



Avaliação dos índices de variabilidade da frequência cardíaca e distúrbios autonômicos na síndrome pós-Covid-19

Evaluation of heart rate variability indices and autonomic disorders in post-Covid-19

Evaluación de índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca y trastornos autonómicos en el post-Covid-19

Eduardo Macedo Sousa¹, Antônio da Silva Menezes Junior¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a variação da frequência cardíaca dos pacientes portadores de distúrbios cardiovasculares relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2 e investigar as alterações no SNA na síndrome pós-COVID-19. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão bibliográfica integrativa. Os artigos foram selecionados nas bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) com os seguintes descritores em língua inglesa e portuguesa: “(COVID-19) AND (Heart Rate Variability OR Heart Rate OR autonomic control OR cardiovascular oscillations OR autonomic nervous system)”. **Resultados:** A amostra final foi composta por 16 artigos, os quais evidenciaram que os sintomas mais prevalentes na síndrome pós-COVID incluem fadiga, fraqueza muscular, insônia, ansiedade e depressão. A infecção por COVID-19 desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada, com liberação de citocinas pró-inflamatórias. Essa inflamação no sistema nervoso central pode afetar as vias autonômicas do tronco cerebral, afetando parâmetros da VFC. **Conclusão:** A disfunção autonômica, bem como alterações na VFC, após a infecção por COVID-19 envolve mecanismos autoimunes, inflamatórios e neurológicos. A compreensão dessas alterações é fundamental para melhorar o manejo e a qualidade de vida dos pacientes afetados pela COVID longa.

Palavras-Chave: COVID-19, síndrome pós-COVID, COVID longa, variabilidade da frequência cardíaca.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the variation in heart rate in patients with cardiovascular disorders related to SARS-CoV-2 infection and to investigate changes in the ANS in post-COVID-19 syndrome. **Methods:** This is a descriptive study, of the integrative bibliographic review type. The articles were selected from the electronic databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) with the following descriptors in English and Portuguese: “(COVID-19) AND (Heart Rate Variability OR Heart Rate OR autonomic control OR cardiovascular oscillations OR autonomic nervous system)”. **Results:** The final sample consisted of 16 articles, which showed that the most prevalent symptoms in post-COVID syndrome include fatigue, muscle weakness, insomnia, anxiety and depression. COVID-19 infection triggers an exacerbated inflammatory response, with the release of pro-inflammatory cytokines. This inflammation in the central nervous system can affect the autonomic pathways of the brainstem, affecting HRV parameters. **Conclusion:** Autonomic dysfunction, as well as changes in HRV, after COVID-19 infection involve autoimmune,

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia – GO.

inflammatory and neurological mechanisms. Understanding these changes is essential to improve the management and quality of life of patients affected by long COVID.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, long COVID, heart rate variability.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la variación de la frecuencia cardíaca en pacientes con trastornos cardiovasculares relacionados con la infección por SARS-CoV-2 e investigar cambios en el SNA en el síndrome post-COVID-19. **Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo, del tipo revisión bibliográfica integrativa. Los artículos fueron seleccionados de las bases de datos electrónicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) y Scientific Electronic Library Online (SciELO) con los siguientes descriptores en inglés y portugués: "(COVID-19) Y (Variabilidad de la frecuencia cardíaca O frecuencia cardíaca O control autónomo O oscilaciones cardiovasculares O sistema nervioso autónomo)". **Resultados:** La muestra final estuvo compuesta por 16 artículos, los cuales demostraron que los síntomas más prevalentes en el síndrome post-COVID incluyen fatiga, debilidad muscular, insomnio, ansiedad y depresión. La infección por COVID-19 desencadena una respuesta inflamatoria exacerbada, con la liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta inflamación en el sistema nervioso central puede afectar las vías autónomas del tronco del encéfalo, afectando los parámetros de la VFC. **Conclusión:** La disfunción autonómica, así como los cambios en la VFC, después de la infección por COVID-19 involucran mecanismos autoinmunes, inflamatorios y neurológicos. Comprender estos cambios es esencial para mejorar el manejo y la calidad de vida de los pacientes afectados por COVID prolongado.

Palabras clave: COVID-19, síndrome post-COVID, COVID prolongado, variabilidad de la frecuencia cardíaca.

