRM representa um modelo experimental relevante para a avaliação das respostas autonômicas associadas ao esforço, uma vez que participa do controle cardiovascular durante o exercício por meio da ativação de aferentes musculares sensíveis ao acúmulo de metabólitos (25,30).

Além disso, a utilização integrada de diferentes abordagens de avaliação autonômica ainda é pouco explorada na investigação da COVID longa. A combinação de índices lineares da VFC, análise simbólica, medidas de complexidade e análise espectral cruzada pode ampliar a compreensão dos mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular, permitindo a identificação de alterações não detectadas por métodos convencionais (31,32).

Diante desse cenário, torna-se relevante investigar a modulação autonômica cardiovascular e o ACR durante a ativação do MRM em indivíduos com COVID longa. A compreensão dessas respostas poderá contribuir para o esclarecimento dos mecanismos

associados à intolerância ao exercício e fornecer subsídios para futuras estratégias de avaliação funcional e reabilitação nessa população.

1.4. HIPÓTESE

Pacientes com COVID longa apresentam alterações importantes na modulação autonômica cardiovascular durante a ativação do MRM, resultando em respostas autonômicas e padrões de ACR distintos daqueles observados em controles sem sintomas persistentes. Essas alterações podem estar associadas à intolerância ao exercício e refletir comprometimento persistente dos mecanismos de regulação cardiovascular.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Caracterização do Estudo

Trata-se de um estudo observacional prospectivo do tipo caso-controle, realizado no Laboratório de Fisiologia Clínica do Exercício (LabFCE), Brasília, Distrito Federal, Brasil, entre 2023 e 2024.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE: 75183323.5.0000.8093), e o presente estudo está em consonância com a ferramenta STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)(33).

2.2. População

A população do estudo foi composta por adultos de ambos os sexos, residentes no Distrito Federal e região do Entorno, distribuídos nos grupos COVID longa e controle.

O grupo COVID longa foi constituído por indivíduos com histórico de infecção por SARS-CoV-2, previamente confirmada por teste de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) ou teste de detecção de antígeno, mediante apresentação do respectivo resultado no momento da inclusão no estudo. Os participantes apresentavam sintomas persistentes compatíveis com COVID longa por pelo menos três meses após a fase aguda da infecção e encontravam-se clinicamente estáveis no momento da avaliação.

O grupo controle foi composto por indivíduos sem histórico de COVID-19 ou com histórico de infecção assintomática ou leve, sem sintomas persistentes relacionados à COVID-19 no momento da avaliação.

Todos os participantes foram submetidos a avaliação clínica padronizada. Nos indivíduos com histórico de COVID-19, a gravidade da fase aguda da doença foi classificada de acordo com os critérios do *National Institutes of Health* (NIH) (34).

2.2.1. Critérios de Inclusão

Participantes de qualquer sexo com idade ≥ 35 anos, histórico de infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR ou teste de antígeno, classificação clínica moderada, grave ou crítica durante a fase aguda da doença e diagnóstico de COVID longa.

Participantes de qualquer sexo com idade ≥ 35 anos, sem histórico conhecido de COVID-19 ou com histórico de infecção assintomática ou leve durante a fase aguda da doença, sem sintomas persistentes ou sequelas relacionadas à COVID-19 no momento da avaliação e aptos à realização dos procedimentos experimentais.

2.2.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos indivíduos com alterações neurológicas ou musculoesqueléticas capazes de interferir na execução dos protocolos experimentais, incapacidade de realizar a contração isométrica dos músculos flexores da mão durante o protocolo de *handgrip*, presença de doenças cardiovasculares previamente diagnosticadas e gestação.

2.2.3. Critérios de Exclusão de Seguimento

Foram considerados critérios de exclusão de seguimento a ocorrência de arritmias não controladas, instabilidade clínica identificada durante qualquer etapa das avaliações, incapacidade de concluir os procedimentos experimentais, ocorrência de eventos adversos que impossibilitassem a continuidade da participação no estudo e desistência voluntária em qualquer momento da pesquisa.

2.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia, conforme indicado pelo CAAE: 75183323.5.0000.8093. Esta aprovação está em total conformidade com as

diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 466/12).

Os participantes que preencherem os critérios de elegibilidade receberam informações sobre a pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com o que determina a resolução 466/2012 do CNS, disponível em duas vias. Os participantes só entraram para a pesquisa após assinatura desse consentimento confirmando a participação e comprovando ciência de todas as etapas do estudo, sendo que o mesmo, caso opte, pode desistir ao longo do trabalho sem nenhum prejuízo. Uma via do TCLE foi arquivada no local de realização do estudo e a outra ficou com o participante.

Com intuito de validar a individualidade da informação, os voluntários foram identificados apenas por meio de códigos nas bases de dados computadas, prezando pela privacidade e confidencialidade da identificação pessoal do participante.

2.3.1. Riscos e Benefícios

Riscos

Os participantes foram submetidos a procedimentos de risco mínimo a moderado. As avaliações clínicas, entrevistas e questionários apresentaram risco mínimo, relacionado a possível desconforto emocional durante a coleta de informações. O TCPE e o protocolo de ativação do MRM foram classificados como procedimentos de risco moderado, devido à possibilidade de fadiga, dispneia, desconforto muscular, alterações cardiovasculares transitórias e desconforto decorrente da OCPE.

Para minimizar o risco de quedas durante a subida e a descida da maca, especialmente entre participantes com maior dificuldade de mobilidade ou risco de instabilidade, os procedimentos foram realizados com acompanhamento de dois profissionais da equipe de pesquisa. Os sinais vitais foram monitorados no início e ao término das avaliações, permitindo a identificação precoce de possíveis alterações clínicas, como hipo ou hipertensão, dessaturação, lipotímia e/ou síncope, e a adoção das medidas necessárias para garantir a segurança dos participantes durante os procedimentos.

Além disso, durante a realização das avaliações no LabFCE da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (FCE/UnB), a equipe de pesquisa permaneceu

disponível para prestar assistência imediata diante de eventuais intercorrências. Caso ocorresse alguma situação que demandasse atendimento de maior complexidade, o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) seria acionado para avaliação e, quando indicado, encaminhamento do participante à rede de urgência e emergência. Nessa situação, o procedimento seria imediatamente interrompido e o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) seria comunicado, priorizando-se a segurança e a integridade do participante.

Benefícios

Os benefícios coletivos do estudo incluíam a ampliação do conhecimento sobre os mecanismos fisiológicos envolvidos na COVID longa, especialmente aqueles relacionados à modulação autonômica cardiovascular durante a ativação do MRM. Trata-se de uma temática relevante e ainda pouco explorada, cujos resultados podem contribuir para o aprimoramento da avaliação funcional e para o entendimento das limitações ao exercício observadas nessa população.

Os resultados do estudo serão divulgados à comunidade científica nacional e internacional, contribuindo para o desenvolvimento de novas pesquisas na área e para o avanço do conhecimento sobre as repercussões cardiovasculares da COVID longa.

No âmbito individual, os participantes tiveram acesso gratuito a avaliações clínicas e funcionais detalhadas, gerando informações potencialmente úteis para a compreensão de sua condição de saúde e para o acompanhamento por profissionais assistenciais.

Por fim, ao investigar as respostas autonômicas cardiovasculares durante a ativação do MRM, o estudo contribui para preencher lacunas existentes na literatura e ampliar a compreensão dos mecanismos associados à intolerância ao exercício em indivíduos com COVID longa.

2.3.2. Estratégia de Recrutamento e Procedimentos Experimentais

Os participantes foram recrutados por meio de anúncios em redes sociais e encaminhamentos provenientes de estudos correlatos desenvolvidos no LabFCE. Após a triagem inicial e confirmação dos critérios de elegibilidade, os participantes foram submetidos a avaliações clínicas padronizadas, TCPE e protocolo de ativação do MRM.

Todas as avaliações foram realizadas no período da manhã, em ambiente com temperatura e umidade controladas (22-24 °C; umidade relativa de 50-60%), visando minimizar a influência de fatores ambientais e variações circadianas.

Os participantes foram orientados a não realizar atividade física vigorosa nas 24 horas anteriores às avaliações, bem como a evitar o consumo de bebidas alcoólicas, cafeína e outras substâncias estimulantes nas horas que antecederiam os testes. Adicionalmente, foram fornecidas orientações específicas para cada procedimento experimental, conforme descrito nas seções subsequentes.

2.4. AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

A avaliação clínica inicial foi realizada por meio da aplicação de um formulário padronizado, utilizado para coleta de dados demográficos e antropométricos, informações relacionadas à fase aguda da COVID-19 (diagnóstico, sintomas, hospitalização, alta hospitalar e gravidade da doença), *status* vacinal para COVID-19, sintomas persistentes pós-COVID-19, histórico médico e comorbidades atuais. Também foram registradas informações referentes ao estado hormonal das participantes do sexo feminino, incluindo fase do ciclo menstrual, menopausa e uso de dispositivo intrauterino (DIU), bem como os medicamentos de uso contínuo potencialmente capazes de influenciar a FC e a VFC.

A atividade física habitual foi medida pelo *International Physical Activity Questionnaire* — versão curta (IPAQ-SF) (35). As limitações funcionais após infecção por SARS-CoV-2 foram avaliadas pela escala *Post-COVID-19 Functional Status* (PCFS), em sua versão em português do Brasil — recentemente traduzida e relatada como ferramenta eficaz para esse propósito — conforme previamente descrito (36). Essas informações foram utilizadas para a caracterização clínica e funcional dos participantes.

2.5. TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO (TCPE)

Após a avaliação clínica inicial, a aptidão cardiorrespiratória foi mensurada por TCPE, com analisador metabólico respiração-a-respiração (Quark CPET; COSMED, Milão, Itália) e monitorização contínua por ECG de 12 derivações (Quark T12x; COSMED) (11).

O TCPE foi realizado em cicloergômetro (Corival, Lode, Groningen, Holanda) em ambiente climatizado. Os testes foram limitados por sintomas e seguiram protocolo incremental em rampa individualizado: a taxa linear de incremento de carga foi ajustada a partir da avaliação clínica inicial para obter duração limitada por fadiga de ~8–12 minutos,

conforme recomendações internacionais (37,38). O sistema foi calibrado segundo as recomendações do fabricante para garantir medidas confiáveis.

As seguintes variáveis foram analisadas: frequência cardíaca de pico (FC, $\text{bat} \cdot \text{min}^{-1}$), consumo de oxigênio de pico relativo ($\dot{V}\text{O}_2$ pico, $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), inclinação $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$, inclinação da eficiência de captação de oxigênio (OUES) e pulso de oxigênio de pico ($\text{ml} \cdot \text{bat}^{-1}$). O $\dot{V}\text{O}_2$ pico foi definido como a maior média móvel de 30 s obtida no último minuto do exercício. FC de pico e pulso de oxigênio de pico foram os valores máximos no final do exercício. A OUES foi calculada usando todos os pontos de esforço (11). Equações de referência brasileiras foram usadas para estimar os valores previstos de VO_2 pico e OUES (39,40), e a frequência cardíaca máxima (FC_{máx}) foi estimada pela fórmula de Tanaka (41).

2.6. AVALIAÇÃO DO METABORREFLEXO MUSCULAR

Para a avaliação do MRM, os participantes foram previamente orientados a não realizar atividade física vigorosa nas 48 horas anteriores, não ingerir álcool ou cafeína por pelo menos 12 horas e realizar apenas uma refeição leve até duas horas antes do protocolo (25,42).

Ao chegarem ao laboratório, os participantes foram familiarizados com os equipamentos e os procedimentos experimentais. Em seguida, procedeu-se à preparação da pele (higienização e, quando necessário, tricotomia localizada), garantindo áreas livres de pelos, suor e oleosidade para garantir adequada fixação dos sensores.

Os participantes foram posicionados em semi-recumbência ($\sim 45^\circ$), com o membro superior dominante apoiado ao nível do coração e o antebraço em leve supinação. A monitorização fisiológica foi realizada por eletrocardiográfico (ECG) em sistema de cinco derivações, cinta respiratória (ADInstruments, Dunedin, Nova Zelândia) para monitoramento das variações do diâmetro torácico associadas à respiração e para a oclusão circulatória pós-exercício, um manguito pneumático (ADInstruments, Dunedin, Nova Zelândia) foi posicionado no braço dominante, utilizado para a realização do exercício isométrico.

A determinação da CVM de preensão manual foi realizada por três a cinco contrações voluntárias isométricas máximas, com intervalos de um minuto entre tentativas. O maior valor obtido foi adotado como referência para determinação da intensidade do exercício. A força de preensão foi registrada pelo transdutor de força de preensão manual (ADInstruments, Dunedin, NZ) conectado a um computador, com

feedback visual em tempo real fornecido pelo software LabChart (ADInstruments, Dunedin, NZ) exibido em painel à frente dos participantes.

