



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM REABILITAÇÃO
E DESEMPENHO FUNCIONAL
AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NOS SISTEMAS
CARDIORRESPIRATÓRIO E METABÓLICO**

SUELLEN DA SILVA MENDONÇA

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO AUTONÔMICA
CARDÍACA, INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E QUALIDADE DE VIDA
NA COVID LONGA: ESTUDO TRANSVERSAL**

**BELÉM - PARÁ
2026**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM REABILITAÇÃO
E DESEMPENHO FUNCIONAL**

**AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NOS SISTEMAS
CARDIORRESPIRATÓRIO E METABÓLICO**

SUELLEN DA SILVA MENDONÇA

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO AUTONÔMICA
CARDÍACA, INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E DA QUALIDADE DE
VIDA NA COVID LONGA: ESTUDO TRANSVERSAL**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, da Universidade do Estado do Pará.

Linha de Pesquisa: Avaliação e Intervenção Terapêutica nos Sistemas Cardiorrespiratório e Metabólico.

Orientador: Prof. Dr. Lúiz Fábio Magno Falcão.

**BELÉM - PARÁ
2026**

***Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP) de acordo com o ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade do Estado do Pará
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)***

M539a Mendonça, Suellen da Silva

Avaliação da relação entre função autonômica cardíaca, inflamação sistêmica e da qualidade de vida na COVID longa: estudo transversal / Suellen da Silva Mendonça. — Belém, 2026.

56 f. : il. color.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fábio Magno Falcão

Dissertação (Programa de Pós Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional) - Universidade do Estado do Pará, Campus III - Curso de Educação Física, 2026.

1. Covid. 2. Sistema nervoso. 3. Qualidade de vida . I. Título.

BANCA EXAMINADORA

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA, INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E DA QUALIDADE DE VIDA NA COVID LONGA: ESTUDO TRANSVERSAL

MEMBROS:

Prof. Dr. LUIZ FÁBIO MAGNO FALCÃO, UEPA – Orientador (Presidente da Banca)
Prof. Dr. MICHEL SILVA REIS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO –
Membro Externo
Prof. Dr. RODRIGO SANTIAGO BARBOSA ROCHA, UEPA – Membro interno
Prof. Dr. MARCIO CLEMENTINO DE SOUZA SANTOS, UEPA – Membro interno
DATA DA DEFESA: 19 /08/2026

A Deus e à Nossa Senhora de Nazaré, por
me sustentarem durante toda essa
caminhada.

À minha família por ser meu alicerce,
meu porto seguro e minha força em todos
os momentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus e a Nossa Senhora de Nazaré, que inspiraram este sonho em meu coração e me sustentaram desde o início desta jornada tão desafiadora. Foram minha fonte de fé, força e esperança nos momentos em que seguir em frente parecia difícil. A eles entrego, com gratidão, a realização desta conquista.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, Sueli e Edson, que sempre foram incansáveis em me proporcionar condições para estudar, que sempre acreditaram em mim, me incentivaram a seguir em frente nos estudos e que vibram com todo amor por cada uma das minhas conquistas. Esta vitória também é de vocês.

Ao meu noivo Gustavo, agradeço por ter estado ao meu lado durante toda essa trajetória, compartilhando comigo os desafios, as conquistas, as inseguranças e as alegrias deste caminho. Obrigada por ser meu companheiro e meu porto seguro, por acreditar em mim e por me lembrar, tantas vezes, que eu era capaz de chegar até aqui.

Agradeço também ao grupo de amigos que o mestrado me presenteou: Emyly, Juliana Gonçalves, Juliana Bezerra, Karol, Jennifer, Will e Fabiano. Obrigada pela conexão, pelo amparo, pelas trocas, pelo apoio mútuo e por tornarem essa caminhada mais leve. Levo comigo não apenas as lembranças dessa etapa, mas também a amizade que construímos ao longo dela.

Por fim, e não menos importante, agradeço ao LABDIS e a toda a sua equipe, lugar onde comecei a amadurecer como pesquisadora ainda na graduação, onde aprendi, cresci e construí grande parte da minha trajetória acadêmica. Foi nesse laboratório que desenvolvi a pesquisa que deu origem a esta dissertação e onde tive a oportunidade de viver experiências que contribuíram profundamente para a profissional e pesquisadora que me tornei. Hoje, ao colher os frutos dessa trajetória, reconheço com carinho o quanto o LABDIS fez parte desta história.

RESUMO

Introdução: A COVID Longa representa sintomas com durabilidade maior que 2-3 meses, que acomete vários órgãos e sistemas como o respiratório, neurológico, muscular, além de manifestações cardiovasculares, destacando-se as disfunções autonômicas cardiovasculares que podem estar relacionadas a inflamação tempestiva devido ao desequilíbrio das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, afetando assim a capacidade funcional, e outros aspectos relacionados à qualidade de vida. **Objetivos:** Avaliar a modulação autonômica cardíaca, qualidade de vida e sua relação com a inflamação em indivíduos com COVID Longa. **Metodologia:** estudo observacional do tipo transversal realizado entre 2020-2025, realizado com 128 indivíduos adultos com diagnóstico confirmado de COVID Longa, a amostra foi por conveniência, cuja coleta de dados foi proveniente de avaliação da VFC, aplicação da SF-36, da escala funcional pós-COVID-19 e análise de citocinas, além de triagem para a coleta de dados sociodemográficos e clínicos. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes da recomendação STROBE. Foi adotado o valor de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Indivíduos com maior limitação funcional apresentaram maiores concentrações de IL-17A. As citocinas IL-6, IL-17A, IL-4 e IFN- γ estiveram associadas à funcionalidade e aos domínios físicos da qualidade de vida, enquanto alterações nos índices RR, SDNN, RMSSD e SD1/SD2 relacionaram-se principalmente aos domínios mentais da SF-36. A análise de correlação evidenciou associações entre marcadores inflamatórios, modulação autonômica cardíaca e qualidade de vida. **Conclusão:** Os achados reforçam a natureza multifatorial da COVID Longa, evidenciando que a persistência da inflamação sistêmica e as alterações da modulação autonômica atuam de forma complementar no comprometimento da funcionalidade e da qualidade de vida, com associações predominantes a diferentes domínios.

Palavras Chaves: COVID Longa, sistema nervoso autônomo, qualidade de vida, citocinas.