INTRODUÇÃO

A doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) surgiu em Wuhan, China, evoluiu rapidamente para uma pandemia que causou morbidade e mortalidade em todo o mundo. Em 11 de março de 2020, a OMS declarou-a como uma pandemia (ASARCIKLI LD, et al., 2022). A COVID-19 leva a um amplo espectro de manifestações clínicas que vão desde assintomáticas até pneumonia viral grave sintomática, que geralmente progride para síndrome do desconforto respiratório agudo e falência de múltiplos órgãos. A COVID-19 é mais conhecida por sua fase aguda, comumente apresentada com febre, sintomas do trato respiratório e, em alguns pacientes, manifestações extra-respiratórias (ASARCIKLI LD, et al., 2022; DOTAN A, et al., 2022).

Grande parte das pessoas infectadas pelo vírus apresentará uma doença leve a moderada, apresentando sintomas como fadiga, dispneia, tosse, dor torácica, palpitações, cefaleia, artralgia, mialgia, fraqueza, insônia, parestesias, alopecia, vertigem, disfunções neurocognitivas, incluindo problemas de memória e concentração, ansiedade, depressão e anosmia (ASARCIKLI LD, et al., 2022; TURNER S, et al., 2023). Por outro lado, sintomas críticos podem estar presentes, tais como insuficiência respiratória grave por hipoxemia ou choque séptico, insuficiência cardíaca por choque cardiogênico (FEITOZA et al., 2020; DIAS, 2020).

Embora os sintomas geralmente durem apenas 2 a 3 semanas, cerca de 10% dos pacientes apresentam sintomas novos ou contínuos além da fase aguda; esta condição é conhecida como Long COVID (ou sequelas pós-agudas da COVID-19) (TURNER S, et al., 2023). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a condição pós-COVID-19 se desenvolve em pessoas com histórico de infecção suspeita ou comprovada por SARS-CoV-2/CoV-2 três meses após a infecção por COVID-19 inicial, com sintomas que persistem por pelo menos dois meses e que não podem ser explicados por outro diagnóstico (MENEZES JUNIOR, A.d.S, et al., 2023).

Acredita-se que o SARS-CoV-2 pode contribuir para o desencadeamento de manifestações autoimunes, incluindo o desenvolvimento de vários autoanticorpos específicos os quais podem levar à disfunção do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), o que poderia explicar muitas disfunções cardíacas encontradas na síndrome pós-COVID-19 (DOTAN A, et al., 2022). Disfunções do SNA podem incluir fadiga, pressão arterial oscilante, hipotensão ortostática (HO) e disfunção da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (MENEZES

JUNIOR, A.d.S, et al., 2023). Nas síndromes de HO, a liberação de epinefrina e norepinefrina causa taquicardia pronunciada, que se manifesta como palpitações, falta de ar e dor no peito, o que são sintomas comuns da COVID longa (DANI M, et al., 2021).

Aferir a VFC é uma excelente forma não-invasiva de avaliar possíveis alterações do SNA, principalmente quando deseja-se investigar disautonomias cardíacas de origem infecciosa (ASARCIKLİ LD, et al., 2022). Variações da FC observadas na COVID-19 podem estar relacionadas a alterações na resposta vagal. A inflamação exacerbada poderia ativar as fibras do nervo vago de tal forma a desencadear alterações frequentes da FC dos pacientes infectados pelo SARS-COV-2. Nesse aspecto, esse nervo pode ser um eventual imunomodulador neural da variabilidade na FC dos pacientes com COVID-19 (MOL MBA et al., 2021).

A VFC é uma medida do intervalo de tempo entre batimentos cardíacos consecutivos. É um importante indicador da modulação autonômica do coração e reflete o equilíbrio entre os sistemas nervosos simpático e parassimpático (CARNEVALI L e SGOIFO A, 2014; GOLDSTEIN DS, et al., 2011). A VFC pode ser avaliada por diferentes métodos. A análise no Domínio do Tempo inclui medidas como o desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN) e a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD). A análise no Domínio da Frequência estuda a potência espectral dos intervalos RR, dividida em componentes de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF), além da relação LF/HF. A análise Não Linear é aferida por métodos como a Entropia Aproximada (ApEn) e a entropia amostral (SampEn), que avaliam a complexidade e a imprevisibilidade dos intervalos RR (CARNEVALI L e SGOIFO A, 2014; GOLDSTEIN DS, et al., 2011). Com efeito, o objetivo do presente estudo é investigar as possíveis mudanças na VFC e seus domínios em consequência da COVID-longa e da exposição prolonga da inflamação sistêmica presente nesta síndrome, bem como descrever as alterações do SNA que podem ser observadas no pós-COVID.