Em seguida, realizou-se familiarização com o HG isométrico a 30% da CVM, garantindo a execução adequada do esforço. Somente após essas etapas iniciou-se a análise do MRM, conduzida conforme o protocolo temporal previamente descrito (repouso basal → HG a 30% da CVM concomitante à oclusão → OCPE → recuperação), com monitorização contínua e registro sincronizado de todas as variáveis.

Após a preparação e familiarização, os participantes permaneceram em repouso por 10 minutos para estabilização cardiovascular. Os últimos cinco minutos desse período foram utilizados para aquisição basal contínua das variáveis fisiológicas (Figura 1).

Em seguida, os participantes realizaram exercício isométrico de preensão manual HG a 30% da CVM durante dois minutos. Simultaneamente ao exercício, foi realizada oclusão circulatória do membro superior dominante por meio da insuflação rápida do manguito pneumático até pressão suprassistólica de 280 mmHg. Ao término do exercício, a oclusão circulatória foi mantida por mais dois minutos, caracterizando a fase de OCPE, com o objetivo de isolar o componente metabólico aferente do MRM.

Após a desinsuflação do manguito, os participantes permaneceram em recuperação passiva durante cinco minutos, mantendo-se o registro contínuo das variáveis fisiológicas a loço de todo protocolo experimental (36).

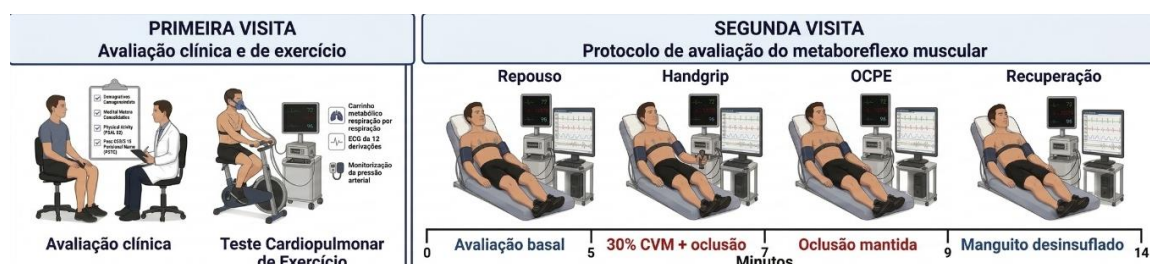


Figura 1. Esquema do protocolo experimental. Os participantes realizaram duas visitas ao laboratório. Na primeira visita, foram realizadas a avaliação clínica e o TCPE. Na segunda visita, a função do MRM foi avaliada na posição semissentada. Após um período basal de cinco minutos, os participantes realizaram exercício de *handgrip* durante dois minutos, a 30% da CVM. A oclusão circulatória foi iniciada simultaneamente ao início do exercício de *handgrip* e mantida por mais dois minutos após a interrupção do exercício (OCPE), seguida de um período de recuperação de cinco minutos após a desinsuflação do manguito. As variáveis cardiovasculares e respiratórias foram registradas continuamente durante todo o protocolo.

2.7. PROCESSAMENTO DOS SINAIS E ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

O período cardíaco (PC) foi obtido como o intervalo de tempo entre picos consecutivos da onda R do ECG, e o sinal respiratório (RESP) foi amostrado no início de

cada intervalo PC (43,44). Para análises de acoplamento autonômico e cardiorrespiratório, foram selecionadas sequências de 256 valores consecutivos de PC e RESP das partes mais estáveis dos períodos pré-oclusão e pós-oclusão (45,46). As sequências selecionadas foram inspecionadas visualmente para identificar artefatos, detecções erradas, batimentos perdidos e batimentos ectópicos. Quando necessário, batimentos ectópicos isolados foram corrigidos por interpolação linear usando os valores adjacentes não afetados (47,48).

2.7.1. *Análise Espectral (AR24)*

A análise da VFC no domínio da frequência foi realizada usando um modelo autoregressivo paramétrico univariado (49,50). Os coeficientes autoregressivos foram estimados usando um método tradicional de mínimos quadrados resolvido de forma recursiva, e a ordem do modelo foi otimizada de acordo com o critério de Akaike dentro da faixa de 8–14 (16,43).

Os componentes espectrais foram classificados de acordo com suas frequências centrais como componentes de frequência muito baixa (VLF, <0,04 Hz), baixa frequência (LF, 0,04–0,15 Hz) e alta frequência (HF, 0,15–0,40 Hz). Para a interpretação da modulação autonômica, o foco foi dado nos componentes LF e HF, com o LF refletindo influências simpáticas e parassimpáticas e o HF refletindo predominantemente influências vagais associadas à respiração (45). Os poderes espectrais LF e HF foram expressos em unidades absolutas e normalizadas, LF/HF também foi calculada (51).

2.7.2. *Análise Simbólica (SA)*

A análise simbólica univariada da VFC foi realizada usando quantização uniforme em seis níveis (0–5), substituindo cada valor original de FC por um símbolo correspondente ao seu nível de quantização (51,52). Em seguida, foram construídos padrões compostos por três símbolos consecutivos e classificados em quatro famílias de acordo com o número e a direção das variações: sem variação (0V), uma variação (1V), duas variações iguais (2LV) e duas variações diferentes (2UV) (51). A taxa de ocorrência de cada família de padrões foi expressa como uma porcentagem do número total de padrões.

O padrão 0V% tem sido associado predominantemente à modulação simpática, enquanto o padrão 2UV% tem sido associado principalmente à modulação

parassimpática; os padrões 1V% e 2LV% são considerados reflexo de influências autonômicas mistas (15,46).

A *entropia de Shannon* foi calculada a partir da distribuição de padrões formados por três símbolos consecutivos como uma medida da complexidade da variabilidade da pressão arterial. Valores mais altos de SE indicam uma distribuição de padrões mais uniforme e, portanto, maior complexidade, enquanto valores mais baixos refletem uma distribuição de padrões mais restrita (46,51). Para as análises de correlação, as mudanças na entropia de Shannon foram calculadas como os valores pós-oclusão menos os pré-oclusão (Δ entropia de Shannon = pós-oclusão – pré-oclusão).

2.7.3. Análise Espectral Cruzada (COEAR)

A relação entre PC e RESP foi avaliada usando a função de coerência ao quadrado [$K^2(f)$], que quantifica o grau de associação linear entre as oscilações de HP e RESP em função da frequência, com valores variando de 0 a 1. Um valor de 0 indica desacoplamento completo entre as oscilações de PC e RESP, enquanto um valor de 1 indica acoplamento linear perfeito entre os dois sinais (43,53). O espectro cruzado e os espectros de potência foram estimados usando um modelo autoregressivo bivariado, com coeficientes identificados por meio de uma abordagem tradicional de mínimos quadrados e ordem do modelo fixada em 10 (48).

2.7.4. Análise de Complexidade (EPY)

A complexidade da variabilidade da FC foi avaliada ainda mais usando a entropia condicional corrigida (ECC), que quantifica a quantidade de informação trazida por uma nova amostra de FC que não pode ser derivada de uma sequência de valores anteriores. O comprimento do padrão foi otimizado escolhendo o valor que minimizava a ECC, e a ECC mínima foi definida como o índice de complexidade (IC). O índice de complexidade normalizado (ICN) foi calculado dividindo o IC pela *entropia de Shannon*, fornecendo uma medida de complexidade adimensional. Valores mais altos de IC e ICN indicam maior complexidade e menor regularidade na dinâmica da FC (15,46,49).

2.8. CÁLCULO AMOSTRAL

O presente estudo constitui uma análise derivada de um projeto prospectivo mais amplo desenvolvido no LabFCE. O cálculo amostral do projeto matriz foi realizado com

base nas respostas hemodinâmicas durante a ativação do MRM, utilizando como referência os dados apresentados por Roseguini *et al.* (2007), em virtude da inexistência de estudos prévios avaliando o MRM em indivíduos com COVID longa (54).

Considerando uma diferença média de 87 ± 7 mmHg e 95 ± 9 mmHg para a pressão arterial média (PAM), com poder estatístico de 95% e nível de significância de 5%, foi estimado um tamanho de efeito (f) de 3,24. O cálculo realizado no software G*Power indicou a necessidade mínima de 18 participantes. Considerando possíveis perdas de seguimento e dados incompletos, foi acrescentado um percentual de 10%, resultando em uma amostra planejada de 20 participantes.

Para a presente análise foram incluídos todos os participantes elegíveis que completaram os procedimentos experimentais previstos no protocolo original, resultando em uma amostra final de 24 participantes. As análises da VFC foram realizadas em um subconjunto da amostra, após aplicação dos critérios de qualidade do sinal e seleção de trechos estacionários dos intervalos RR, resultando em um $n=17$, sendo nove participantes do grupo controle e oito participantes no grupo COVID longa.

2.9. ANÁLISE DE DADOS

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou frequências absolutas (%). As diferenças médias entre os grupos são relatadas com intervalos de confiança de 95% (ICs). A normalidade foi avaliada usando o teste Shapiro–Wilk. A transformação logaritmica (Log_{10}) foi aplicada às variáveis que não apresentaram distribuição normal, quando necessário.

Comparações entre grupos foram realizadas usando o teste t de *Student* para amostras independentes ou o teste U de *Mann–Whitney*, conforme apropriado, enquanto variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de *Fisher*. Os efeitos do grupo, fase experimental e a interação grupo $\times$ fase sobre as variáveis hemodinâmicas e da VFC durante a avaliação do MRM foram analisados usando ANOVA de medidas repetidas dois fatores. Análises exploratórias de correlação de *Pearson* foram usadas para examinar associações entre índices autonômicos e de ACR e variáveis selecionadas derivadas do TCPE.

ANCOVA foi realizada para ajustar possíveis fatores de confusão, incluindo idade, sexo, IMC e comorbidades. Os tamanhos de efeito foram expressos como η^2p , d de *Cohen* ou r , conforme apropriado.

A significância estatística foi definida em $P < 0,05$. Todas as análises foram realizadas usando o IBM SPSS *Statistics* versão 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) e *GraphPad Prism* versão 7.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). Gráficos *Raincloud* foram gerados usando o JASP versão 0.16.2 (Equipe JASP, Amsterdã, Países Baixos) para visualização dos dados de VFC e ACR (0,15–0,40 Hz), que engloba oscilações relacionadas à respiração, amostrando-se $K^2(f)$ na frequência respiratória (43,50).

3. RESULTADOS

3.1. Caracterização da Amostra

Entre os 24 participantes inicialmente avaliados, três não seguiram para a amostra final. Dois indivíduos com histórico de COVID-19 moderada ou grave não atenderam aos critérios para COVID Longa, pois não apresentavam sintomas persistentes nem limitações funcionais. Um participante do grupo controle foi retirado após uma resposta exagerada da pressão arterial durante o TCPE e encaminhado para avaliação cardiológica.

A amostra final consistiu em 21 participantes (11 do grupo controle e 10 do grupo COVID Longa). Todos os participantes do grupo controle tiveram histórico de infecção pelo SARS-CoV-2; dois relataram infecção assintomática e nove tiveram COVID-19 leve, e nenhum atendeu aos critérios para COVID Longa. No grupo COVID Longa, a gravidade da COVID-19 aguda, foi moderada em dois participantes, grave em sete e crítica em um.

As características demográficas, antropométricas, clínicas e funcionais estão resumidas na Tabela 1. Comparados aos controles, os participantes com COVID Longa apresentaram maior peso corporal ($p = 0,02$) e IMC ($p < 0,001$), além de uma maior prevalência de obesidade ($p = 0,002$). Nenhuma diferença entre os grupos foi observada para as demais características demográficas, antropométricas ou clínicas (todos $p > 0,05$).

A atividade física semanal, expressa em MET-min/semana, foi significativamente menor no grupo COVID Longa em comparação ao grupo controle ($p = 0,02$), embora as classificações categóricas do IPAQ-SF não tenham diferido entre os grupos. O *status* funcional também estava mais comprometido nos participantes com COVID Longa, refletido por valores mais altos de PCFS ($p < 0,001$). A capacidade de exercício estava prejudicada no grupo COVID Longa, com reduções no $\dot{V}O_2$ de pico relativo (d de Cohen = 0,82; $p = 0,04$), $\dot{V}O_2$ de pico previsto (d de Cohen = 1,35; $p = 0,006$) e $\dot{V}O_2$ no primeiro

limiar ventilatório [VT_1 (d de Cohen = 0,93; $p = 0,04$)]. Os outros parâmetros do TCPE foram comparáveis entre os grupos (todos $p > 0,05$; Tabela 2).