ABSTRACT

Introduction: Long COVID refers to symptoms lasting longer than 2–3 months, affecting various organs and systems such as the respiratory, neurological, and muscular systems as well as cardiovascular manifestations, particularly cardiovascular autonomic dysfunction, which may be related to early-stage inflammation caused by an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, thereby affecting functional capacity, and other aspects related to quality of life. **Objectives:** To assess cardiac autonomic modulation, quality of life, and their relationship with inflammation in individuals with Long COVID. **Methodology:** A cross-sectional observational study conducted between 2020 and 2025, involving 128 adults with a confirmed diagnosis of Long COVID. The sample was selected by convenience, and data were collected through assessment of HRV, administration of the SF-36 and the Post-COVID-19 Functional Scale, and cytokine analysis, in addition to screening for sociodemographic and clinical data. The study was conducted in accordance with the STROBE guidelines. A p-value of <0.05 was adopted as the threshold for statistical significance. **Results:** Individuals with greater functional limitations had higher concentrations of IL-17A. The cytokines IL-6, IL-17A, IL-4, and IFN- γ were associated with functionality and the physical domains of quality of life, while changes in the RR, SDNN, RMSSD, and SD1/SD2 indices were primarily related to the mental domains of the SF-36. Correlation analysis revealed associations between inflammatory markers, cardiac autonomic modulation, and quality of life. **Conclusion:** The findings reinforce the multifactorial nature of Long COVID, demonstrating that persistent systemic inflammation and alterations in autonomic modulation act in a complementary manner to impair functionality and quality of life, with predominant associations with different domains.

Keywords: Long COVID, autonomic nervous system, quality of life, cytokines.

Declaração de relevância pública

A COVID Longa permanece como um importante desafio para os sistemas de saúde devido à complexidade de seus mecanismos fisiopatológicos. Desse modo, este estudo amplia o conhecimento sobre a síndrome ao integrar a avaliação de biomarcadores inflamatórios, modulação autonômica cardíaca, funcionalidade e qualidade de vida. Os achados poderão subsidiar estratégias de avaliação e reabilitação mais individualizadas, além de orientar futuras pesquisas sobre a síndrome.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo Geral	14
2.2	Objetivo Específico	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	COVID Longa: definição, critérios e relevância clínica	15
3.1.2	Fisiopatologia da COVID Longa	15
3.1.3	Manifestações clínicas da COVID Longa.....	15
3.2	Variabilidade da Frequência Cardíaca e Modulação Autonômica na COVID Longa.....	16
3.2.1	Evidências de disautonomia em pacientes com COVID Longa.....	16
3.2.2	Métodos de avaliação da modulação autonômica cardíaca	16
3.3	Resposta Imunoinflamatória Persistente na COVID Longa	17
3.3.1	Relação entre inflamação persistente e manutenção dos sintomas.....	17
3.4	Qualidade de Vida e Funcionalidade na COVID Longa.....	18
3.4.1	Conceito de qualidade de vida relacionada à saúde.....	18
3.4.2	Impacto funcional e Repercussões nas atividades de vida diária.....	18
4	METODOLOGIA	19
4.1	Aspectos Éticos	19
4.2	Tipo e Local de Estudo	19
4.3	Seleção da Amostra e Cálculo Amostral	19
4.3.1	Crterios de Inclusão e Exclusão	19
4.4	Coleta de Dados	20
4.4.1	Seleção e Entrevista	20
4.4.2	Variabilidade da Frequência Cardíaca	21
4.4.3	Avaliação da Qualidade de Vida	22
4.4.4	Avaliação do Status Funcional	22
4.4.5	Coleta Sanguínea	23
4.4.6	Procedimentos	23

4.5	Análise Estatística	24
5	RESULTADOS	24
5.1	Características gerais dos pacientes do estudo	24
	Figura 1: Fluxograma de seleção e recrutamento dos pacientes	25
	Tabela 1: Características demográficas e comorbidades da população estudada e sintomas da COVID longa	26
5.2	Tabela 2: Comparação das variáveis da VFC e citocinas segundo Status funcional Pós COVID-19, Tempo e sintomas da Covid Longa.....	27
5.3	Tabela 3: Comparação das variáveis da VFC segundo domínios Funcionais da SF-36...	30
5.4	Tabela 4: Comparação das variáveis da VFC segundo domínios Mentais da SF-36....	32
5.5	Tabela 5: Comparação dos níveis séricos de citocinas segundo domínios Funcionais da SF-36	34
5.6	Tabela 6: Comparação dos níveis séricos de citocinas segundo domínios Funcionais da SF-36	35
5.7	Tabela 7: Correlação entre parâmetros da VFC, citocinas e domínios do SF-36	37
6	DISCUSSÃO	39
	LIMITAÇÕES	43
7	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45
	APÊNDICE A –TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	50
	ANEXOS.....	52
	ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	52
	ANEXO B: PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO	55
	ANEXO C: TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSO INTERNACIONAL	56

1 INTRODUÇÃO

A COVID Longa ou Síndrome pós-COVID-19 representa sintomas persistentes após a infecção aguda de SARS-CoV-2 com durabilidade maior que 2-3 meses e que podem persistir acima de um ano. Essa condição possui uma variedade de sintomas persistentes que afetam múltiplos sistemas e órgãos (CHUANG et al., 2024). As principais alterações observadas são: dispneia, fadiga, mialgia, dores articulares, dores no peito e palpitações, como manifestações cardiovasculares. Pela persistência dos sintomas, faz-se necessário que os pacientes sejam submetidos a uma avaliação criteriosa e posterior inserção em programas de reabilitação para melhora de suas capacidades funcionais (SHER, 2021; KINGSTONE et al., 2021).

Pacientes com COVID Longa podem apresentar disfunções a longo prazo na modulação autonômica cardíaca. Desse modo, a investigação dessas disfunções persistentes pode ser facilitada através do monitoramento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que reflete a atividade dos tônus simpático e parassimpático na frequência cardíaca (FRANCESCO, et al., 2012) e serve como um indicador para mensurar a integridade e o prognóstico cardiovascular. Além do mais, alguns estudos demonstraram que a VFC se encontra alterada em resposta à infecção sistêmica da COVID 19 (MAGEED; BASER, 2020).

É possível destacar ainda a relação do vírus SARS-CoV-2 com a liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias que podem desempenhar papel importante para as manifestações sistêmicas (CHEN et al., 2020). Alguns estudos já mencionaram que alguns pacientes apresentam um aumento nos níveis séricos de mediadores inflamatórios por meio da tempestade de citocinas decorrente da infecção aguda. Essa inflamação tempestiva ocorre devido à elevação das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, e as variações em seus níveis estão ligadas a diversas manifestações clínicas da COVID-19 (DAL-PIZZOL et al., 2025). Sugerindo que a disfunção imunorreguladora pode contribuir para a persistência dos sintomas e apontar alvos potenciais para futuras intervenções terapêuticas.