MÉTODOS

Este artigo trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão bibliográfica integrativa. Os artigos foram selecionados nas bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) com os seguintes descritores em língua inglesa e portuguesa: “(COVID-19) AND (Heart Rate Variability OR Heart Rate OR autonomic control OR cardiovascular oscillations OR autonomic nervous system)”.

Foram incluídos, neste estudo, os artigos com texto completo disponível, publicados no período de 2010 a 2024 com os descritores mencionados, os quais abrangeram os objetivos propostos. Não houve limitação quanto ao idioma dos artigos encontrados.

Em relação aos artigos coletados, os dados obtidos devem responder aos objetivos estabelecidos a pergunta norteadora (PICOT): “a VFC, seus índices de Domínio de Tempo e Frequência e os distúrbios do SNP estão relacionados aos sintomas encontrados na síndrome pós-COVID-19?”.

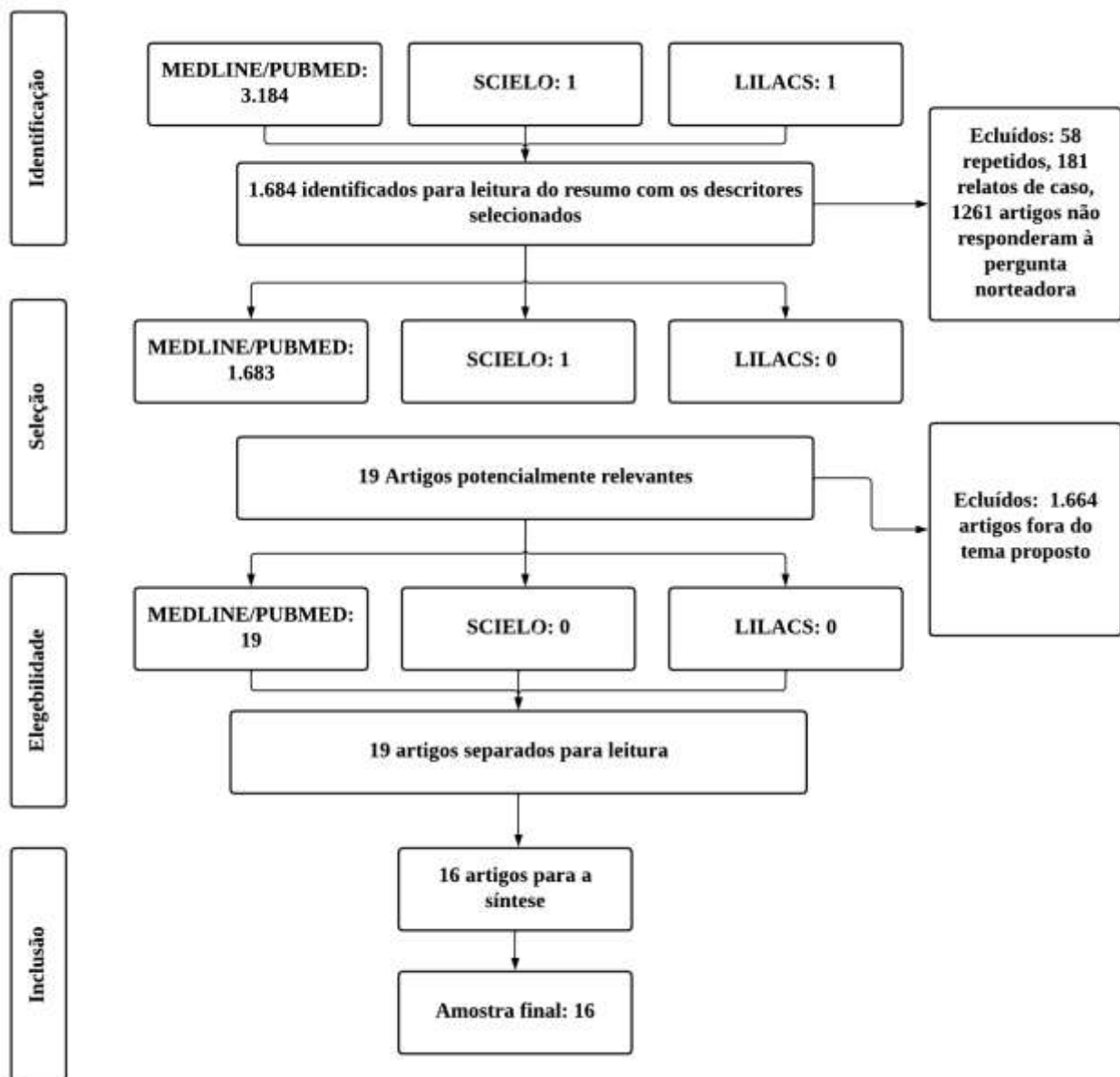
Foram excluídos, desta pesquisa, os estudos publicados antes do período temporal determinado, os artigos duplicados, estudos em animais, artigos não disponíveis na íntegra, relatos de caso e aqueles não relacionados com os objetivos propostos.