Tabela 1. Caracterização demográfica, clínica e funcional dos participantes dos grupos controle e COVID longa.

Variável	Controle (n = 11)	COVID Longa (n = 10)	p valor
Características Demográficas			
Feminino, n (%)	7 (64)	5 (50)	0,52
Raça/etnia, n (%)			0,41
Parda	3 (27)	5 (50)	
Branca	7 (64)	3 (30)	
Preta	1 (9)	2 (20)	
Idade, anos	47 ± 10	49 ± 9	0,69
Peso (kg)	76,9 ± 11,6	96,1 ± 22,3	0,02
Altura (cm)	167,8 ± 10,2	170 ± 12,6	0,67
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 1,7	32,9 ± 4,5	<0,001
COVID tempo, meses	35 ± 12	40 ± 9	0,37
Comorbidades, n (%)			
Depressão	0 (0)	3 (30)	0,05
Diabetes mellitus	0 (0)	2 (20)	0,11
Dislipidemia	1 (9)	3 (30)	0,22
Hipertensão arterial	3 (27)	4 (40)	0,54
Obesidade	0 (0)	7 (70)	0,002
Avaliação Funcional			
Nível de Atividade Física – IPAQ-SF, n (%)			
Baixo	1 (9)	3 (30)	
Moderado	6 (55)	7 (70)	0,16
Alto	4 (36)	0	
METs (min/semana)	4352 ± 3833	1425 ± 776	0,02
Grau de Limitação Funcional – PCFS, n (%)			
0	10 (91)	2 (20)	
1	1 (9)	0	

Variável	Controle (n = 11)	COVID Longa (n = 10)	p valor
2	0	4 (40)	<0,001
3	0	4 (40)	
4	0	0	
M	0	0	

IMC: índice de massa corporal; os dados contínuos são apresentados como média $\pm$ desvio-padrão, e os dados categóricos como valores absolutos e relativos, n (%). As comparações foram realizadas pelo teste *t* de Student para variáveis contínuas e pelo teste exato de Fisher para variáveis categóricas. IPAQ-SF: Questionário Internacional de Atividade Física – versão curta; PCFS: Escala de Estado Funcional Pós-COVID-19 (*Post-COVID-19 Functional Status Scale*).

Tabela 2. Capacidade cardiorrespiratória avaliada por meio do TCPE nos grupos controle e COVID longa.

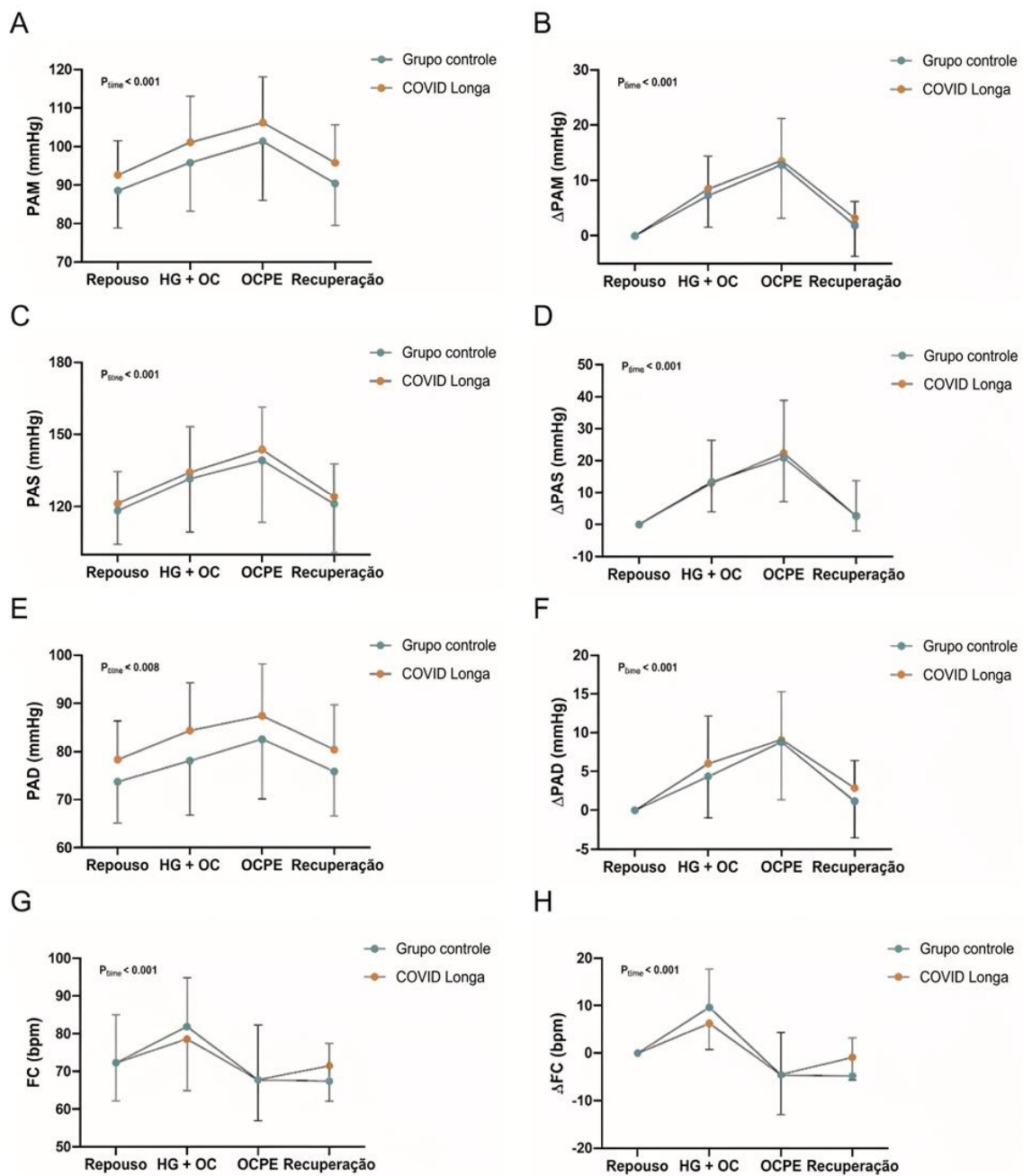
Variável	Controle (n=11)	COVID Longa (n=10)	Diferença Média (95% CI)	D Cohen	p valor
$\dot{V}E$ (L/min)	79,6 ($\pm$ 28,5)	83,6 ($\pm$ 31)	4 (-23,4, 31,4)	0,14	0,76
OUES	2113 ($\pm$ 608)	2096 ($\pm$ 620)	-18 (-581, 546)	0,03	0,94
OUES (% previsto)	87,5 ($\pm$ 21,5)	76,2 ($\pm$ 15,6)	-11,4 (-28,5, 5,7)	0,60	0,18
<i>Pico</i>					
$\dot{V}O_2$ (L/min)	1,9 ($\pm$ 0,64)	1,97 ($\pm$ 0,61)	0,06 (-0,51, 0,64)	0,10	0,82
$\dot{V}O_2$ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	24,3 ($\pm$ 6,5)	19,6 ($\pm$ 2,5)	-4 (-9, 0)	0,82	0,04
$\dot{V}O_2$ (% previsto)	77 ($\pm$ 14,2)	61,1 ($\pm$ 8,3)	-15,9 (-26,6, -5,3)	1,35	0,006
FC (bpm)	153,36 ($\pm$ 19,61)	150,2 ($\pm$ 19,59)	-3,16 (-21,16, 14,83)	0,16	0,71
FC (% previsto)	90,5 ($\pm$ 8,6)	89,1 ($\pm$ 10,2)	-1,4 (-10,2, 7,3)	0,15	0,72
<i>Pulso de O₂</i>					
(mL/batimento ⁻¹)	12,5 ($\pm$ 4,2)	13,6 ($\pm$ 4,6)	1,1 (-3, 5,1)	0,24	0,59
<i>VT1</i>					
$\dot{V}O_2$ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	13,7 ($\pm$ 3,8)	11 ($\pm$ 1,4)	-2,7 (-5,3, 0)	0,93	0,04
$\dot{V}O_2$ (% previsto)	57,3 ($\pm$ 8,9)	55 ($\pm$ 5,9)	-2,3 (-9,5, 5)	0,30	0,53
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	26,7 ($\pm$ 2)	26,3 ($\pm$ 3,2)	-0,4 (-2,9, 2,1)	0,16	0,72
<i>VT2</i>					
$\dot{V}O_2$ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	21,8 ($\pm$ 6,6)	16,9 ($\pm$ 2,5)	-4,9 (-9,6, -0,2)	0,96	0,05
$\dot{V}O_2$ (% previsto)	88,9 ($\pm$ 5,6)	84,1 ($\pm$ 6,6)	-4,8 (-10,5, 1)	0,79	0,11
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	33,3 ($\pm$ 3,5)	34 ($\pm$ 4)	0,7 (-2,7-4,2)	0,19	0,66

TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; FC: frequência cardíaca; OUES: inclinação da eficiência de captação de oxigênio (*oxygen uptake efficiency slope*); RER: razão de troca respiratória; WR: relação de trabalho (*work ratio*);

$\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; $\dot{V}E$: ventilação minuto; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; VT: limiar ventilatório. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste *t* de Student, e os tamanhos de efeito são apresentados como *d* de Cohen.

3.2. Respostas hemodinâmicas durante a avaliação do metaboreflexo muscular nos grupos controle e COVID longa.

As respostas hemodinâmicas durante a avaliação do MRM são mostradas na Figura 2. Foi observado um efeito principal significativo do tempo para todas as variáveis hemodinâmicas (todos $p < 0,001$), refletindo mudanças nas diferentes fases do protocolo em ambos os grupos, consistente com a ativação do MRM. Em contraste, não foram observados efeitos principais significativos do grupo ou interações grupo $\times$ tempo (todos $p > 0,05$), indicando padrões de resposta hemodinâmica semelhantes em participantes do grupo COVID Longa e grupo controle ao longo do protocolo.



3.3. Variabilidade da Frequência Cardíaca Durante a Ativação do Metaborreflexo

3.3.1. Análise Espectral (AR24)

Os resultados da análise espectral da VFC estão apresentados na Tabela 3. Observou-se efeito significativo do momento para a Média RR ($p = 0,001$; $\eta^2p = 0,523$).

Não foram observados efeitos significativos de grupo ($p = 0,349$) ou da interação grupo $\times$ momento ($p = 0,553$) para essa variável.

As demais variáveis lineares e espectrais, incluindo Log_{10} Variância, Log_{10} VLF, Log_{10} LF absoluto, Log_{10} HF absoluto, LF em unidades normalizadas, HF em unidades normalizadas, LF *frequency*, HF *frequency* e razão LF/HF, não apresentaram efeitos significativos de grupo, momento ou interação grupo $\times$ momento ($p > 0,05$).

Tabela 3. Variáveis da análise espectral da VFC (AR24) antes e após a oclusão circulatória nos grupos controle e COVID longa.

Variável	Controle pré (n=9)	Controle Pós (n=9)	COVID Longa pré (n=8)	COVID Longa Pós (n=8)	P Grupo	P tempo	P Interação	η^2p Grupo	η^2p Tempo	η^2p Interação
Média RR (ms)	866 $\pm$ 103	907 $\pm$ 124	825 $\pm$ 71	856 $\pm$ 80	0,35	0,001**	0,57	0,05	0,52	0,02
Log_{10} VLF (ms ²)†	2,668 $\pm$ 0,535	2,804 $\pm$ 0,470	2,355 $\pm$ 0,997	2,408 $\pm$ 1,088	0,22	0,71	0,87	0,09	0,009	0,002
Log_{10} LF abs (ms ²)†	2,016 $\pm$ 1,212	2,303 $\pm$ 1,033	1,944 $\pm$ 0,878	1,392 $\pm$ 1,195	0,31	0,56	0,07	0,06	0,02	0,19
Log_{10} HF abs (ms ²)†	2,311 $\pm$ 0,541	2,447 $\pm$ 0,720	2,011 $\pm$ 0,368	2,065 $\pm$ 0,429	0,19	0,22	0,59	0,11	0,09	0,02
LF nu (%)	47,4 $\pm$ 27,7	55,5 $\pm$ 17,2	49,9 $\pm$ 30,62	32,90 $\pm$ 28,87	0,365	0,603	0,20	0,093	0,06	0,10
HF nu (%)	50,16 $\pm$ 25,46	42,30 $\pm$ 18,40	46,0 $\pm$ 28,50	62,30 $\pm$ 29,43	0,467	0,622	0,21	0,100	0,05	0,01
LF freq (Hz)	614 $\pm$ 741	922 $\pm$ 1125	222 $\pm$ 273	159 $\pm$ 255	0,084	0,407	0,25	0,257	0,08	0,08
HF freq (Hz)	614 $\pm$ 741	922 $\pm$ 1125	131 $\pm$ 77	178 $\pm$ 188	0,73	0,49	0,96	0,007	0,03	0,000
LF/HF	0,114 $\pm$ 0,060	0,106 $\pm$ 0,044	0,084 $\pm$ 0,043	0,082 $\pm$ 0,058	0,056	0,093	0,237	0,08	0,02	0,006

Dados apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. As variáveis precedidas por Log_{10} foram transformadas em logaritmo de base 10 para atender aos pressupostos de normalidade. Os valores de p referem-se aos efeitos de momento, grupo e interação grupo $\times$ momento obtidos por ANOVA mista para medidas repetidas. η^2p = eta quadrado parcial referente ao respectivo efeito (momento, grupo ou interação grupo $\times$ momento). VLF = componente de muito baixa frequência; LF = componente de baixa frequência; HF = componente de alta frequência; LF nu = componente de baixa frequência em unidades normalizadas; HF nu = componente de alta frequência em unidades normalizadas; LF/HF = razão entre os componentes de baixa e alta frequência; Hz = hertz; ms = milissegundos; ms² = milissegundos ao quadrado. Pré = período anterior à oclusão circulatória; Pós = período posterior à oclusão circulatória. † Variável transformada em logaritmo de base 10. * $p < 0,05$.