Além disso, os efeitos a longo prazo da COVID-19 impactam diretamente na qualidade de vida (QV) e funcionalidade dos pacientes, visto que os sintomas persistentes afetam a capacidade funcional, vitalidade, saúde mental e aspectos físicos, reduzindo assim suas atividades de vida diária (GUIRADO et al., 2021). Pacientes com COVID Longa tendem a limitar sua vida social por múltiplos fatores, que envolve principalmente fadiga, que é um

dos sintomas mais prevalentes, associado a disfunção autonômica, favorecendo o declínio nos domínios sociais da qualidade de vida (SILVA et al., 2021)

Dito isso, o presente estudo teve por objetivo avaliar a função autonômica cardíaca, qualidade de vida e sua relação com níveis séricos de citocinas pró e anti-inflamatórias em indivíduos com COVID Longa, como também investigar prováveis associações entre a função autonômica cardiovascular, perfil inflamatório e aspectos funcionais relacionados à qualidade de vida.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar e correlacionar a modulação autonômica cardíaca, qualidade de vida e sua relação com níveis séricos de citocinas pró e anti-inflamatórias em indivíduos com COVID Longa.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas e demográficas de indivíduos com Covid Longa;
- Comparar as variáveis da VFC e níveis de citocinas entre grupos de pacientes com Covid Longa, de acordo com Escala de Status Funcional pós COVID-19, tempo de pós-covid e número de sintomas;
- Comparar as variáveis da VFC com os domínios da SF-36;
- Comparar os níveis de citocinas com os domínios da SF-36;
- Correlacionar os dados das variáveis de VFC bem como os níveis de citocinas e estes com os dados dos domínios do SF-36.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 COVID Longa: definição, critérios e relevância clínica

Segundo a Organização Mundial da Saúde, estimativas sugerem que indivíduos que tiveram COVID-19 no início da pandemia estariam mais propensos a desenvolverem a COVID Longa. Estudos sugerem que alguns mecanismos que causam a COVID Longa podem estar associados ao desequilíbrio do sistema imune, alteração na sinalização neurológica, doenças auto imunes e desregulação dos componentes sanguíneos (DAVIS et al., 2023)

Mesmo após a recuperação da fase aguda da COVID-19, alguns indivíduos apresentam predisposição ao desenvolvimento de complicações persistentes, tais como alterações pulmonares e cardíacas, fragilidade, além de prejuízos nas funções físicas e cognitivas (JIANG; MCCOY, 2020).

3.1.2 Fisiopatologia da COVID Longa

O vírus SARS-CoV2 é transmitido principalmente por meio de partículas virais presentes em gotículas de secreções respiratórias de uma pessoa infectada que, ao tossir, espirrar ou falar, adentram o trato respiratório do hospedeiro (ROTHER et al., 2020). Além disso, o vírus pode ser transmitido através do toque de uma superfície infectada que entra em contato com essas mesmas mucosas (BAI et al., 2020; CHAN et al., 2020).

A fisiopatologia da COVID-19 se assemelha em vários aspectos à fisiopatologia da SARS, com respostas inflamatórias agressivas fortemente implicadas nos danos às vias aéreas. Alguns mecanismos estão envolvidos na resposta imunológica frente às infecções por coronavírus (TAY et al., 2020; LI, G et al., 2020; CROWL et al., 2017).

3.1.3 Manifestações clínicas da COVID Longa

Após a recuperação da infecção aguda, alguns indivíduos apresentam repercussões que persistem por mais de 3 a 4 semanas. Repercussões estas que afetam múltiplos sistemas, entre os mais acometidos estão o sistema respiratório, cardiovascular, neurológico, gastrointestinal os quais contribuem para o declínio da funcionalidade e qualidade de vida dos indivíduos (O'MAHONEY et al., 2025) e entre as manifestações clínicas mais recorrentes, estão a dispneia, mialgia, cefaléia, alteração de olfato e paladar, além de comprometimento cognitivo (Brain fog).

Evidências sugerem que a persistência dessas manifestações está diretamente associada a intolerância ao esforço, diminuição das tarefas do dia a dia, indisposição laboral, bem como manifestações neurocognitivas envolvendo déficits de memória e concentração o que reforçam a seriedade do acometimento sistêmico e a necessidade de uma avaliação multidimensional (GREENHALGH et al., 2024).

3.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Modulação Autonômica na COVID Longa

3.2.1 Evidências de disautonomia em pacientes com COVID Longa

As evidências de danos neurológicos e cardiovasculares ocasionados pela COVID-19 sugerem a hipótese de alterações na função autonômica cardíaca. A resposta do hospedeiro à infecção viral inclui uma interação dinâmica entre órgãos, células, mediadores e genes, resultando em um aumento em um complexo sistema não linear (FRANCESCO et al., 2012). A COVID Longa está ligada à disfunção do sistema nervoso autônomo em decorrência do tropismo neural, uma vez que a inflamação sistêmica pode se manifestar de forma aguda ou crônica por um período de até 1 ano (MARQUES et al., 2022), especialmente em pacientes com doenças cardiovasculares prévias, submetidos a situações de estresse, internações hospitalares e fatores emocionais. Esses elementos favorecem a hiperatividade do sistema nervoso simpático e a redução da atividade parassimpática durante a infecção (BECKER et al., 2021).

Dessa forma, a modulação autonômica pode ser analisada levando em consideração a variabilidade da frequência cardíaca. Uma diminuição na VFC sugere um sinal de possíveis ocorrências vasculares no cérebro e no coração, além de ser um indicador do risco de morte. Estudos mostram que a variabilidade da frequência cardíaca apresenta-se alterada em resposta à infecção sistêmica, com forte correlação entre seu grau e a gravidade da infecção (MAGEED; BASER, 2020).

3.2.2 Métodos de avaliação da modulação autonômica

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um marcador não invasivo amplamente utilizado para avaliar a atividade do sistema nervoso autônomo (SNA), ao analisar a interação entre seus ramos simpático e parassimpático. No contexto da síndrome pós-COVID-19, a VFC tem sido aplicada como ferramenta útil para compreender os aspectos relacionados à disfunção autonômica. Essa medida corresponde às flutuações nos

intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, conhecidos como intervalos R-R (HOLMES; WIND; ESCO, 2018).

Nesse sentido, a escolha do método de avaliação deve levar em consideração o objetivo, a duração do registro e a precisão necessária para a identificação dos intervalos entre batimentos. O eletrocardiograma ainda é o padrão ouro, principalmente em estudos que precisam de mais precisão na identificação dos intervalos NN. No entanto, existem monitores portáteis capazes de obter os índices de VFC através dos intervalos entre as ondas R a partir de equipamentos como conversores analógicos digitais, eletrocardiógrafos e os cardiofrequencímetros que são mais acessíveis e de fácil manuseio (Vanderlei et al., 2009).

Naturalmente, a frequência cardíaca (FC) apresenta variações, sendo que valores mais baixos de FC tendem a estar associados a níveis mais elevados de VFC, independentemente da atuação direta das vias autonômicas (SACHA, 2014). Assim, uma VFC elevada pode indicar um equilíbrio adequado entre os sistemas simpático e parassimpático, bem como uma boa capacidade adaptativa do SNA. Em contrapartida, uma VFC reduzida está geralmente associada a um comprometimento no controle autonômico e à presença de disfunção nesse sistema (YANG et al., 2018).