RESULTADOS

Com os descritores utilizados, foram encontrados 3.186 artigos nas bases de dados. Do total, 1.500 artigos foram excluídos: 58 duplicados, 181 relatos de caso e 1261 que não responderam à pergunta norteadora. Inicialmente, 1684 artigos foram selecionados para leitura do resumo a fim de que os trabalhos mais relevantes para o tema fossem abordados nesta revisão integrativa.

Após a leitura dos resumos, 19 estudos foram identificados como elegíveis para leitura completa. Desses, 3 desviaram-se do tema proposto. A amostra final para esta revisão foi composta por 16 artigos, como esquematizado na **Figura 1**.

Figura 1 - Representação esquemática do processo de busca e seleção dos artigos para a revisão integrativa.



Nota: Imagem elaborada por meio do ©2024 Lucid Software Inc. por meio de licença livre respeitando os termos de serviços concedidos pela presente data.

Fonte: Sousa EM, et al., 2024.

Com o intuito de analisar os achados dos artigos de maneira objetiva, foi criado o **Quadro 1**, que organiza o título dos estudos, os autores, o ano de publicação, as características dos trabalhos e os principais resultados encontrados pelos pesquisadores.

Quadro 1 - Caracterização da amostra final desta revisão integrativa.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	ASARCIKLI LD, et al. (2022)	Os índices de domínio de tempo SDNN e RMSSD foram significativamente maiores em pacientes com COVID longo.
2	BOURDILLON N, et al. (2020)	As mudanças nos parâmetros da VFC durante e após o <i>lock down</i> podem ser resultado de alterações emocionais no indivíduo e também de falta de atividade física.
3	ERDAL Y, et al. (2022)	Muitos pacientes podem experimentar sintomas prolongados de disfunção autonômica após a fase aguda da COVID-19, como sudorese e distúrbios urinários. Isso pode atrasar a recuperação clínica do indivíduo.
4	HALOOT J, et al. (2023)	Equipes multidisciplinares podem ajudar a controlar os sintomas persistentes autonômicos na COVID-19 longa. O tratamento deve abordar estratégias farmacológicas e não farmacológicas.
5	HASTY F, et al. (2021)	O aumento da VFC nos pacientes infectados por COVID-19 precede a elevação da PCR. A detecção precoce do aumento da inflamação é importante para controlar os efeitos deletérios de uma resposta inflamatória anormal.
6	JAMIESON A, et al. (2024)	A COVID longa está associada a medidas reduzidas de desempenho de exercício e capacidade oxidativa do músculo esquelético na ausência de evidências de disfunção microvascular, sugerindo patologia mitocondrial.
7	KALIYAPERUMAL D, et al. (2021)	As medidas do domínio de tempo RMSSD e SDNN foram significativamente aumentadas entre os indivíduos com COVID-19. A infecção por COVID-19 foi associada ao aumento da atividade parassimpática.
8	MARQUES KC, et al. (2023)	A inflamação prolongada e os danos celulares consequentes a ela podem reduzir a adesão celular de órgãos diversos, causando arritmias, coagulopatias e síndrome de taquicardia ortostática postural.
9	MENEZES JUNIOR AdS, et al. (2022)	Pacientes com COVID-19 longa apresentaram valores de HF mais baixos do que indivíduos saudáveis. Esses achados concordam com a hipótese de que os sintomas da síndrome pós-COVID estão associados a distúrbios do SNP.
10	MOL MBA, et al. (2021)	A baixa VFC está relacionada a internação em UTI e readmissão após alta da infecção aguda pela COVID-19. Alta VFC prediz maiores chances de sobrevivência.
11	MULDERS DM, et al. (2015)	A estimulação do nervo vago aumenta a FR. Sendo assim, a ativação excessiva do SNP pode levar a descompensação respiratória.
12	PASINI E, et al. (2021)	A inflamação sugere alterações contínuas no metabolismo, promovendo um estado inflamatório/hipercatabólico que mantém um círculo vicioso implicado na persistência de sintomas da síndrome pós-COVID.
13	TILLMAN TS, et al. (2023)	O SARS-CoV-2 pode influenciar o SNA por meio de semelhanças entre estruturas da proteína Spike e uma subunidade do receptor de acetilcolina, promovendo a ligação do vírus neste receptor.
14	SHOUMAN K, et al. (2021)	Anormalidades do SNA podem ser encontradas em grande parte dos pacientes com COVID-longa, sendo a intolerância ortostática a mais comum.
15	WILLIAMS DP, et al. (2019)	Os índices SDNN e o HF-HRV mostraram as associações mais fortes e robustas com marcadores inflamatórios quando comparados com outras medidas de domínio de tempo e frequência de VFC.
16	WOO MS, et al. (2023)	o SARS-CoV-2, de fato, induz inflamação do nervo vago e, conseqüentemente, distúrbios do SNA, contribuindo com a disautonomia observada na síndrome pós-COVID.