3.3.2. Análise Simbólica (SA)

Os resultados da análise simbólica estão apresentados na Tabela 4. Nas amplitudes dos padrões simbólicos, foram observados efeitos significativos do momento para Amplitude 0V ($p = 0,032$; $\eta^2p = 0,257$) e Amplitude 1V ($p = 0,047$; $\eta^2p = 0,225$). Não foram observados efeitos significativos de grupo ou interação grupo $\times$ momento para essas variáveis ($p > 0,05$).

As amplitudes 2LV e 2UV não apresentaram efeito significativo do momento ($p = 0,055$ e $p = 0,058$, respectivamente), embora tenham apresentado magnitudes de efeito elevadas ($\eta^2p = 0,211$ e $\eta^2p = 0,207$, respectivamente).

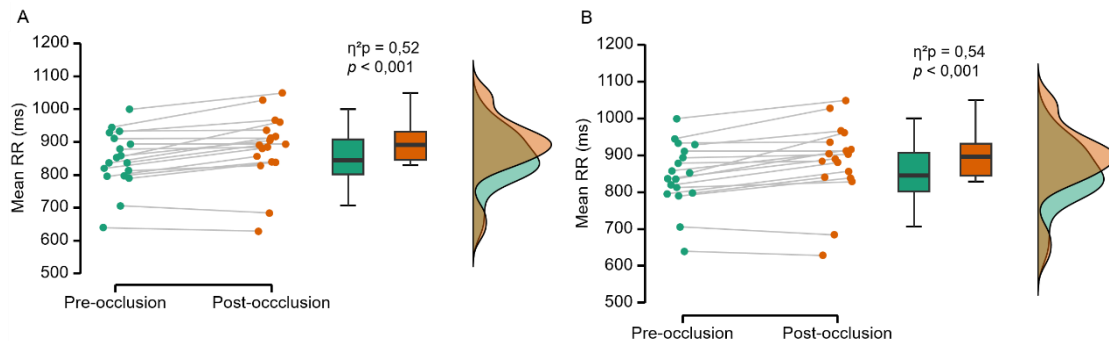


Figura 3. Variabilidade da frequência cardíaca durante a avaliação do MRM nos grupos COVID longa e controle. Gráficos raincloud dos intervalos RR médios obtidos por (A) análise espectral autorregressiva (AR24) e (B) análise simbólica (SA) antes e após a oclusão circulatoria. Os gráficos apresentam os valores individuais dos participantes conectados por linhas pareadas. As caixas representam a mediana e o intervalo interquartil, enquanto as distribuições em violino (split-half) ilustram a distribuição dos dados.

Tabela 4. Índices da análise simbólica da VFC (SA) antes e após a oclusão circulatoria nos grupos controle e COVID longa.

Variável	Controle pré (n=9)	Controle Pós (n=9)	COVID Longa pré (n=8)	COVID Longa Pós (n=8)	P Grupo	P tempo	P Interação	η^2p Grupo	η^2p Tempo	η^2p Interação
Variância (ms)	2000 ± 2000	3000 ± 2000	1000 ± 0,00	1000 ± 1000	0,100	0,14	0,53	0,08	0,12	0,04
Shannon Entropy	3,362 ± 0,44	3,234 ± 0,45	3,561 ± 0,368	3,537 ± 0,360	0,13	0,34	0,49	0,02	0,03	0,13
Forbidden Pattern (%)	75,56 ± 6,98	76,34 ± 5,44	73,90 ± 5,20	73,73 ± 6,24	0,76	0,84	0,39	0,006	0,003	0,05
0V (%)	26,8 ± 14,4	32,0 ± 16,1	25,9 ± 14,1	26,8 ± 11,7	0,6	0,22	0,78	0,401	0,09	0,005
1V (%)	45,10 ± 8,80	40,00 ± 5,70	46,70 ± 5,90	47,20 ± 3,80	0,10	0,18	0,13	0,17	0,12	0,12
2LV (%)	7,70 ± 3,70	9,00 ± 6,40	10,40 ± 7,20	8,70 ± 5,70	0,62	0,92	0,29	0,01	0,002	0,004
2UV (%)	20,59 ± 14,70	19,00 ± 14,00	17,02 ± 6,30	17,34 ± 6,03	0,63	0,68	0,56	0,01	0,003	0,02
Amplitude 0V	16,2 ± 8,0	20,9 ± 11,4	11,7 ± 2,4	13,0 ± 6,0	0,20	0,032*	0,01	0,10	0,26	0,16
Amplitude 1V	40,9 ± 22,8	49,3 ± 28,6	25,7 ± 6,9	28,5 ± 12,1	0,30	0,047*	0,07	0,07	0,22	0,19
Amplitude 2LV	72,7 ± 42,0	97,5 ± 59,3	52,6 ± 14,9	54,7 ± 22,9	0,10	0,06	0,10	0,16	0,21	0,16
Amplitude 2UV	41,0 ± 29,2	54,4 ± 39,5	26,1 ± 10,1	31,1 ± 15,7	0,37	0,06	0,14	0,05	0,21	0,13

Dados apresentados como média ± desvio-padrão. As variáveis precedidas por Log_{10} foram transformadas em logaritmo de base 10 para atender aos pressupostos de normalidade. Os valores de p referem-se aos efeitos de momento, grupo e interação grupo × momento obtidos por ANOVA mista para medidas repetidas. η^2p = eta quadrado parcial referente ao respectivo efeito (momento, grupo ou interação grupo × momento). Shannon Entropy = entropia de Shannon; Forbidden Patterns = padrões proibidos; 0V = padrão sem variação; 1V = padrão com uma variação; 2LV = padrão com duas variações semelhantes; 2UV = padrão com duas variações diferentes; ms = milissegundos; ms^2 = milissegundos ao quadrado. Pré = período anterior à oclusão circulatoria; Pós = período posterior à oclusão circulatoria. † Variável transformada em logaritmo de base 10. * $p < 0,05$.

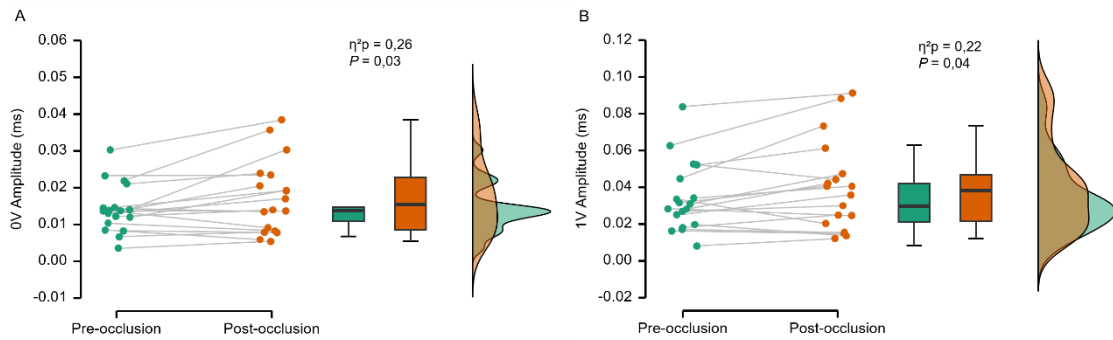


Figura 4. Análise simbólica da VFC durante a avaliação do MRM em grupos COVID longa e controle. (A) Gráfico raincloud do padrão 0V; e (B) gráfico raincloud do padrão 1V antes e após a oclusão circulatoria. Os valores individuais dos participantes são apresentados e conectados por linhas pareadas. As caixas representam a mediana e o intervalo interquartil, enquanto as distribuições em violino (split-half) ilustram a distribuição dos dados.

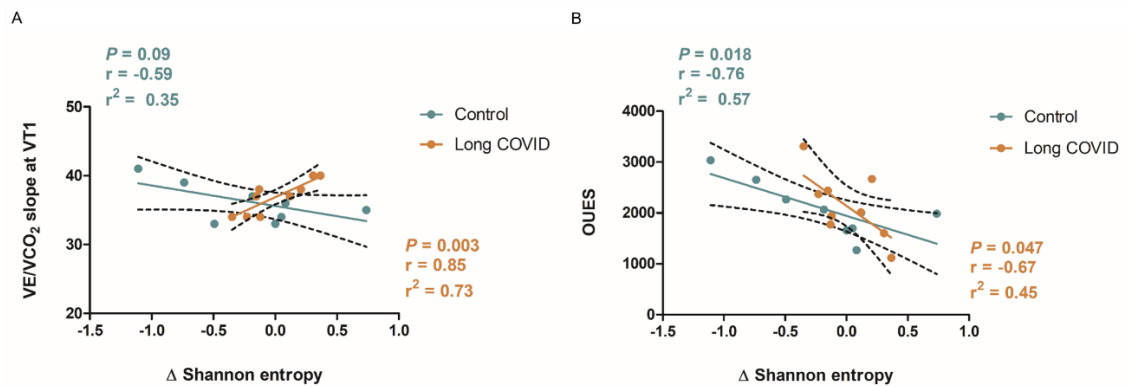


Figura 5. Associações entre as mudanças na entropia de Shannon e a capacidade de exercício nos grupos COVID longa e controle. (A) Correlação entre a variação da entropia de Shannon (Δ entropia de Shannon) e a eficiência ventilatória no primeiro limiar ventilatório (inclinação $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ no VT1). (B) Correlação entre Δ entropia de Shannon e a inclinação da eficiência de captação de oxigênio (OUES). Os grupos COVID longa e controle estão representados em laranja e verde, respectivamente. Cada ponto representa um participante. As linhas contínuas indicam regressão linear e as linhas tracejadas representam o intervalo de confiança de 95%. Os valores de r de Pearson, R^2 e p são apresentados nos painéis A–B.

3.3.3. Análise Espectral Cruzada (COEAR)

Os resultados da análise espectral cruzada apresentados na Tabela 5. Foram observadas diferença significativa entre os grupos para Log_{10} K²LF e Log_{10} Fase LF. O Log_{10} K²LF apresentou valor significativamente menor no grupo COVID longa em comparação ao grupo controle ($-0,723 \pm 0,222$ vs. $-0,345 \pm 0,141$; $p = 0,001$; $d = 1,984$).

Em contraste, Fase LF apresentou valores significativamente maiores no grupo COVID longa em comparação ao grupo controle ($0,613 \pm 0,267$ vs. $0,326 \pm 0,249$; $p = 0,033$; $d = 1,110$). Entretanto, esses parâmetros não foram utilizados para caracterizar o acoplamento cardiorrespiratório, cuja avaliação foi baseada na coerência ao quadrado na banda de alta frequência (K²HF), correspondente à faixa de frequência da respiração.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para as demais variáveis da análise espectral cruzada, incluindo Mean Cause, Log_{10} Var Cause, Mean

Effect, Log_{10} Var Effect, LF frequency, Log_{10} SBR LF, HF frequency, K^2HF , HF Phase e Log_{10} SBR HF ($p > 0,05$).

Tabela 5. Parâmetros de análise espectral cruzada (COEAR) nos grupos controle e COVID longa.