3.3 Resposta Imunoinflamatória Persistente na COVID Longa

3.3.1 Relação entre inflamação persistente e manutenção dos sintomas

A imunidade é um fator essencial para determinar a interação entre o hospedeiro e o patógeno em qualquer tipo de infecção. Essa interação quando desregulada, ocasiona uma resposta imunológica atípica com aumento sistêmico de mediadores inflamatórios que desencadeia uma tempestade de citocinas ou síndrome de liberação de citocinas (Chen Y et al., 2021). Nesse contexto, a COVID Longa vem sendo associada à manutenção imunoinflamatória desregulada ocasionada por alterações nos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias.

Durante a fase inicial da infecção por SARS-CoV-2, sintomas inespecíficos estão presentes e as contagens de linfócitos no sangue periférico são normais ou ligeiramente reduzidas. Sete a 14 dias após o início dos sintomas iniciais, há um aumento nas manifestações clínicas e linfopenia significativa (LI, G et al., 2020). Desse modo, citocinas pró inflamatórias entre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ), interleucina-17A (IL-17A), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-2 (IL-2) participam da inflamação sistêmica, estimulando a ativação de células imunes, leucócitos e aumento de

resposta inflamatória (SCHULTHEISS et al., 2022; PELUSO et al., 2021). Além disso, a interleucina-10 (IL-10) e interleucina-4 (IL-4) tem papel regulador e agem na inibição da resposta imunológica visando minimizar a lesão tecidual e recuperar a homeostase (CASTAÑARES-ZAPATERO et al., 2022).

Estudos recentes mostram que níveis alterados de algumas citocinas, entre elas Interleucina-6, Fator de necrose tumoral (TNF- α) e Interferon-gama (IFN- γ) foram observados em indivíduos com sintomas persistentes, o que indica a persistência de uma resposta imunológica irregular.

3.4 Qualidade de Vida e Funcionalidade na COVID Longa

3.4.1 Conceito de qualidade de vida relacionada à saúde

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a qualidade de vida de modo geral, reflete a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida. No campo da saúde, é possível expandir esse conceito, que reflete o impacto das condições clínicas, estado emocional, interação social e capacidade funcional ao longo do tempo (HARALDSTAD et al., 2019). Além disso, mudanças na qualidade de vida podem expressar limitações funcionais, como a diminuição das atividades diárias, repercussões emocionais, além de limitação nas participações de atividades sociais, interferindo assim nas relações interpessoais.

3.4.2 Impacto funcional e Repercussões nas atividades de vida diária

Diversos estudos mostram que sintomas a longo prazo da COVID-19 ainda são observados, principalmente no que diz respeito à fatores que afetam a funcionalidade dos indivíduos acometidos. Na COVID Longa, a redução da capacidade funcional é uma das principais características clínicas que impacta diretamente o desempenho diário de suas atividades (RODRIGUES et al. 2024).

Além do comprometimento físico, a COVID Longa também prejudica fatores psicossociais, comprometendo a interação social e aspectos mentais, já que muitos pacientes desenvolvem ansiedade e depressão (ABDELGHANI et al., 2022). Nesse contexto, alguns instrumentos são utilizados para avaliar a qualidade de vida e funcionalidade na Covid Longa, entre eles o Short Form Health Survey (SF-36) que é dividido em domínios que permitem uma visão mais abrangente da condição de saúde, que se soma aos dados clínicos e laboratoriais, a Escala de Status Funcional Pós COVID-19 (SFPC) que permite avaliar o grau de impacto da funcionalidade nas atividades cotidianas e o Teste de Caminhada de 6

minutos que é um teste de capacidade funcional que integra outros sistemas durante um exercício submáximo (KLAAASSEN et al., 2021; BRITTO et al., 2013).

4 METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado do Pará - UEPA com nº do parecer 4.252.664 (ANEXO A). O presente estudo seguiu as normas de pesquisas envolvendo seres humanos (Res. 466/12 e 580/18) do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes consentiram no estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

4.2 TIPO E LOCAL DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal prospectivo quantitativo, descritivo e analítico realizado de acordo com as diretrizes STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). O estudo foi realizado no Laboratório Integrado de Pesquisa e Assistência em Doenças Infecciosas e Sequelares na Amazônia (LABDIS) na Unidade de Ensino e Assistência de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (UEAFTO) da Universidade do Estado do Pará (UEPA) no campus CCBS.

4.3 SELEÇÃO DA AMOSTRA, CÁLCULO AMOSTRAL E PODER DO ESTUDO

A amostra de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID Longa foi selecionada por conveniência no período de setembro de 2020 a agosto de 2025, totalizando 128 participantes.

Foi realizada análise de poder estatístico a posteriori (Post hoc) utilizando o software G*Power, versão 3.1.9.7 (Faul et al., 2009), considerando a amostra total de 128 participantes, nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), teste bicaudal e a magnitude do maior coeficiente de correlação observado ($\rho = 0,265$). A análise resultou em poder estatístico estimado de 86,16%.

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos indivíduos com confirmação diagnóstica de COVID-19, de ambos os sexos, na faixa etária entre 18 a 59 anos, recuperados da fase aguda e em condições clínicas, que estivessem em acompanhamento de Pós COVID-19 na UEPA e que tivessem dados completos de VFC, citocinas e SF-36. Os critérios considerados para o diagnóstico de

COVID-19 Longa seguem os critérios propostos por Raveendran (2021): (a) fase sintomática aguda de COVID-19 confirmada por reação em cadeia da polimerase quantitativa (RT-PCR) - transcrição reversa, com sintomas consistentes com COVID-19 não atribuíveis a qualquer outra causa; e (b) pelo menos um sintoma persistente relacionado à COVID-19, como fraqueza muscular, dor no peito, dispneia, fadiga, perda de equilíbrio, tremor, dor de cabeça, mialgia, edema de membros inferiores, distúrbios visuais e/ou insônia, não atribuíveis a outro diagnóstico diferencial, durante pelo menos quatro semanas após o início dos sintomas.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: presença de marcapasso, hipertensão não controlada, uso de anti-hipertensivos que alterem a VFC (como betabloqueadores, betamiméticos e teofilina), doença cardíaca pregressa, doenças autoimunes que alterem a resposta imunológica e comorbidades que interfiram na qualidade de vida (ex: alterações pulmonares persistentes, dessaturação persistente e anemia).

4.4 COLETA DE DADOS

Todas as informações clínicas, avaliação e coleta de dados foram realizadas pela pesquisadora responsável em conjunto com outros pesquisadores previamente treinados que integram a equipe multidisciplinar do laboratório LABDIS.