Legenda: FR (Frequência Respiratória), HF (Alta Frequência), HF-HRV (VFC de alta frequência), PCR (Proteína C Reativa), RMSSD (raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes), SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), SNA (Sistema Nervoso Autônomo), SNP (Sistema Nervoso Parassimpático), UTI (Unidade de Terapia Intensiva), VFC (Variabilidade Da Frequência Cardíaca).

Fonte: Sousa EM, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Os sintomas de disfunção autonômica são comuns após a infecção por COVID-19, em que a fadiga é um dos mais prevalentes e um importante fator de risco para essa disfunção, visto que a presença de fadiga durante o período agudo da COVID-19 aumenta em 2,2 vezes o risco de disfunção autonômica no pós-COVID (ERDAL Y, et al., 2022). A fadiga intensa e intolerância ao exercício são sintomas comuns na COVID longa, sendo que os infectados, pelo SARS-CoV-2, por mais de 12 semanas tendem a apresentar capacidade oxidativa do músculo esquelético e função pulmonar reduzidas, confirmada na espirometria (JAMIESON A, et al., 2024).

Os mecanismos autoimunes são uma das hipóteses sugeridas para explicar a disfunção autonômica associada à COVID-19. Em algumas síndromes autonômicas, como a HO e a Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (STPO), já foi demonstrada a presença de autoanticorpos contra receptores α - β -adrenérgicos e muscarínicos. Estes autoanticorpos podem interferir com a função normal do SNA, levando a sintomas de disfunção autonômica. A infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear uma resposta autoimune onde o corpo começa a produzir autoanticorpos que atacam componentes do próprio SNA (ERDAL Y, et al., 2022; MARQUES KC, et al., 2023; TILLMAN TS, et al., 2023).

Outra hipótese para as alterações autonômicas se baseia resposta inflamatória intensa desencadeada pela infecção pelo SARS-CoV-2 (HALOOT J, et al., 2023). Essa resposta envolve a liberação em massa de citocinas inflamatórias, que podem causar danos orgânico e tissulares, incluindo os nervos periféricos e autonômicos. As citocinas pró-inflamatórias podem atravessar a Barreira Hematoencefálica (BHE) e afetar o Sistema Nervoso Central (SNC), culminando em ativação aberrante do SNA (ERDAL Y, et al., 2022).

Embora não haja evidências conclusivas de que o SARS-CoV-2 infecte diretamente o cérebro, a presença de inflamação no SNC pode afetar as vias autonômicas do tronco cerebral que controlam funções vitais, como a pressão arterial e a respiração. A ativação do SNA e a liberação de catecolaminas e esteroides adrenais podem resultar em disfunção autonômica (ERDAL Y, et al., 2022). Além disso, o sistema imune pode danificar as fibras nervosas periféricas devido a uma resposta imunológica desregulada, levando à neuropatia de pequenas fibras, que está associada a disfunção motora e outros sintomas autonômicos (HALOOT J, et al., 2023). Esses danos podem ser permanentes ou temporários, dependendo da extensão do ataque autoimune e da capacidade de recuperação do Sistema Nervoso (SN). Os mecanismos expostos sugerem que a COVID-19 pode induzir disfunção autonômica por meio de múltiplas vias autoimunes e inflamatórias, exacerbando os sintomas e complicando a recuperação (ERDAL Y, et al., 2022).