Variável	Controle (n=9)	COVID (n=8)	P Grupo	Diferença média (IC95%)	Teste	P valor	Efeito
Media Cause (ms)	11,46 ± 7,66	11,62 ± 6,58	0,514	-0,16 (-7,27 a 6,95)	t-test	0,962	d=0,023
Log_{10} Var Cause†	-0,263 ± 0,449	-0,418 ± 1,862	0,244	0,155 (-1,281 a 1,590)	t-test	0,822	d=0,108
Media Effect (ms)	825,36 ± 71,41	857,67 ± 97,29	0,618	-32,31 (-119,72 a 55,09)	t-test	0,445	d=0,372
Var Effect (ms ²)	893,56 ± 401,47	1504,95 ± 1092,10	0,756	-611,39 (-1477,22 a 254,44)	t-test	0,154	d=0,710
LFfreq (Hz)	0,094 ± 0,040	0,098 ± 0,041	0,374	-0,005 (-0,045 a 0,036)	t-test	0,811	d=0,115
Log_{10} K ² LF†	-0,345 ± 0,141	-0,723 ± 0,222	0,296	0,378 (0,186 a 0,570)	t-test	0,001*	d=1,984
Log_{10} FaseLF†	0,326 ± 0,249	0,613 ± 0,267	0,100	-0,287 (-0,551 a -0,023)	t-test	0,033*	d=1,110
Log_{10} SBR LF†	1,543 ± 0,377	1,682 ± 0,978	0,656	-0,139 (-0,918 a 0,640)	t-test	0,711	d=0,179
HFfreq (Hz)	0,324 ± 0,094	0,296 ± 0,068	0,202	-0,030 (-0,110 a 0,051)	t-test	0,487	d=0,368
K ² HF	0,78 ± 0,22	0,84 ± 0,11	0,296	0,106 (-0,086 a 0,298)	Welch t-test	0,496	d=-0,34
HFfase	-1,82 ± 0,77	-1,97 ± 0,44	0,100	—	Mann–Whitney	0,639	d=0,23
Log_{10} SBR HF†	1,179 ± 0,362	1,455 ± 1,055	0,365	-0,276 (-1,107 a 0,555)	t-test	0,492	d=0,334

Dados apresentados como média ± desvio-padrão para variáveis paramétricas e mediana (intervalo interquartil) para variáveis não paramétricas. As variáveis precedidas por Log_{10} foram transformadas em logaritmo de base 10 para atender aos pressupostos de normalidade. Media Cause = média da variável causal; Var Cause = variância da variável causal; Media Effect = média da variável efeito; Var Effect = variância da variável efeito; LF = baixa frequência; HF = alta frequência; K² = coerência quadrática; Fase = atraso temporal entre os sinais; SBR = relação sinal-fundo (*signal-to-background ratio*); Hz = hertz; ms = milissegundos; ms² = milissegundos ao quadrado. † Variável transformada em logaritmo de base 10. * $p < 0,05$. Classificação do tamanho de efeito (d de Cohen): muito pequeno ($< 0,20$), pequeno (0,20–0,49), moderado (0,50–0,79), grande (0,80–1,19) e muito grande ($\geq 1,20$).

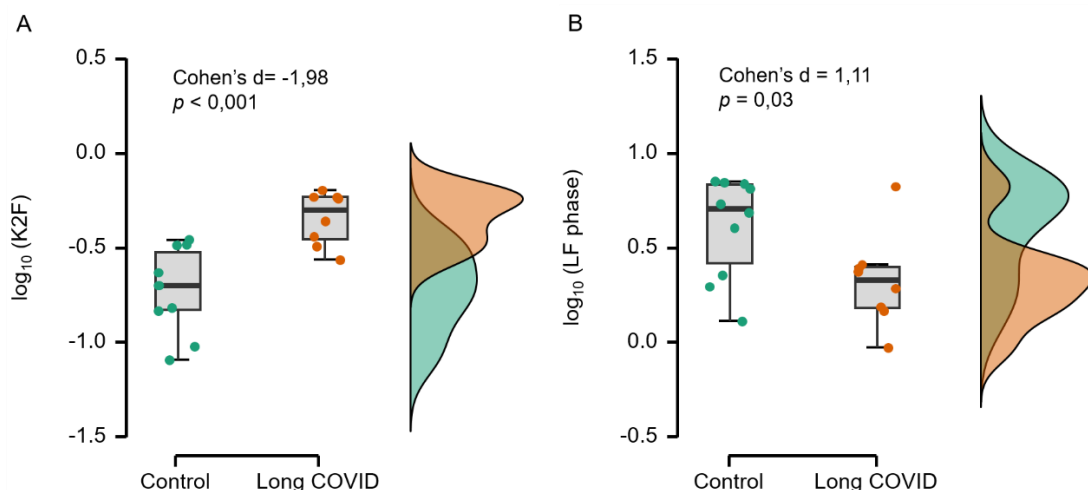


Figura 6. Acoplamento cardiorrespiratório durante a avaliação do MRM em grupos COVID longa e controle. (A) Gráfico raincloud da coerência de baixa frequência ao quadrado transformada em $\log_{10}$ ($\log_{10} \text{K}^2\text{LF}$); e (B) gráfico raincloud da coerência de alta frequência ao quadrado transformada em $\log_{10}$ ($\log_{10} \text{K}^2\text{HF}$), obtidas pela COEAR. Os gráficos apresentam os valores individuais dos participantes, boxplots representando a mediana e o intervalo interquartil, e distribuições em violino (split-half) ilustrando a distribuição dos dados.

3.3.4. Análise de Complexidade (EPY)

Não foram observados efeitos significativos de grupo, momento ou interação grupo $\times$ momento para *Normalized Complexity Index* e para o *Complexity Index* ($p > 0,05$).

A variável *Embedding Dimension* permaneceu constante em todos os participantes e momentos avaliados, impossibilitando a realização de análises inferenciais.

Tabela 6. Índices de complexidade (EPY) antes e após a oclusão circulatória nos grupos controle e COVID longa.

Variável	Controle pré (n=9)	Controle Pós (n=9)	COVID Longa pré (n=8)	COVID Longa Pós (n=8)	P Grupo	P tempo	P Interação	η^2p Grupo	η^2p Tempo	η^2p Interação
Normalized Complexity Index	0.482 $\pm$ 0.028	0.481 $\pm$ 0.043	0.483 $\pm$ 0.024	1.089 $\pm$ 0.074	0.992	0.861	0.996	0,023	0,049	0,034
Complexity Index	1.091 $\pm$ 0.062	1.066 $\pm$ 0.094	1.108 $\pm$ 0.054	1.089 $\pm$ 0.074	0.516	0.272	0.866	0,007	0,125	0,018
Embedding Dimension	2	2	2	2	—	—	—	—	—	—

Dados apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. Os valores de p referem-se aos efeitos de momento, grupo e interação grupo $\times$ momento obtidos por ANOVA mista para medidas repetidas. η^2p = eta quadrado parcial referente ao respectivo efeito. Normalized Complexity Index = índice de complexidade normalizado; Complexity Index = índice de complexidade; Embedding Dimension = dimensão de incorporação utilizada na análise. A variável Embedding Dimension não apresentou variabilidade, impossibilitando a realização de análises inferenciais. Pré = período anterior à oclusão circulatória; Pós = período posterior à oclusão circulatória.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a capacidade cardiorrespiratória a modulação autonômica cardiovascular e o ACR durante a ativação do MRM em indivíduos com COVID longa e controles sem sintomas persistentes. Os principais achados foram: primeiro, os participantes com COVID longa apresentaram menor capacidade cardiorrespiratória, evidenciada por menores valores de $\dot{V}O_{2pico}$, percentual do $\dot{V}O_2$ pico previsto e $\dot{V}O_2$ no primeiro limiar ventilatório; segundo, os índices lineares, simbólicos e de complexidade da VFC não diferiram significativamente entre os grupos; terceiro, as respostas hemodinâmicas apresentaram padrões semelhantes entre os grupos durante o protocolo de ativação do MRM; quarto, a análise espectral cruzada identificou diferenças entre os grupos nos parâmetros avaliados na banda de baixa frequência, com menores valores de $\log_{10} K^2LF$ e maiores valores de $\log_{10}$ Fase LF no grupo COVID longa em comparação ao grupo controle. Entretanto, esses parâmetros não foram utilizados para

caracterizar o ACR. Para essa finalidade, foi considerada a coerência ao quadrado na banda de alta frequência (K²HF), correspondente à faixa de frequência da respiração, que não apresentou diferenças significativas entre os grupos. Em conjunto, os achados indicam que, apesar da menor capacidade cardiorrespiratória observada nos indivíduos com COVID longa, não foram identificadas diferenças expressivas na modulação autonômica cardíaca ou no ACR, avaliado pelo K²HF, nas condições experimentais analisadas.

4.1. Capacidade cardiorrespiratória reduzida

No presente estudo, os indivíduos com COVID longa apresentaram menor $\dot{V}O_2$ pico em comparação ao grupo controle, evidenciando redução objetiva da capacidade cardiorrespiratória avaliada pelo TCPE. Esse achado é compatível com a literatura recente sobre COVID longa, na qual o $\dot{V}O_2$ pico reduzido tem sido descrito como uma alteração frequente em pacientes com sintomas persistentes, especialmente fadiga, dispneia e intolerância ao exercício. Em revisão sistemática e metanálise, Durstenfeld et al. (30) observaram que adultos com COVID longa apresentavam $\dot{V}O_2$ pico significativamente menor do que indivíduos recuperados sem sintomas persistentes, reforçando que a intolerância ao esforço constitui uma manifestação funcional relevante da condição.

A redução do $\dot{V}O_2$ pico na COVID longa parece decorrer de mecanismos multifatoriais. Embora o descondicionamento físico possa contribuir para a limitação funcional, revisões e estudos com TCPE indicam que ele não explica isoladamente todos os casos (13). A baixa aptidão cardiorrespiratória na COVID longa pode envolver alterações pulmonares, cardiovasculares e periféricas, incluindo comprometimento da difusão pulmonar, incompetência cronotrópica, menor volume sistólico, alterações musculares, prejuízo da perfusão periférica e disfunção mitocondrial (10). De forma semelhante, Durstenfeld et al. apontaram que descondicionamento, respiração disfuncional, incompetência cronotrópica e redução da extração/utilização periférica de oxigênio podem contribuir para a menor capacidade ao exercício (55).

Os resultados deste estudo também se aproximam dos achados de Sørensen et al, que avaliaram pacientes com COVID longa por TCPE e identificaram redução do $\dot{V}O_2$ pico em parte dos participantes, além de alterações na relação $\dot{V}O_2$ /carga e na eficiência ventilatória, indicando que diferentes pacientes podem apresentar padrões distintos de limitação ao exercício. Essa heterogeneidade é relevante para interpretar os dados do presente trabalho, pois o menor $\dot{V}O_2$ pico observado no grupo COVID longa, ocorreu sem

diferença significativa na FCpico, sugerindo que a limitação funcional pode não estar restrita a uma incapacidade cronotrópica evidente, mas envolver alterações integradas entre sistemas cardiovascular, respiratório, autonômico e periférico (19).

Estudos com TCPE invasivo reforçam a possibilidade de limitação periférica na COVID longa. Singh et al. relataram redução da extração sistêmica de oxigênio em pacientes com sintomas persistentes após COVID-19, mesmo na ausência de alterações estruturais evidentes em exames cardiopulmonares convencionais. Esse padrão sugere que a menor oferta ou utilização periférica de O₂, possivelmente relacionada a alterações microvasculares, musculares ou mitocondriais, pode contribuir para a redução do $\dot{V}O_2$ pico. Assim, o achado de menor $\dot{V}O_2$ pico no presente estudo pode refletir não apenas perda de condicionamento, mas também prejuízo na integração entre transporte, extração e utilização periférica de oxigênio (56).

Por fim, a disfunção respiratória na COVID longa também pode contribuir para a redução do desempenho no TCPE, ainda que nem sempre se manifeste como limitação ventilatória clássica. A literatura descreve padrões como respiração disfuncional, hiperventilação, ineficiência ventilatória e alterações de difusão pulmonar, que podem aumentar a percepção de dispneia e reduzir a tolerância ao esforço mesmo quando os parâmetros ventilatórios máximos não estão gravemente comprometidos (13,19,57). Dessa forma, o menor $\dot{V}O_2$ pico observado no presente estudo deve ser interpretado como marcador de limitação funcional multifatorial, envolvendo condicionamento físico, limitação periférica, alterações cardiovasculares, disfunção respiratória e disautonomia.

4.2. VFC tradicional sem diferença marcante

No presente estudo, os índices tradicionais da VFC, incluindo os componentes espectrais LF e HF, não apresentaram diferenças significativas entre os indivíduos com COVID longa e o grupo controle. Esse resultado sugere que, durante a ativação do MRM, a modulação autonômica avaliada por métodos convencionais permaneceu semelhante entre os grupos. Entretanto, a ausência de diferenças estatisticamente significativas não deve ser interpretada como ausência de comprometimento autonômico, uma vez que alterações mais sutis da regulação cardiovascular podem não ser detectadas por essas medidas.