4.4.1 SELEÇÃO E ENTREVISTA

Inicialmente, os pacientes efetuaram um cadastro prévio via questionário eletrônico (Google Forms™) no programa de assistência à saúde para pacientes com COVID longa (LABDIS/UEPA) que oferece triagem, assistência médica especializada e multidisciplinar, além de exames laboratoriais e de imagem. Posteriormente, via triagem telefônica, foi realizada seleção inicial dos pacientes para entrevista e avaliação fisioterapêutica conduzida pela equipe de fisioterapia do programa.

Foram coletadas informações demográficas e clínicas a partir de entrevista com cada indivíduo e por meio do preenchimento do formulário eletrônico Microsoft Access (Microsoft Corporation, 2021), incluindo informações como: idade, peso (kg), altura (m), índice de massa corpórea (IMC), doenças prévias, medicações, hospitalização, tempo de hospitalização e sintomas de COVID Longa. Em conjunto, tais informações também foram úteis para incluir ou excluir os pacientes no estudo.

4.4.2 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Os instrumentos utilizados na mensuração da VFC foram o dispositivo Polar®RS800CX (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) que apresenta sensor de frequência cardíaca WearLink, a tira elástica (ou cinta), a interface com entrada USB e um computador.

Os participantes foram instruídos a absterem-se: da ingestão de cafeína, derivados da cafeína, refeições pesadas pelo menos 24 horas antes do teste e de realizações de atividades físicas extenuantes. No dia da coleta, ao chegar no laboratório, o participante descansou em sedestação por 15 minutos para a estabilização hemodinâmica e em seguida, a avaliação da VFC ocorrerá obedecendo as seguintes etapas: coleta feita sempre no período da manhã entre oito horas até às onze horas conforme o horário de atendimento do local, em ambiente silencioso com temperatura entre 22 e 24 °C enquanto a umidade relativa do ar foi mantida entre 40 e 60%. A temperatura e a umidade relativa foram medidas utilizando um termo-

higrômetro (Exbom/FEPRO-MUT600S). A captação da frequência cardíaca (FC) foi realizada por meio do cardiófrequencímetro Polar RS800cx, com frequência de amostragem de 1.000 Hz, permitindo detecção precisa dos intervalos RR em milissegundos. Os dados foram captados na posição supina, com o objetivo de analisar a modulação autonômica cardíaca basal e em repouso por 10 minutos, utilizando cinta torácica com o receptor do sinal, abaixo do processo xifóide para captar batimento a batimento de FC em milissegundo. O paciente foi orientado a respirar normalmente, a não falar, mexer-se ou dormir durante a coleta para evitar interferências na captação do sinal.

Além disso, foram coletados sinais vitais (Frequência cardíaca – FC; Frequência Respiratória – FR; Pressão Arterial – PA; Saturação periférica de O₂ – SpO₂; Escala modificada de Borg). Para coleta da Pressão Arterial Sistêmica (PAS) foram utilizados o Esfigmomanômetro Lane Instruments® e Estetoscópio Bic ®. Em seguida, os dados registrados pelo dispositivo Polar foram transferidos para um computador por meio do software Polar Pro Trainer 5 (Polar Electro Oy, Kempele /Finlândia).

Para esta análise, foi selecionado o trecho de 5 minutos que contém maior estabilidade do sinal, descartando os 30 segundos iniciais e os 30 segundos finais da coleta. Posteriormente, as análises de VFC foram realizadas utilizando o software Kubios HRV Standard (Kubios Oy, Kuopio, Finlândia). Os dados do intervalo RR foram inspecionados visualmente e pré-processados para remover artefatos e batimentos ectópicos. Para a análise de VFC, de curto prazo foram selecionados 256 intervalos RR consecutivos.

As variáveis lineares analisadas da VFC no domínio do tempo foram média dos intervalos RR (RR), SDNN (desvio padrão de todos intervalos RR normais), rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo), expressos em ms. Já no domínio da frequência, foram analisados os componentes High Frequency (HF); Low Frequency (LF) e Ratio Between Low and High Frequency Components (LF/HF), todos expressos em unidades normalizadas (nu).

As variáveis não lineares observadas foram SD1 (desvio padrão da variabilidade instantânea entre batimentos), SD2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos de longo prazo) e SD1/SD2 (relação entre a variação de curto prazo e a longo prazo), todos expressos em ms.

4.4.3 QUALIDADE DE VIDA

Foi aplicado o Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), utilizando uma versão validada em português (Ware e Sherbourne, 1992), que contém 36 questões que avaliam 8 domínios (Capacidade funcional, Limitação por aspectos físicos, Dor, Estado geral de saúde, Vitalidade, Aspectos sociais, Limitação por aspectos emocionais e Saúde mental). Os domínios possuem uma escala de 0 a 100, onde valores maiores indicam melhor qualidade de vida, a partir disso, foi utilizado um ponto de referência de 50 como valor médio para separar os resultados melhores e piores.

4.4.4 STATUS FUNCIONAL

Para a avaliação das limitações funcionais foi aplicado a Escala de Status Funcional Pós COVID-19 (PCFS) desenvolvida por Klok et al. (2020). Esta escala abrange todo o espectro de resultados funcionais e concentra-se nas limitações das tarefas/atividades habituais e nas mudanças no estilo de vida em cinco séries. O grau 0 reflete a ausência de qualquer limitação funcional, o grau 1 indica limitações negligenciáveis, já o grau 2 representa limitações leves. O grau 3 é responsável pela incapacidade de executar determinadas atividades, forçando os pacientes a modificá-las estruturalmente. Por fim, o grau 4 é reservado para pacientes com graves limitações funcionais que necessitam de assistência nas atividades da vida diária (AVD).

Os participantes foram categorizados em dois grupos: PCFS 0-2 indicando indivíduos sem limitação funcional ou com limitações leves a negligenciáveis e PCFS 3-4, indicando indivíduos com limitações funcionais moderadas a severas. Essa classificação foi adotada para diferenciar os indivíduos que apresentavam menor e maior comprometimento

funcional. Referência esta que já foi utilizada em estudos prévios que investigaram os desfechos funcionais pós-COVID-19 (INSPIRATION INVESTIGATORS, 2022).

4.4.5 COLETA SANGUÍNEA

O paciente realizou o exame mediante jejum de 8h no Laboratório de Análises Clínicas da UEPA. Uma amostra de sangue de 3 mL foi coletada pela equipe especializada do laboratório por punção intravenosa utilizando um sistema de coleta a vácuo contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante. As amostras foram transportadas para o Laboratório de Virologia da Universidade Federal do Pará e analisadas pelo método da luminometria para citocinas como descrito abaixo.

Para esta análise, as citocinas utilizadas foram: Interleucina-6 (IL-6); Fator de necrose tumoral (TNF- α); Interferon-gama (IFN- γ); Interleucina-17A (IL-17A); Interleucina-2 (IL-2); Interleucina-10 (IL-10); Interleucina-4 (IL-4). Para a produção de citocinas foi utilizado o kit Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 17-plex Assay (Bio-rad), com o equipamento Bio- Plex (Bio-rad), o qual quantifica as citocinas de acordo com o fabricante. Inicialmente foi preparada a curva padrão para a quantificação de acordo com o fabricante. Esta foi composta por sete pontos e um branco em duplicata. Os soros a serem testados foram descongelados até atingir temperatura ambiente e foram diluídos 1:4 em diluente de amostra.