A disfunção do nervo vago pode prever a gravidade da doença pela COVID-19, tendo em vista evidências científicas de que a estimulação do nervo vago leva a um aumento da frequência respiratória (MULDERS DM, et al., 2015). Observando-se pacientes com COVID-19 grave, evidenciou-se que, nos sobreviventes, a frequência respiratória esteve aumentada, mas não foi observado o mesmo nos óbitos. Além disso, a frequência respiratória reduzida foi o preditor mais forte de mortalidade em casos críticos de COVID-19, corroborando com a hipótese de que a disfunção do nervo vago na COVID-19 está ligada a desfechos desfavoráveis (MOL MBA, et al., 2021; WOO MS, et al., 2023).

Por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), o SARS-CoV-2 se liga às células do SN, ao plexo coroide e ao núcleo posterior ventral do tálamo. O vírus também se liga aos receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ (MARQUES KC, QUARESMA JAS, FALCÃO LFM, 2023). Em concordância a isso, Tillman TS, et al. (2023) relatou que a proteína Spike do SARS-CoV-2 diminuiu, de maneira importante, a expressão de superfície do receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ em células de mamíferos. Porém, essa redução não foi evidenciada para a subunidade $\alpha 4\beta 2$. O mecanismo sugerido da ligação da proteína Spike a receptor $\alpha 7$ é o de mimetismo molecular (TILLMAN TS, et al., 2023). Especificamente, este pesquisador identificou um segmento helicoidal (L1145-L1152) na subunidade S2 da proteína Spike do vírus que é homólogo, devido a uma mutação própria do vírus, a uma região proteica do receptor $\alpha 7$. A mutação deste segmento, na proteína Spike, permitiu a ligação ao receptor $\alpha 7$, sem que este receptor reconhecesse o segmento homólogo helicoidal na subunidade S2 da proteína Spike como um agente externo agressor (TILLMAN TS, et al., 2023).

A proteína viral Spike pode danificar a integridade da BHE, independentemente ou em conjunto com outros mediadores celulares inflamatórios (MARQUES KC, QUARESMA JAS, FALCÃO LFM, 2023). O nervo vago pode ser suscetível à infecção por SARS-CoV-2, visto que inerva diretamente o trato respiratório, que é o principal local da infecção. Outras vias de entrada podem ser infecção axonal direta, pois os receptores do SARS-CoV-2 são altamente abundantes no nervo vago, ou através de células endoteliais. Isso é apoiado pelas descobertas de fortes respostas inflamatórias endoteliais nos nervos vagos de pacientes com COVID-19 (WOO MS, et al., 2023).

O estudo de Williams DP et al. (2019) relatou que uma alta VFC, principalmente a resposta parassimpática, está associada a baixos níveis de inflamação, com o índice SDNN sendo o mais confiável em relação ao domínio de tempo e a VFC de alta frequência (HF-VFC) sendo o índice mais forte na análise do domínio de frequência. A HF-VFC e o RMSSD estavam relacionados à inflamação, com proteína C-reativa (PCR) e contagem de glóbulos brancos demonstrando relações negativas com VFC. Outro estudo evidenciou níveis elevados de PCR em pacientes com COVID longa: 73% dos 75 pacientes estudados tiveram elevações na Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e PCR; 23% tiveram elevações na Desidrogenase Láctica (DHL) (PASINI et al., 2021). A VFC pode ser útil na detecção precoce de inflamação. A modulação parassimpática, mediada pelo nervo vago, está inversamente associada a marcadores inflamatórios como IL-6, PCR e fibrinogênio, sendo que a presença de marcadores inflamatórios na COVID longa pode estar relacionada a permanência dos sintomas no pós-COVID-19 (PASINI E, et al., 2021).

Neste contexto, marcadores inflamatórios podem ajudar no diagnóstico e monitoramento da infecção (MARQUES KC, et al., 2023). Embora poucos estudos relacionem VFC e inflamação na COVID longa, há descrito, na literatura, dados os quais relatam que PCR e leucocitose estão associados ao aumento da FC e à diminuição da VFC, como também existem associações inversas entre VFC e inflamação (MARQUES KC, et al., 2023). Uma queda de 40% na VFC, dos pacientes com COVID longa, pode aumentar até em 50% seus níveis séricos de PCR, com Valor Preditivo Positivo (VPP) de 90,9%, o que demonstra relação entre a disfunção autonômica e a inflamação em pacientes com COVID-19 de longa duração (HASTY F, et al., 2021).