A literatura sobre VFC na COVID longa apresenta resultados heterogêneos. Enquanto alguns estudos demonstram redução da modulação vagal e alterações do equilíbrio autonômico, outros relatam respostas semelhantes às observadas em indivíduos

sem sintomas persistentes. Essas divergências podem estar relacionadas às características clínicas das amostras, ao tempo transcorrido após a infecção, à gravidade da doença aguda e aos diferentes métodos empregados para avaliação da função autonômica. Além disso, fatores como a gravidade da infecção aguda, o tempo decorrido desde a infecção e as diferenças metodológicas entre os estudos podem influenciar significativamente os resultados (57,58).

Outro aspecto importante é que os índices tradicionais de VFC podem ser insuficientes para captar alterações mais complexas da integração cardiovascular durante situações de estresse fisiológico. LF e HF refletem oscilações autonômicas em bandas específicas, mas não necessariamente descrevem a coordenação dinâmica entre sistemas cardiovasculares, respiratórios e reflexos durante desafios como exercício isométrico, OCPE e ativação do MRM. Por isso, abordagens complementares, como análise simbólica, medidas de complexidade e análise espectral cruzada, podem oferecer maior sensibilidade para detectar alterações sutis na regulação cardiovascular (34,59).

Outro aspecto relevante é que a VFC tradicional é influenciada por múltiplos fatores fisiológicos e metodológicos, como idade, sexo, frequência cardíaca média, padrão respiratório, nível de condicionamento físico, sono, estresse, inflamação, comorbidades e uso de medicamentos. Revisões metodológicas recentes reforçam que a interpretação da VFC deve considerar rigorosamente esses fatores, pois pequenas diferenças no controle respiratório, na frequência respiratória espontânea ou no estado clínico podem modificar principalmente os componentes HF e LF, dificultando comparações diretas entre grupos (59–61). Dessa forma, a ausência de diferença nos índices lineares do presente estudo pode refletir, em parte, a influência de variáveis não totalmente controladas, e não necessariamente preservação completa da modulação autonômica cardiovascular.

No presente estudo, entretanto, a ausência de diferenças não se restringiu aos índices espectrais. As análises simbólica e de complexidade também não demonstraram diferenças significativas entre os grupos. A manutenção de resultados semelhantes nos diferentes domínios de análise sugere que, durante o protocolo empregado, não foram identificadas alterações consistentes na dinâmica da modulação autonômica cardíaca em indivíduos com COVID longa. Esse resultado é importante porque reduz a possibilidade de que a ausência de diferenças tenha ocorrido exclusivamente em razão da utilização de uma única abordagem analítica.

Por outro lado, a ausência de diferenças nas medidas autonômicas avaliadas não permite excluir alterações mais sutis ou dependentes de outros tipos de estímulo fisiológico. A avaliação realizada neste estudo ocorreu em condições específicas, predominantemente estáveis e durante um desafio direcionado à ativação do MRM. Outros desafios autonômicos, como a mudança postural ativa ou o *tilt test*, impõem demandas distintas ao sistema cardiovascular e poderiam produzir respostas diferentes, potencialmente permitindo identificar alterações que não foram evidenciadas nas condições avaliadas neste estudo.

Dessa forma, os achados sugerem que a menor capacidade funcional observada na COVID longa não esteve acompanhada, nas condições investigadas, por alterações detectáveis na modulação autonômica cardíaca avaliada por métodos lineares, simbólicos e de complexidade. Em vez de indicar necessariamente uma preservação completa da função autonômica, esses resultados sugerem que a relação entre a limitação funcional e a regulação autonômica na COVID longa pode ser mais complexa e dependente do tipo de estímulo fisiológico empregado.

4.3. *Análise espectral cruzada e acoplamento cardiorrespiratório*

No presente estudo, a análise espectral cruzada identificou diferenças entre os grupos nos parâmetros avaliados na banda de baixa frequência, com menores valores de $\text{Log}_{10} K^2\text{LF}$ e maiores valores de Log_{10} Fase LF no grupo COVID longa em comparação ao grupo controle. Entretanto, esses parâmetros não foram utilizados para caracterizar diretamente o ACR. Para essa finalidade, foi considerada a coerência ao quadrado na banda de alta frequência ($K^2\text{HF}$), correspondente à faixa de frequência da respiração. O $K^2\text{HF}$ não apresentou diferença significativa entre os grupos, não sendo observadas evidências de alteração do ACR nas condições experimentais avaliadas.

A análise espectral cruzada permite investigar a relação entre diferentes sinais fisiológicos em função da frequência, fornecendo informações que não são obtidas a partir da análise isolada da variabilidade de um único sinal. No presente estudo, a relação entre as séries de intervalos RR e o sinal respiratório foi investigada por meio da coerência ao quadrado (K^2), que quantifica o grau de associação entre as oscilações dos dois sinais em determinada faixa de frequência. O índice varia de 0 a 1, sendo valores mais elevados indicativos de maior associação entre as oscilações analisadas (25,58).

Além da redução da coerência, o grupo COVID longa apresentou maior Log_{10} Fase LF. Diferentemente da coerência, a fase fornece informações sobre a relação

temporal entre as oscilações dos dois sinais. Assim, o aumento observado no presente estudo indica que a relação temporal entre as oscilações cardíacas e respiratórias na banda LF diferiu entre os grupos (59). Entretanto, esse achado deve ser interpretado com cautela, uma vez que a banda LF não corresponde especificamente à frequência respiratória e envolve diferentes mecanismos de regulação cardiovascular. Dessa forma, não é possível determinar, a partir desses resultados, a contribuição relativa dos componentes simpático e parassimpático ou atribuir essas diferenças especificamente a alterações do ACR.

A ativação do MRM envolve ajustes autonômicos e hemodinâmicos coordenados, incluindo a participação das aferências musculares metabossensíveis, do controle simpático e barorreflexo e das respostas cardiovasculares. Nesse contexto, os menores valores de K^2LF e os maiores valores de Fase LF observados no grupo COVID longa podem indicar diferenças na relação entre as oscilações dos sinais avaliados nessa faixa de frequência, sem que seja possível estabelecer, a partir desses parâmetros, um mecanismo autonômico específico (60).

A literatura tem demonstrado que indivíduos com COVID longa podem apresentar diferentes manifestações de disfunção autonômica, incluindo intolerância ortostática, taquicardia, menor VFC e respostas anormais a testes provocativos. Entretanto, essas alterações nem sempre são indicadas por medidas convencionais obtidas em repouso. Nesse contexto, os achados da análise espectral cruzada observados no presente estudo, particularmente as diferenças identificadas na banda LF, acrescentam informações sobre a relação entre os sinais fisiológicos que não foram evidenciadas pelos índices convencionais de VFC. No entanto, considerando que o K^2LF não foi utilizado como parâmetro para caracterização do ACR, esses resultados devem ser interpretados como achados complementares da análise espectral cruzada, sem que permitam estabelecer a presença de disfunção autonômica na COVID longa (61).

Embora os mecanismos fisiopatológicos subjacentes não possam ser determinados pelo presente delineamento, as diferenças observadas nos parâmetros de coerência e fase na banda LF sugerem alterações na relação entre as oscilações dos sinais avaliados durante a ativação do MRM. Esses achados reforçam a relevância de abordagens integrativas para a investigação da COVID longa e sugerem que medidas derivadas da análise espectral cruzada podem fornecer informações complementares às obtidas pelos índices tradicionais da VFC. Entretanto, como o K^2HF , utilizado para caracterizar o ACR na faixa correspondente à respiração, não diferiu entre os grupos, os

resultados não sustentam a presença de alteração do ACR nas condições experimentais avaliadas.

4.4. Relações entre complexidade autonômica e respostas cardiorrespiratórias

A correlação positiva entre Δ entropia de Shannon e PetCO₂ no VT₁ sugere que mudanças maiores na complexidade autonômica cardíaca relacionadas ao metaborreflexo podem estar associadas à regulação de CO₂ durante exercícios submáximos em pessoas com COVID Longa. Como o PetCO₂ reflete a interação entre produção de CO₂, ventilação alveolar e perfusão pulmonar (62), essa associação pode indicar que a resposta autonômica dinâmica à ativação do MRM está relacionada aos ajustes cardiorrespiratórios que acompanham o exercício (63,64). Além disso, a ativação moderada a intensa do metaborreflexo tem mostrado reduzir a pressão do CO₂ no final da expiração e arterial, o que é consistente com uma resposta hiperventilatória à estimulação de aferentes musculares sensíveis ao metabolismo. Também foram relatadas alterações no controle ventilatório e na regulação de CO₂ durante o exercício em indivíduos com sintomas persistentes após a COVID-19 (56,65).

Foi observada uma associação complementar entre a variação da *entropia de Shannon* (Δ Shannon) e a eficiência de captação de oxigênio tanto em participantes com COVID Longa quanto no grupo controle. O OUES reflete como a captação de oxigênio aumenta em relação à ventilação durante o exercício incremental e é considerado um índice submáximo da reserva funcional cardiorrespiratória (11). A correlação inversa sugere que mudanças no complexo autonômico cardíaco relacionadas ao metaborreflexo podem estar ligadas a uma menor eficiência de captação de oxigênio durante o exercício. Reduções no OUES também foram relatadas junto com anormalidades autonômicas em indivíduos com COVID Longa (66). No entanto, essa relação não parece ser uniforme entre os grupos com COVID Longa, já que incompetência cronotrópica e recuperação anormal da FC não foram associadas de forma independente ao $\dot{V}O_2$ pico em um estudo recente (67). Essas observações, em conjunto, sugerem que alterações no complexo autonômico cardíaco relacionadas ao metaborreflexo podem ter relevância funcional na resposta cardiorrespiratória integrada ao exercício.

4.5. Implicações clínicas

Os achados do presente estudo sugerem que a avaliação integrada da capacidade funcional e do acoplamento cardiorrespiratório pode contribuir para identificar fenótipos

de disfunção autonômica em indivíduos com COVID longa e intolerância ao exercício.

No presente estudo, os indivíduos com COVID longa apresentaram capacidade cardiorrespiratória, evidenciada por menores valores de $\dot{V}O_2$ pico, redução do K^2LF e maior fase LF durante a ativação do MRM. Esses achados sugerem que a limitação funcional pode envolver não apenas descondicionalismo, mas também alterações na integração cardiovascular/autonômica durante estresse fisiológico. Essa interpretação é coerente com estudos recentes que descrevem a COVID longa como uma condição heterogênea, com diferentes mecanismos de intolerância ao exercício, incluindo alterações autonômicas, cardiovasculares, respiratórias, musculares e metabólicas (13,68).

Do ponto de vista clínico, esse tipo de achado pode auxiliar na estratificação de pacientes que apresentam sintomas persistentes, como fadiga, dispneia, taquicardia, tontura e intolerância ao esforço, especialmente quando exames convencionais em repouso não explicam completamente o quadro funcional. A identificação de alterações durante testes provocativos ou desafios fisiológicos pode ser útil para direcionar avaliações complementares e individualizar estratégias de acompanhamento, evitando abordagens homogêneas para pacientes com perfis clínicos distintos (68,69).

As implicações para a reabilitação devem ser analisadas com cautela, sobretudo pela presença potencial de mal-estar pós-esforço, também descrito como *post-exertional malaise* (PEM) ou *post-exertional symptom exacerbation* (PESE). O PEM é caracterizado pela piora de sintomas após esforço físico, cognitivo ou emocional, podendo ocorrer horas ou dias após a atividade e levar a redução funcional prolongada. Em estudo clínico com pacientes não hospitalizados com COVID longa e PEM, Tryfonos et al. observaram piora de fadiga e alterações fisiológicas após exercício, reforçando que a resposta ao esforço pode ser desproporcional em subgrupos dessa população (69) .

Nesse sentido, recomendações recentes propõem que a prescrição de exercício em COVID longa seja diferenciada conforme a ausência, presença leve/moderada ou presença severa de PEM. Gloeckl et al (24). sugerem que pacientes sem PEM podem se beneficiar de programas progressivos de treinamento aeróbico e resistido, enquanto aqueles com PEM leve ou moderado necessitam de progressão mais lenta, monitoramento rigoroso de sintomas, controle de intensidade e estratégias de *pacing*. Já em casos de PEM severo, a prioridade deve ser estabilização clínica, manejo de energia e atividades de baixa demanda, evitando progressão baseada apenas em aumento sistemático de carga (69).