Após a lavagem para remoção dos reagentes não aderidos, foi adicionado aos poços com as microesferas (mínimo de 100 por análise) uma solução tampão sheath fluid (Bio-Rad) para serem analisadas no analisador de microesferas (Bio-Plex- Bio-Rad). As concentrações das amostras desconhecidas (antígenos nas amostras de FG) foram estimadas a partir da curva padrão, utilizando o Bio-Plex Manager Software (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Os níveis das citocinas foram expressos como picograma por mililitro (pg/ml).

4.4.6 PROCEDIMENTOS

Etapa 1: Abordagem dos participantes elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e interessados após a concordância formal do participante por meio da assinatura do TCLE.

Etapa 2: Entrevista para a coleta de dados demográficos e clínicos, sintomas persistentes da infecção da COVID-19, e confirmação diagnóstica.

Etapa 3: Os participantes foram submetidos à avaliação da VFC, aplicação da SF-36 e PCFS e coleta de exames laboratoriais.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados da coleta foram armazenados no software Excel 2016™ (Microsoft Corporation, Redmond, USA) e analisadas por meio do software Graphpad prism versão 5.0™ (Graphpad software, Inc., San Diego, USA). A normalidade da distribuição dos parâmetros de VFC, níveis de citocinas e domínios da qualidade de vida foram analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk.

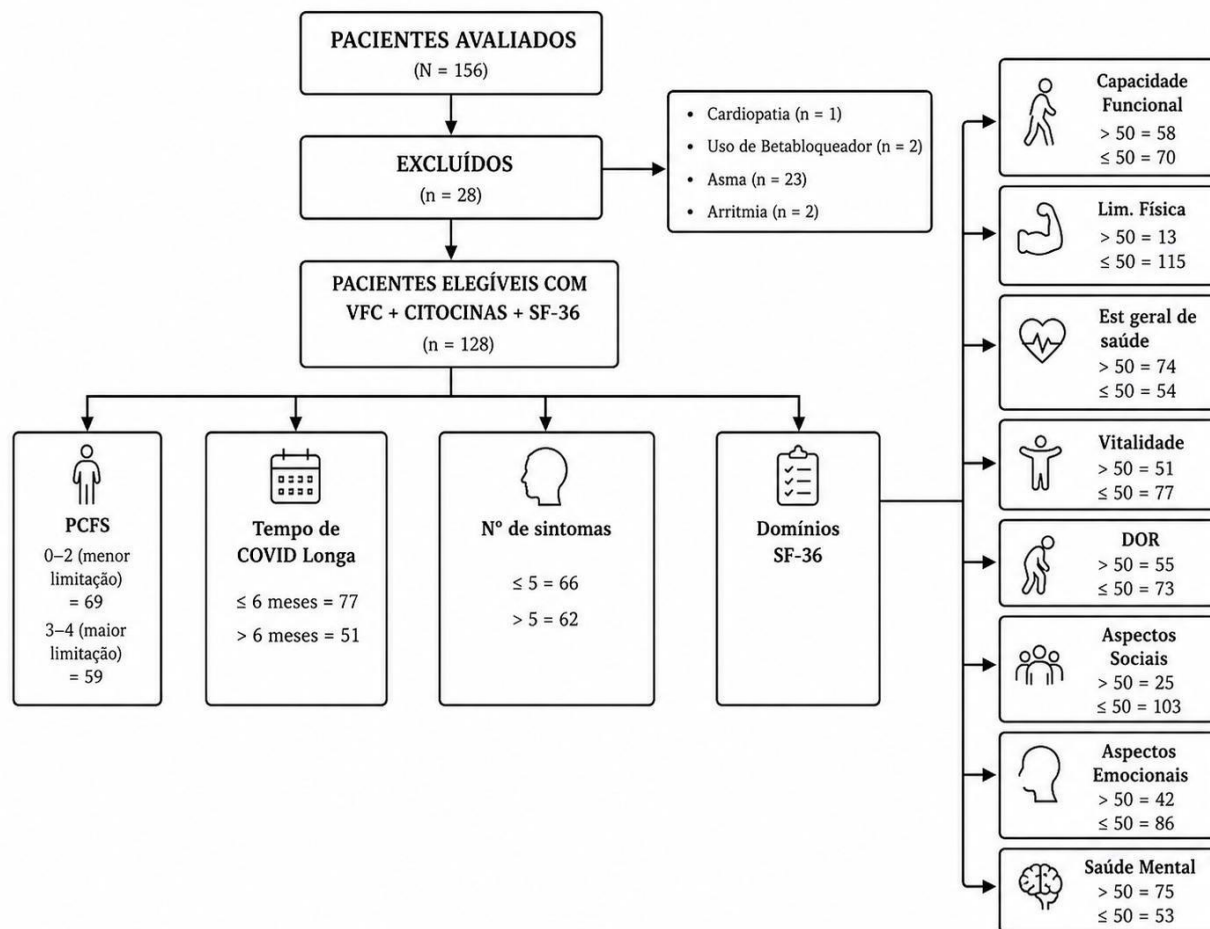
Variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média $\pm$ desvio padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IQR). Para a comparação dos grupos, foram utilizados os testes t de Student para o tratamento das variáveis com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para as variáveis que apresentarem distribuição não normal. Para a análise da associação das variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman para correlação dos dados, admitiu-se 0,7 a 0,9 positivo ou negativo (indicando correlação forte), 0,5 a 0,7 positivo ou negativo (correlação moderada), 0,3 a 0,5 positivo ou negativo (correlação fraca), e 0 a 0,3 positivo ou negativo (correlação desprezível). Foi adotado o valor de significância de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais dos pacientes do estudo

Após a triagem e avaliação de 156 pacientes, 128 foram elegíveis para o estudo conforme mostrado na **Figura 1**. As características gerais incluindo dados demográficos e clínicos dos 128 pacientes estão listadas na **Tabela 1**. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino, com idade média superior a 40 anos. Sintomas como mialgia, fadiga e dispneia foram os mais prevalentes, presentes em 80% dos casos, caracterizando um perfil clínico compatível de COVID Longa.

FIGURA 1: Fluxograma de seleção e recrutamento dos pacientes



Legenda: PCFS: Escala de Status Funcional Pós-COVID-19; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca.