O estudo de Menezes Junior ADS et al. (2022) permitiu concluir que a principal diferença encontrada na VFC entre os grupos caso e controle foi que o grupo caso, composto por pacientes com COVID-19 de longa duração, apresentou valores mais baixos de HF-VFC em comparação com o grupo controle, fato que indica aumento da atividade parassimpática nos pacientes com COVID-19 de longa duração. Estes achados sugerem que a disautonomia, marcada por um desequilíbrio na atividade do SNA, pode ser a causa dos sintomas experimentados por pacientes com COVID-19 longa, como fadiga, intolerância ortostática e HO (MENEZES JUNIOR ADS, et al., 2022).

Em contraste às variáveis do domínio do tempo, não foram encontradas diferenças entre os pacientes com COVID-19 e os saudáveis em relação aos domínios de frequência da VFC, em especial a razão LF/HF (KALIYAPERUMAL D, et al., 2021). Tem-se que a razão LF/HF é considerada como um marcador do equilíbrio simpático-vagal no sistema cardiovascular. Contudo, há evidências de que essa razão (LH/HF) representa apenas uma parte da complexa interação não linear entre os sistemas nervosos simpático e parassimpático e, por esse motivo, alterações nessa razão podem não ter sido encontradas (KALIYAPERUMAL D, et al., 2021).

Pacientes com infecção prévia pela COVID-19 demonstraram índices de VFC aumentados, o que sugere atividade parassimpática aumentada (ASARCIKLI LD, et al., 2022). O sistema parassimpático aumenta a VFC, enquanto a diminuição da atividade vagal reduz a VFC. Devido a essas alterações do SNA, há a ocorrência de diversas manifestações autonômicas, como a intolerância ortostática (ocorrendo taquicardia postural na maioria dos casos), FC elevada durante a fase aguda da doença, bem como FC elevada nas primeiras semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2 (ASARCIKLI LD, et al., 2022; HASTY F, et al., 2021).

Em contrapartida, Dell'Acqua C, et al. (2022) analisa a VFC como um fator intimamente ligado a ocorrência de HO nos pacientes os quais se encontram no período de 30 dias após a infecção pela COVID-19 (pós-Covid). Além disso, observa-se uma relação indiretamente proporcional às variáveis VFC e da quantidade de

marcadores inflamatórios cardíacos no paciente em pós-Covid. Nesse aspecto a disautonomia cardíaca tem sido associada a ocorrência de menores medidas de FC – não necessariamente associada a bradicardias (SHAH B, et al., 2022).

Em uma coorte 17 dos 27 (63%) pacientes estudados apresentaram anormalidades em testes de função autonômica, variando de taquicardia ortostática sintomática a insuficiência autonômica grave, sendo a intolerância ortostática a manifestação autonômica mais comum na síndrome pós-COVID-19, com alterações na FC em ortostase e na pressão arterial (SHOUMAN K, et al., 2021). Os infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar uma variedade de manifestações clínicas, como fadiga, mialgias e alterações gastrointestinais, o que pode resultar em descondição, perda de peso e hipovolemia, os quais são fatores de risco para a ocorrência de intolerância ortostática (SHOUMAN K, et al., 2021).

Sob outro ponto de vista, o simples isolamento durante o pico da pandemia da COVID-19 foi descrito, na literatura, como fator que pode alterar parâmetros da VFC. Em 80% dos participantes de um estudo descritivo, foi encontrado aumento da FC associado à diminuição do RMSSD e ao aumento da LF, posto que essas mudanças podem ser consequências de falta de atividades cardiovasculares, com diminuição das influências parassimpáticas no coração (BOURDILLON N, et al., 2020). A perda de atividades ao ar livre, como caminhadas, provavelmente tem importância clínica, pois contribui com estresse/ansiedade psicológica e prejudica o sistema imune (BOURDILLON N, et al., 2020).