Assim, os resultados do presente estudo não indicam uma recomendação única de treinamento para todos os pacientes com COVID longa, mas reforçam a necessidade de avaliação funcional e autonômica individualizada. Em indivíduos com intolerância ao exercício e possível disfunção autonômica, a reabilitação deve considerar sinais de intolerância ortostática, recuperação cardiovascular lenta, resposta exacerbada ao esforço e presença de PEM. Programas sintoma-guiados, como os investigados por Barz et al, podem representar alternativa mais segura para determinados pacientes, desde que acompanhados por monitoramento clínico, ajuste de intensidade e respeito aos limites pós-esforço (70).

Portanto, a redução do K²LF observada neste estudo pode ter relevância clínica como marcador exploratório de um possível fenótipo de alteração autonômica integrada em pacientes com COVID longa e baixa tolerância ao exercício. Contudo, esse achado deve ser interpretado como sugestivo e não como evidência causal. Sua principal contribuição clínica está em reforçar que a avaliação da COVID longa deve ir além de medidas tradicionais em repouso e que a reabilitação precisa ser personalizada, especialmente diante do risco de PEM e da heterogeneidade dos mecanismos envolvidos na intolerância ao exercício.

4.5. Limitações do Estudo

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, os grupos apresentaram diferenças em características antropométricas, particularmente massa corporal e IMC. Considerando que obesidade e excesso de peso estão associados a alterações autonômicas, inflamatórias e cardiovasculares independentemente da infecção por SARS-CoV-2, esses fatores podem ter atuado como potenciais fatores de confundimento. Embora tenha sido realizada uma análise de covariância (ANCOVA) considerando o IMC como covariável, essa análise deve ser interpretada como complementar e exploratória, em razão do reduzido tamanho amostral.

Adicionalmente, a heterogeneidade clínica dos participantes representa uma limitação importante. O grupo COVID longa incluiu indivíduos com diferentes graus de gravidade da fase aguda da doença, distintos perfis de sintomas persistentes e presença variável de comorbidades, enquanto o grupo controle incluiu indivíduos sem histórico conhecido de COVID-19 e participantes com infecção prévia assintomática ou leve, o que pode ter introduzido variabilidade adicional às análises.

Adicionalmente, não se pode excluir completamente uma possível influência residual do uso de medicamentos sobre as respostas cardiovasculares e autonômicas não pode ser completamente descartada, uma vez que diferentes classes farmacológicas podem interferir na frequência cardíaca, pressão arterial e variabilidade cardiovascular.

Por fim, o delineamento observacional do tipo caso-controle não permite estabelecer relações causais entre a COVID longa, a redução da capacidade funcional e as alterações fisiológicas observadas, restringindo as conclusões a associações entre as variáveis avaliadas. Além disso, a ausência de acompanhamento longitudinal impede determinar a estabilidade temporal das alterações identificadas e sua evolução ao longo do tempo ou após intervenções de reabilitação.

Dessa forma, estudos futuros, com amostras maiores e mais representativas, avaliação de diferentes mecanismos envolvidos na intolerância ao exercício e acompanhamento longitudinal, são necessários para confirmar os achados do presente estudo e aprofundar a compreensão das respostas cardiovasculares e cardiorrespiratórias na COVID longa. Estudos que incorporem diferentes desafios autonômicos e avaliações complementares da integração cardiovascular poderão contribuir para identificar alterações que não tenham sido detectadas nas condições experimentais avaliadas neste estudo.

5. CONCLUSÃO

Indivíduos com COVID longa apresentaram menor capacidade funcional em comparação ao grupo controle, evidenciada por menores valores de $\dot{V}O_2$ pico e de outros indicadores de capacidade cardiorrespiratória. Em contraste, as respostas hemodinâmicas e os índices lineares, simbólicos e de complexidade da variabilidade da VFC não diferiram significativamente entre os grupos durante a ativação do MRM. Embora tenham sido observadas diferenças nos parâmetros de coerência e fase na banda de baixa frequência, esses parâmetros não foram utilizados para caracterizar o ACR. Em conjunto, os achados indicam que a COVID longa esteve associada à menor capacidade funcional, sem diferenças detectáveis nas respostas hemodinâmicas, na modulação autonômica cardíaca convencional ou no ACR nas condições experimentais avaliadas. Estudos futuros, com amostras maiores, delineamento longitudinal e diferentes desafios autonômicos, são necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos na intolerância ao exercício e na regulação cardiovascular na COVID longa.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-146. doi:10.1038/s41579-022-00846-2.
2. Cai M, Xie Y, Topol EJ, Al-Aly Z. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nat Med.* 2024;30(6):1564-1573. doi:10.1038/s41591-024-02987-8.
3. Chuang HJ, Lin CW, Hsiao MY, Wang TG, Liang HW. Long COVID and rehabilitation. *J Formos Med Assoc.* 2024;123(Suppl 1):S61-S69. doi:10.1016/j.jfma.2023.03.022.
4. Bayarri-Olmos R, Bain W, Iwasaki A. The role of complement in long COVID pathogenesis. *JCI Insight.* 2025;10(16):e194314. doi:10.1172/jci.insight.194314.
5. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, Straus SE, Eisenhofer G. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med.* 2002;137(9):753-63. doi:10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00011.
6. Feigofsky S, Fedorowski A. Defining cardiac dysautonomia-different types, overlap syndromes; case-based presentations. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(1):58-65. doi:10.4022/jafib.2403.
7. Eshak N, Abdelnabi M, Ball S, Elgwairi E, Creed K, [demais autores]. Dysautonomia: an overlooked neurological manifestation in a critically ill COVID-19 patient. *Am J Med Sci.* 2020;360(4):427-9. doi:10.1016/j.amjms.2020.07.022.
8. Chung TH, Azar A. Autonomic nerve involvement in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 syndrome (PASC). *J Clin Med.* 2023; 12:73. doi:10.3390/jcm12010073.
9. Stute NL, Szeghy RE, Stickford JL, Province VP, Augenreich MA, Ratchford SM, et al. Longitudinal observations of sympathetic neural activity and hemodynamics during 6 months recovery from SARS-CoV-2 infection. *Physiol Rep.* 2022;10:e15423. doi:10.14814/phy2.15423.
10. Milani JGPO, Milani M, D'Ascenzi F, Braga F, da Silveira AD, Cipriano GFB, et al. Cardiorespiratory exercise intensity prescription in cardiovascular rehabilitation: do updated guideline recommendations reflect real individual effort responses? *Eur J Prev Cardiol.* 2026; 00:1-9. doi:10.1093/eurjpc/zwag311.
11. Milani M, Milani JGPO, Cipriano GFB, Cahalin LP, Stein R, Cipriano G. Cardiopulmonary exercise testing in post-COVID-19 patients: where does exercise intolerance come from? *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(2):e20220150. doi:10.36660/abc.20220150.
12. Frazão M, da Cruz Santos A, Silva PE, de Assis Pereira Cacau L, Petrucci TR, Assis M, et al. Impaired neuromuscular efficiency and symptom-limited aerobic exercise capacity 4 weeks after recovery from COVID-19 appear to be associated with disease severity at onset. *Phys Ther.* 2023;103(2):pzac167. doi:10.1093/ptj/pzac167.
13. Schwendinger F, Knaier R, Radtke T, Schmidt-Trucksäss A. Response to comment on: "Low cardiorespiratory fitness post-COVID-19: a narrative review". *Sports Med.* 2023; 53:1473-7. doi:10.1007/s40279-023-01848-7.

14. Schwendinger F, Looser VN, Gerber M, Schmidt-Trucksäss A. Autonomic dysfunction and exercise intolerance in post-COVID-19 - an as yet underestimated organ system? *Int J Clin Health Psychol.* 2024;24(1):100429. doi:10.1016/j.ijchp.2023.100429.
15. Takahashi ACM, Porta A, Melo RC, Quitério RJ, da Silva E, Borghi-Silva A, et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern Emerg Med.* 2012;7(3):229-35. doi:10.1007/s11739-011-0512-z.
16. Martins de Abreu R, Porta A, Rehder-Santos P, Cairo B, Donisete da Silva C, De Favari Signini E, et al. Effects of inspiratory muscle-training intensity on cardiovascular control in amateur cyclists. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019;317:R891-902. doi:10.1152/ajpregu.00167.2019.
17. Alam M, Smirk FH. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol.* 1937;89(4):372-83. doi:10.1113/jphysiol.1937.sp003485.
18. Angius L, Crisafulli A. Exercise intolerance and fatigue in chronic heart failure: is there a role for group III/IV afferent feedback? *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(17):1862-72. doi:10.1177/2047487320906919.
19. Fisher JP, Adlan AM, Shantsila A, Secher JF, Sørensen H, Secher NH. Muscle metaboreflex and autonomic regulation of heart rate in humans. *J Physiol.* 2013;591(15):3777-88. doi:10.1113/jphysiol.2013.254722.
20. Hoffmeister AD, Lima KS, Cavalli NP, Callegaro CC. Inspiratory muscle metaboreflex increases blood pressure in eutrophic and obese individuals. *Fisioter Mov.* 2019;32:e003242. doi:10.1590/1980-5918.0032.AO42.
21. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
22. Marongiu E, Olla S, Magnani S, Palazzolo G, Sanna I, Tocco F, et al. Metaboreflex activity in multiple sclerosis patients. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(12):2481-90. doi:10.1007/s00421-015-3271-0.
23. Dominelli PB, Archiza B, Ramsook AH, Mitchell RA, Peters CM, Molgat-Seon Y, et al. Effects of respiratory muscle work on respiratory and locomotor blood flow during exercise. *Exp Physiol.* 2017;102(11):1535-47. doi:10.1113/EP086566.
24. Grotle AK, Macefield VG, Farquhar WB, O'Leary DS, Stone AJ. Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease. *Auton Neurosci.* 2020; 228:102698. doi:10.1016/j.autneu.2020.102698.
25. Chen C, Kolbe J, Wilsher ML, De Boer S, Paton JFR, Fisher JP. Cardiorespiratory responses to muscle metaboreflex activation in fibrosing interstitial lung disease. *Exp Physiol.* 2022; 107:527-40. doi:10.1113/EP090252.
26. Kon H, Nakamura M, Arakawa N, Hiramori K. Muscle metaboreflex is blunted with reduced vascular resistance response of nonexercised limb in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2004;10(6):503-10. doi:10.1016/j.cardfail.2004.02.007.
27. Notarius CF, Millar PJ, Keir DA, Murai H, Haruki N, O'Donnell E, et al. Training heart failure patients with reduced ejection fraction attenuates muscle sympathetic nerve

activation during mild dynamic exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019;317(4):R503-12. doi:10.1152/ajpregu.00104.2019.

28. Oscoz-Ochandorena S, Legarra-Gorgoñon G, García-Alonso Y, García-Alonso N, Izquierdo M, Ramírez-Vélez R. Reduced autonomic function in patients with long-COVID-19 syndrome is mediated by cardiorespiratory fitness. *Curr Probl Cardiol*. 2024; 49:102732. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102732.

29. Astin R, Banerjee A, Soteropoulos DS, Baker MR, Lim PB, Dani M, et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol*. 2023; 108:12-27. doi:10.1113/EP090802.

30. Doneddu A, Roberto S, Pinna V, Magnani S, Ghiani G, Sainas G, et al. Effect of combined mental task and metaboreflex activation on hemodynamics and cerebral oxygenation in patients with metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2020; 11:397. doi:10.3389/fphys.2020.00397.

31. Cairo B, Gelpi F, Bari V, Anguissola M, Singh P, De Maria B, et al. A model-based spectral directional approach reveals the long-term impact of COVID-19 on cardiorespiratory control and baroreflex. *Biomed Eng Online*. 2025; 24:8. doi:10.1186/s12938-024-01327-8.

32. De Favari Signini É, Castro A, Rehder-Santos P, Millan-Mattos JC, Magalhães de Oliveira J, Minatel V, et al. Integrative perspective of the healthy aging process considering the metabolome, cardiac autonomic modulation and cardiorespiratory fitness evaluated in age groups. *Sci Rep*. 2022; 12:21314. doi:10.1038/s41598-022-25747-5.

33. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Passos da Silva CMF. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65. doi:10.1590/S0034-89102010000300021.

34. Gulick RM, Pau AK, Daar E, Evans L, Gandhi RT, Tebas P, et al. National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Perspectives and Lessons Learned. *Ann Intern Med*. 2024;177(11):1547-57. doi:10.7326/ANNALS-24-00464.

35. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011; 8:115. doi:10.1186/1479-5868-8-115.

36. De Facio CA, Guimarães FS, da Cruz AGT, Bomfim RF, Miranda SRAP, Viana DR, et al. Post-COVID-19 functional status scale: cross-cultural adaptation and measurement properties of the Brazilian Portuguese version. *Braz J Phys Ther*. 2023;27(3):100503. doi:10.1016/j.bjpt.2023.100503.

37. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.

38. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGS, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary exercise test: background, applicability and interpretation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):467-81. doi:10.5935/abc.20160171.

39. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, Nishibata K. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve

derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(6):1567-72. doi:10.1016/S0735-1097(96)00412-3.

40. Milani M, Milani JGPO, Cipriano GFB, de Castro I, Cipriano Junior G. Reference standards for cardiorespiratory fitness in Brazil: a pooled analysis and overview of heterogeneity in national and international studies. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2022;42(5):366-72. doi:10.1097/HCR.0000000000000690.

41. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153-6. doi:10.1016/S0735-1097(00)01054-8.

42. Vieira PJC, Ribeiro JP, Cipriano G Jr, Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, Chiappa GR. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(4):1327-34. doi:10.1007/s00421-011-2084-z.

43. Abreu RM, Porta A, Rehder-Santos P, Cairo B, Sakaguchi CA, da Silva CD, Signini EF, Milan-Mattos JC, Catai AM. Cardiorespiratory coupling strength in athletes and non-athletes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2022; 305:103943. doi:10.1016/j.resp.2022.103943.

44. Faes L, Mijatovic G, Sparacino L, Porta A. Predictive information decomposition as a tool to quantify emergent dynamical behaviors in physiological networks. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2025;72(12):3515-24. doi:10.1109/TBME.2025.3570937.

45. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043.

46. Signini EF, de Abreu RM, Castro A, Santos AM, Galdino GAM, Moura SCG, Linares SN, Milan-Mattos JC, Zambetta RM, Porta A, Catai AM. Complexity of cardiovascular regulation and its association with physical and cardiorespiratory fitness in men with type 2 diabetes mellitus. *Healthcare (Basel).* 2026;14.

47. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva E, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther.* 2020;24(2):91-102. doi:10.1016/j.bjpt.2019.02.006.

48. Da Silva FS, Bonifacio LP, Bellissimo-Rodrigues F, Joaquim LF, Martins Dias DP, Dias Romano MM, Schmidt A, Crescencio JC, Buzinari TC, Fazan R Jr, Salgado HC. Investigating autonomic nervous system dysfunction among patients with post-COVID condition and prolonged cardiovascular symptoms. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10:1216452. doi:10.3389/fmed.2023.1216452.

49. Porta A, Baselli G, Liberati D, Montano N, Cogliati C, Gnecci-Ruscone T, Malliani A, Cerutti S. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biol Cybern.* 1998; 78:71-78.

50. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59(2):178-93.

51. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48(11):1282-91.
52. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, Cogliati C, Somers VK, Malliani A, Porta A. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation.* 2005;112(4):465-70.
53. Porta A, Furlan R, Rimoldi O, Pagani M, Malliani A & van de Borne P. (2002). Quantifying the 1060 strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular 1061 variability signals. *Biol Cybern* 86, 241-251.
54. Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Ribeiro JP. Muscle metaboreflex contribution to resting limb haemodynamic control is preserved in older subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27(5):335-9. doi:10.1111/j.1475-097X.2007.00756. x.
55. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing to evaluate long COVID-19 symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2236057. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.36057.
56. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, Cullinan M, Lutchmansingh DD, Gulati M, et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest.* 2022;161(1):54-63. doi:10.1016/j.chest.2021.08.010.
57. Marques KC, Quaresma JAS, Falcão LFM. Cardiovascular autonomic dysfunction in “Long COVID”: pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10:1256512. doi:10.3389/fcvm.2023.1256512.
58. Marques KC, Silva CC, Trindade SS, Santos MCS, Rocha RSB, Vasconcelos PFC, et al. Reduction of cardiac autonomic modulation and increased sympathetic activity by heart rate variability in patients with Long COVID. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:862001. doi:10.3389/fcvm.2022.862001.
59. Sammito S, Thielmann B, Böckelmann I. Update: factors influencing heart rate variability—a narrative review. *Front Physiol.* 2024; 15:1430458. doi:10.3389/fphys.2024.1430458.
60. Karmali SN, Sciusco A, May SM, Ackland GL. Heart rate variability in critical care medicine: a systematic review. *Intensive Care Med Exp.* 2017;5(1):33. doi:10.1186/s40635-017-0146-1.
61. Quigley KS, Gianaros PJ, Norman GJ, Jennings JR, Berntson GG, de Geus EJC. Publication guidelines for human heart rate and heart rate variability studies in psychophysiology—Part 1: physiological underpinnings and foundations of measurement. *Psychophysiology.* 2024;61(9):e14604. doi:10.1111/psyp.14604.
62. 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. doi:10.1038/srep42779.
63. Weatherald J, Sattler C, Garcia G, Laveneziana P. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. *Eur Respir J.* 2018; 51:1700860. doi:10.1183/13993003.00860-2017.

64. Lam E, Greenhough E, Nazari P, White MJ, Bruce RM. Muscle metaboreflex activation increases ventilation and heart rate during dynamic exercise in humans. *Exp Physiol*. 2019;104(10):1472-81. doi:10.1113/EP087726.
65. Laginestra FG, Favaretto T, Giuriato G, Martignon C, Barbi C, Pedrinolla A, et al. Concurrent metaboreflex activation increases chronotropic and ventilatory responses to passive leg movement without sex-related differences. *Eur J Appl Physiol*. 2023; 123:1751-62. doi:10.1007/s00421-023-05186-4.
66. Aparisi Á, Ybarra-Falcón C, García-Gómez M, Tobar J, Iglesias-Echeverría C, Jaurrieta-Largo S, et al. Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: insights from a prospective evaluation. *J Clin Med*. 2021; 10:2591. doi:10.3390/jcm10122591.
67. 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. doi:10.14814/phy2.15940.
68. Cherneva R, Cherneva Z, Youroukova V, Kadiyska T, Valev D, Hayrula-Manaf E, et al. Autonomic dysfunction and low cardio-respiratory fitness in long-term post-COVID-19 syndrome. *Biomedicines*. 2025;13(5):1138. doi:10.3390/biomedicines13051138.
69. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci*. 2021; 235:102841. doi:10.1016/j.autneu.2021.102841.
70. Gloeckl R, Zwick RH, Furlinger U, Schneeberger T, Leidl D, Jarosch I, et al. Practical recommendations for exercise training in patients with long COVID with or without post-exertional malaise: a best practice proposal. *Sports Med Open*. 2024;10(1):47. doi:10.1186/s40798-024-00695-8.
71. Tryfonos A, Pourhamidi K, Jörnåker G, Engvall M, Eriksson L, Elhallos S, et al. Functional limitations and exercise intolerance in patients with post-COVID condition. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e244386. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.4386.

7. ANEXOS

7.1 Anexo I

AVALIAÇÃO CLÍNICA	
1. Dados Pessoais	
1.1 Nome	
1.2 DN	
1.3 Idade	
1.4 Gênero	
1.5 Raça / Cor autodeclarada	(☐) Branca (☐) Preta (☐) Parda (☐) Amarela (☐) Indígena
1.6 Peso	
1.7 Altura	
1.8 IMC	
1.9 E-mail	
1.10 Telefone	
1.11 Profissão	
1.12 Escolaridade	
2. Diagnóstico do Quadro Agudo da COVID-19	
2.1 Data de início dos sintomas do quadro agudo.	____/____/20____
2.2 Presença de sintomas na época?	(☐) SIM (☐) NÃO

Grave	
Crítica	
2.3 Se SIM, você apresentou algum desses sintomas?	

https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.	
3. Manejo Clínico de Sintomas Durante Episódio Agudo da COVID-19	
3.1 Buscou assistência médica?	(☐) SIM (☐) NÃO
3.2 Se SIM, quantos dias após o início dos sintomas?	
3.3 Necessitou de internação por conta da COVID-19?	(☐) SIM (☐) NÃO
3.4 Data da internação	____/____/20____
3.5 Data da alta	____/____/20____
3.6 Fez uso de oxigenoterapia?	(☐) SIM (☐) NÃO
3.7 Se SIM, fez uso de	[☐] CN [☐] MNR [☐] CNAF [☐] VNI
3.8 Encaminhado para UTI/CTI?	(☐) SIM (☐) NÃO
3.9 Precisou ser intubado?	(☐) SIM (☐) NÃO
3.10 Ficou em VM por quantos dias?	
4. Reinfecção	
4.1 Vivenciou um segundo episódio/reinfecção pelo SARS-CoV-2?	(☐) SIM (☐) NÃO (☐) Não sei
4.2 Se SIM, data do segundo PCR ou teste de antígeno (teste rápido) positivo.	____/____/20____

4.3 Nível mais alto de atenção recebido durante o segundo episódio?	☐ Internado em hospital. ☐ Autocuidado/medicamentos não controlados. ☐ Atendimento ambulatorial/telemedicina. ☐ Estabelecimento comunitário. ☐ Não sei.
5. Situação de Vacinação Contra a COVID-19	
5.1 Já tomou alguma vacina contra a COVID-19?	☐ SIM ☐ NÃO
5.2 Se SIM, número de doses recebidas.	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ou mais

5.3 Nome do produto da primeira dose da vacina contra a COVID-19.	☐ Moderna ☐ Pfizer-BioNTech ☐ AstraZeneca ☐ Janssen ☐ Novavax ☐ Outro ☐ Não sei
5.4 Data da primeira dose da vacina.	____/____/20____
5.5 Nome do produto da segunda dose da vacina contra a COVID-19.	☐ Moderna ☐ Pfizer-BioNTech ☐ AstraZeneca ☐ Janssen ☐ Novavax ☐ Outro ☐ Não sei
5.6 Data da segunda dose da vacina.	____/____/20____
5.7 Nome do produto da terceira ou quarta dose da vacina contra a COVID-19.	☐ Moderna ☐ Pfizer-BioNTech ☐ AstraZeneca ☐ Janssen ☐ Novavax ☐ Outro ☐ Não sei
5.8 Data da terceira ou quarta dose da vacina.	____/____/20____
5.9 Fonte da informação.	☐ Comprovação documentada
6. Pós-COVID-19	
6.1 Apresenta algum sintoma persistente pós-COVID?	☐ SIM ☐ NÃO
6.2 Se SIM, quais e há quanto tempo?	

6.3 Refere prejuízo na realização de suas ABVD's em decorrência desse quadro?	(☐) SIM (☐) NÃO
6.4 Refere prejuízo durante as atividades laborais?	(☐) SIM (☐) NÃO
6.5 Apresenta intolerância ao exercício?	(☐) SIM (☐) NÃO
7. Fatores de Risco	
7.1 Em geral, como você avalia sua saúde?	(☐) Excelente (☐) Boa (☐) Moderada (☐) Ruim

	(☐) Péssima
7.2 Comorbidades	[☐] Hipertensão [☐] Diabetes Mellitus [☐] Cardiopatia [☐] Dislipidemia [☐] Depressão [☐] Câncer [☐] Asma / Enfisema / Doença respiratória crônica ou outra doença do pulmão [☐] Qualquer outra doença: _____
7.3 Tabagismo	(☐) Fumante atual (☐) Ex-fumante (☐) Nunca fumou
7.4 Medicamentos em uso	
8 . Nível de Atividade Física	
Questionário Internacional de Atividade Física –IPAQ-Versão curta	

Para responder as questões lembre que: * atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal. * atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal. Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.	
1a Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?	dias _____ por SEMANA () Nenhum
1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?	horas: _____ Minutos: _____
2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no	dias _____ por SEMANA () Nenhum

quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)	
2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?	horas: _____ Minutos: _____

3ª. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.	dias _____por SEMANA (___) Nenhum
3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?	horas: _____Minutos: _____
Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.	
4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?	horas: _____Minutos: _____
4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?	horas: _____Minutos: _____
9. Escala do Estado Funcional Pós-COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status Scale - PCFS)	
Quanto você está afetado atualmente em sua vida diária pela COVID-19? Por favor, indique qual das afirmações seguintes mais se aplica a você. Informe apenas uma opção.	
9.1 Grau de limitação	

Graus da escala PCFS		Descrição
0	Nenhuma limitação Funcional	Sem sintomas, dor, depressão ou ansiedade
1	Limitações Funcionais Muito Leves	Todas as tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho podem ser realizadas com a mesma intensidade, apesar de alguns sintomas, dor, depressão ou ansiedade.
2	Limitações Funcionais Leves	Tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho podem ser realizadas em menor intensidade ou são ocasionalmente evitadas devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.
3	Limitações Funcionais Moderadas	Tarefas/atividades diárias em casa ou no trabalho foram modificadas estruturalmente (reduzidas) devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade.
4	Limitações Funcionais Graves	Necessário assistência para as Atividades de Vida Diária (AVD), devido aos sintomas, dor, depressão ou ansiedade: requer atenção de cuidadores.
M	Morte	-

Brasília/DF , ____ de _____ 2023

Avaliador(a)