Tabela 1: Características demográficas e comorbidades da população estudada e sintomas da COVID longa

Variáveis	Pacientes n=128
Feminino No (%)	72 (56.3%)
Masculino, No (%)	56 (43.8%)
Idade (anos), média $\pm$ DP	44.74 $\pm$ 8.80
Peso (kg), média $\pm$ DP	79.83 $\pm$ 18.63
Altura (cm), média $\pm$ DP	5.23 $\pm$ 23.31
IMC média $\pm$ DP	29.75 $\pm$ 5.79
Hospitalização, No (%)	55 (43.0%)
Tempo de hospitalização, média $\pm$ DP	6.60 $\pm$ 11.47
Comorbidades	
HAS	28 (21.9%)
Diabetes	14 (10.9%)
Classes Farmacológicas	
Uso de anti-hipertensivo	24 (18.8%)
BRA	20 (15.6%)
IECA	2 (1.6%)
Bloqueadores do canal de cálcio	2 (1.6%)
Sintomas da COVID Longa	
Mialgia, No (%)	110 (85.9%)
Fadiga, No (%)	109 (85.8%)
Dispneia, No (%)	101 (79.5%)
Cefaleia, No (%)	93 (73.2%)
Dor Torácica, No (%)	57 (44.9%)
Anosmia, No (%)	70 (54.7%)
Alteração do Paladar, No (%)	68 (53.1%)
Artralgia, No (%)	64 (50.8%)
Hiposmia, No (%)	4 (3.1%)
Tempo de Covid Longa	
$\leq$ 6 meses (n, %) menor	77 (60.2%)
$>$ 6 meses (n, %) maior	51 (39.8%)
Total	128 (100%)

Legenda: IMC= índice de massa corporal; DM= diabetes mellitus; HAS= hipertensão arterial sistêmica; BRA= bloqueadores dos receptores de angiotensina II; IECA= inibidores da enzima conversora da angiotensina; DP= desvio padrão.

5.2 Comparação das variáveis da VFC e citocinas segundo Status Funcional Pós COVID-19, Tempo e sintomas da Covid Longa

Na Tabela 2, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de VFC entre os grupos comparados. No entanto, indivíduos com maior limitação funcional (grau 3 e 4) apresentaram maior concentração sérica de IL-17A, o que sugere maior atividade inflamatória entre essa população. Quanto ao tempo de COVID Longa, a análise indicou perfil inflamatório distinto de acordo com o tempo de permanência da doença. Em relação ao número de sintomas, pacientes com menos de cinco sintomas apresentaram maiores concentrações séricas de IL-6 e IL-4 quando comparados àqueles com mais de cinco sintomas, indicando perfil inflamatório distinto.

Tabela 2: Comparação das variáveis da VFC e citocinas segundo Status funcional Pós COVID-19, Tempo e sintomas da Covid Longa

Variável	Status Funcional Pós-COVID 19			Tempo de Covid Longa			Sintomas da Covid Longa		
	Grau 0-2 n=69	Grau 3-4 n=59	p	≤ 6 meses (n= 77)	> 6 meses (n= 51)	p	≤ 5 (n=66)	>5 (n=62)	p
Mean RR (ms)	795.00 (727.00 – 900.00)	845.00 (719.50 – 921.00)	0.195	818.00 (724.00 – 916.00)	794.00 (718.00 – 902.00)	0.321	818.50 (741.25 – 914.25)	799.00 (712.75 – 902.00)	0.316
SDNN (ms)	21.30 (15.60 – 27.90)	22.40 (13.75 – 37.60)	0.133	20.00 (15.60 – 30.60)	23.40 (14.40 – 31.50)	0.188	21.50 (17.17 – 31.00)	21.45 (13.70 – 30.55)	0.269
RMSSD (ms)	20.60 (15.50 – 30.00)	25.10 (15.30 – 38.65)	0.095	21.60 (15.50 – 33.90)	23.30 (14.20 – 36.30)	0.417	21.80 (16.00 – 37.87)	23.45 (15.05 – 33.30)	0.446
LF (u.n)	50.28 (34.73 – 62.40)	48.76 (34.54 – 61.78)	0.453	47.30 (33.32 – 61.37)	52.32 (39.78 – 64.94)	0.138	50.05 (35.07 – 63.06)	49.38 (34.14 – 60.43)	0.312
HF (u.n)	49.30 (37.57 – 65.22)	51.20 (38.12 – 65.34)	0.472	52.67 (38.58 – 66.58)	47.66 (35.03 – 60.08)	0.134	49.70 (36.86 – 64.88)	50.58 (39.41 – 65.56)	0.328

LF/HF (ratio)	1.02 (0.533 – 1.661)	0.952 (0.529 – 1.621)	0.488	0.898 (0.500 – 1.591)	1.098 (0.662 – 1.854)	0.118	1.00 (0.54 – 1.71)	0.97 (0.51 – 1.53)	0.305
SD1 (ms)	14.60 (11.00 – 21.20)	17.80 (10.80 – 27.35)	0.095	15.30 (11.00 – 24.00)	16.50 (10.05 – 25.65)	0.421	15.45 (11.32 – 26.82)	16.60 (10.65 – 23.55)	0.446
SD2 (ms)	26.40 (17.60 – 33.70)	24.90 (16.20 – 45.60)	0.279	23.30 (16.60 – 38.20)	28.00 (16.70 – 38.90)	0.197	26.35 (19.70 – 38.27)	25.55 (15.55 – 38.65)	0.390
SD1/SD2	0.592 (0.514 – 0.738)	0.629 (0.503 – 0.847)	0.175	0.622 (0.518 – 0.822)	0.590 (0.496 – 0.685)	0.114	0.591 (0.495 – 0.757)	0.624 (0.514 – 0.841)	0.384
IL-6 (pg/ml)	8.09 (6.82 – 9.70)	8.25 (7.09 – 10.30)	0.147	8.13 (6.93 – 9.91)	8.09 (6.81 – 9.84)	0.225	8.59 (7.21 – 10.54)	7.80 (6.70 – 9.67)	0.042*
TNF (pg/ml)	8.59 (7.30 – 9.45)	8.23 (7.35 – 10.36)	0.413	8.43 (7.41 – 9.67)	8.23 (7.26 – 9.77)	0.305	8.47 (7.22 – 10.31)	8.28 (7.66 – 9.37)	0.425
IFN- γ (pg/ml)	9.25 (8.40 – 10.08)	9.14 (8.13 – 10.16)	0.435	9.14 (7.71 – 10.01)	9.57 (8.60 – 10.65)	0.030*	9.09 (7.72 – 10.00)	9.66 (8.33 – 10.40)	0.067
IL-17A (pg/ml)	14.60 (9.33 – 26.01)	20.17 (10.00 – 30.12)	< 0.001*	18.90 (10.48 – 29.95)	12.65 (8.17 – 23.03)	0.003*	15.75 (9.10 – 27.35)	16.83 (10.28 – 26.05)	0.204
IL-2 (pg/ml)	8.25 (7.48 – 8.91)	8.14 (7.15 – 9.27)	0.412	8.33 (7.48 – 9.25)	8.80 (7.24 – 8.94)	0.077	8.32 (7.33 – 9.09)	8.16 (7.40 – 9.08)	0.439
IL-10 (pg/ml)	8.93 (7.32 – 10.13)	9.42 (7.74 – 10.69)	0.134	9.28 (7.97 – 10.57)	9.03 (7.26 – 10.00)	0.175	9.45 (7.97 – 10.81)	8.76 (7.27 – 10.06)	0.067
IL-4 (pg/ml)	7.12 (5.41 – 9.64)	6.81 (5.71 – 10.27)	0.478	6.82 (4.94 – 10.02)	7.14 (5.95 – 10.05)	0.143	7.88 (6.24 – 11.05)	6.19 (4.80 – 8.61)	0.001*