A medida da VFC pode auxiliar na identificação precoce de pacientes com COVID-19 em risco de deterioração clínica (MOL MBA, et al., 2021). Especificamente, uma VFC mais alta previu maiores chances de sobrevivência, principalmente em pacientes mais velhos (risco relativo = 0,51, IC 95%: 0,29-0,90, P = 0,021), independentemente dos principais fatores prognósticos. Uma VFC mais baixa foi associada à indicação de UTI e admissão na primeira semana após a hospitalização (MOL MBA, et al., 2021). Contudo, como limitação do presente estudo, é necessário salientar a quantidade reduzida de trabalhos os quais analisaram as variações da VFC em decorrência da COVID-longa, bem como informações conflitantes sobre a gênese das alterações da VFC, no pós-COVID, serem de origem simpática ou parassimpática.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das análises dos índices de VFC, não foi possível estabelecer se a disautonomia na COVID longa é causada, de forma concreta, pelo aumento ou pela diminuição do tônus parassimpático, mas, de fato, sua alteração leva a manifestações disautônômicas importantes. A infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear uma resposta autoimune que ataca componentes do SNA e as alterações encontradas nos índices da VFC sugerem predominância da disfunção do SNP nos pacientes com COVID-longa. A avaliação da VFC é uma ferramenta valiosa para entender e monitorar o impacto da síndrome pós-COVID-19 no SNA do indivíduo. As medições da VFC podem ajudar os profissionais médicos a estimarem o prognóstico dos pacientes e identificar aqueles que podem precisar de cuidados médicos extras. Por fim, medidas multidisciplinares são fundamentais para o tratamento dos sintomas autonômicos do COVID longa, desde terapia comportamental e meditação até terapia farmacológica. Mais estudos são necessários para estabelecer intervenções eficazes que possam melhorar a VFC e, conseqüentemente, a qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ASARCIKLI LD, et al. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. *J Interv Card Electrophysiol.*, 2022; 63(3): 715-721.
2. BOURDILLON N, et al. Effects of COVID-19 lockdown on heart rate variability. *PLoS One*, 2020; 15(11): e0242303.
3. CARNEVALI L e SGOIFO A. Vagal modulation of resting heart rate in rats: the role of stress, psychosocial factors, and physical exercise. *Front Physiol.*, 2014; 5: 118.
4. DANI M, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*, 2021; 21(1): e63.

5. DELL'ACQUA C, et al. Reduced heart rate variability and expressive suppression interact to prospectively predict COVID-19 pandemic-related post-traumatic stress symptoms. *Sci Rep.*, 2022; 12(1): 21311.
6. DIAS VMCH, et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. *J. Infect. Control*, 2020; 9(2): 1-20.
7. DOTAN A, et al. The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome. *Autoimmun Rev.*, 2022; 21(5): 103071.
8. ERDAL Y, et al. Autonomic dysfunction in patients with COVID-19. *Acta Neurol Belg.*, 2022; 122(4): 885-891.
9. FEITOZA TM, et al. Comorbidades e COVID-19. *Revista Interfaces: saúde, humanas e tecnologia*, 2020; 8(3): 711-723.
10. GOLDSTEIN DS, et al. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol.*, 2011; 96(12): 1255-1261.
11. HALOOT J, et al. Autonomic Dysfunction Related to Postacute SARS-CoV-2 Syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am.*, 2023; 34(3): 563-572.
12. HASTY F, et al. Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients. *Mil Med.*, 2021; 186(1-2): e34.
13. JAMIESON A, et al. Mechanisms underlying exercise intolerance in long COVID: An accumulation of multisystem dysfunction. *Physiol Rep.*, 2024; 12(3): e15940.
14. KALIYAPERUMAL D, et al. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.*, 2021; 32(3): 247-253.
15. MARQUES KC, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in "Long COVID": pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers. *Front Cardiovasc Med.*, 2023; 10: 1256512.
16. MENEZES JUNIOR AdS, et al. Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. *J Clin Med.*, 2022; 12(1): 100.
17. MOL MBA, et al. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. *PLoS One*, 2021; 16(10): e0258841.
18. MULDER DM, et al. The effect of vagus nerve stimulation on cardiorespiratory parameters during rest and exercise. *Seizure*, 2015; 33: 24-28.
19. PASINI E, et al. Serum Metabolic Profile in Patients With Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*, 2021; 8: 714426.
20. TILLMAN TS, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Downregulates Cell Surface $\alpha 7nAChR$ through a Helical Motif in the Spike Neck. *ACS Chem Neurosci.*, 2023; 14(4): 689-698
21. RANARD BL, et al. Heart rate variability and adrenal size provide clues to sudden cardiac death in hospitalized COVID-19 patients. *J Crit Care*, 2022; 71: 154114.
22. SHAH B, et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing Electrophysiol J.*, 2022; 22(2): 70-76
23. SHOUMAN K, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res.*, 2021; 31(3): 385-394.
24. TURNER S, et al. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab.*, 2023; 34(6): 321-344.
25. WILLIAMS DP, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun.*, 2019; 80: 219-226.
26. WOO MS, et al. Vagus nerve inflammation contributes to dysautonomia in COVID-19. *Acta Neuropathol.*, 2023; 146(3): 387-394.
27. YIN C, et al. Decreased Heart Rate Variability in COVID-19. *Intensive Care Res.*, 2023; 3(1): 87-91.