A análise estatística foi realizada com o teste de Mann-Whitney para a distribuição dos dados não normais. Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IQR). RR, média dos intervalos RR; SDNN, desvio padrão de todos os intervalos RR normais; RMSSD, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo, expressos em unidades normalizadas (nu); SD1, mudanças

rápidas nos intervalos RR; SD2, mudanças de longo prazo; SD1/SD2, razão de curto prazo para variação de longo prazo expressos em (ms). Níveis séricos de citocinas expressos em (pg/ml).

5.3 Comparação das variáveis da VFC segundo domínios da SF-36

Na tabela 3 observou-se diferença somente no intervalo RR quando comparado à capacidade funcional, sugerindo possíveis alterações no comportamento da frequência cardíaca em indivíduos com pior percepção da capacidade funcional. Além disso, na comparação entre o índice SD1/SD2 e o grupo com pior estado geral de saúde associou-se a valores menores entre os grupos, indicando possível comprometimento do equilíbrio autonômico nesses indivíduos.

Tabela 3: VFC x Domínios Funcionais da SF-36

Variável	Capacidade Funcional		p	Limitação Aspectos Físicos		p	Estado Geral de Saúde		p	Dor		p
	> 50 n= 58	≤ 50 n= 70		> 50 n= 13	≤ 50 n= 115		> 50 n= 74	≤ 50 n= 54		> 50 n= 55	≤ 50 n= 73	
Mean RR (ms)	789.50 (720.2–849.00)	848.00 (741.00–945.50)	0.008*	797.00 (727.00–846.00)	818.00 (724.00–909.00)	0.301	825.00 (741.00 – 898.75)	795.00 (724.00 – 919.75)	0.405	840.00 (716.50 – 939.00)	794.00 (727.00 – 727.00)	0.145
SDNN (ms)	21.35 (11.37 – 30.07)	22.00 (16.62 – 36.45)	0.164	21.30 (12.70 – 25.30)	21.70 (15.60 – 33.45)	0.081	20.64 (13.70 – 31.85)	22.45 (16.85 – 30.32)	0.364	19.40 (14.65 – 33.60)	22.10 (15.400 – 30.40)	0.279
RMSSD (ms)	22.35 (10.70 – 32.60)	23.30 (15.82 – 36.97)	0.156	20.60 (18.20 – 29.60)	23.30 (15.30 – 36.75)	0.248	20.60 (15.22 – 38.62)	24.15 (16.15 – 32.92)	0.487	21.60 (12.95 – 34.65)	23.70 (15.70 – 34.60)	0.224
LF (u.n)	54.50 (36.60 – 62.80)	48.91 (34.37 – 61.81)	0.166	56.13 (28.07 – 69.52)	49.17 (34.78 – 61.78)	0.403	49.38 (34.38 – 61.98)	52.30 (34.49 – 62.62)	0.310	49.65 (39.28 – 61.78)	49.17 (33.32 – 63.28)	0.374
HF (u.n)	45.51 (37.11 – 63.25)	51.07 (38.06 – 65.45)	0.172	43.86 (30.42 – 71.87)	50.80 (38.12 – 65.19)	0.412	50.58 (37.89 – 65.20)	47.69 (37.28 – 65.44)	0.332	50.33 (38.12 – 60.70)	50.80 (36.63 – 66.58)	0.375
LF/HF (ratio)	1.197 (0.579 – 1.693)	0.958 (0.525 – 1.624)	0.184	1.280 (0.391 – 2.285)	0.967 (0.534 – 1.621)	0.424	0.976 (0.533 – 1.636)	1.102 (0.527 – 1.682)	0.342	0.987 (0.647 – 1.621)	0.968 (0.500 – 1.728)	0.344
SD1 (ms)	15.85 (7.55 – 23.10)	16.50 (11.20 – 26.15)	0.156	14.60 (12.90 – 21.00)	16.50 (10.80 – 26.00)	0.248	14.60 (10.80 – 27.35)	17.15 (11.45 – 23.35)	0.480	15.30 (9.20 – 24.50)	16.80 (11.10 – 24.50)	0.226

SD2 (ms)	25.00 (15.42 – 38.12)	26.25 (18.00 – 41.42)	0.223	26.40 (16.60 – 27.80)	26.20 (16.70 – 38.90)	0.267	22.70 (16.15 – 37.50)	26.95 (19.70 – 38.70)	0.245	22.50 (16.00 – 40.30)	26.40 (17.60 – 38.10)	0.249
SD1/SD2 (ms)	0.601 (0.462 – 0.756)	0.628 (0.517 – 0.830)	0.169	0.553 (0.430 – 1.020)	0.614 (0.515 – 0.762)	0.440	0.621 (0.542 – 0.847)	0.581 (0.458 – 0.703)	0.036*	0.603 (0.508 – 0.727)	0.629 (0.509 – 0.862)	0.238

A análise estatística foi realizada com o teste de Mann-Whitney para a distribuição dos dados não normais. Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartilico (IQR). RR, média dos intervalos RR; SDNN, desvio padrão de todos os intervalos RR normais; RMSSD, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo, expressos em unidades normalizadas (nu); SD1, mudanças rápidas nos intervalos RR; SD2, mudanças de longo prazo; SD1/SD2, razão de curto prazo para variação de longo prazo expressos em (ms).

5.4 Comparação das variáveis da VFC segundo domínios Mentais da SF-36

Na comparação entre os grupos, observou-se que indivíduos com piores escores no domínio de aspectos sociais apresentaram alterações na relação SD1/SD2, sugerindo possível alteração da modulação autonômica associada à pior percepção das relações sociais. Além disso, indivíduos com piores escores de saúde mental apresentam maior valor do intervalo RR, indicando possíveis alterações na frequência cardíaca de repouso associada ao comprometimento da saúde mental.

Tabela 4: VFC x Domínios Mentais da SF-36

Variável	Vitalidade		p	Aspectos Sociais		p	Aspectos Emocionais		p	Saúde Mental		p
	> 50 n= 51	≤ 50 n= 77		> 50 n= 25	≤ 50 n= 103		> 50 n= 42	≤ 50 n=86		> 50 n= 75	≤ 50 n=53	
Mean RR (ms)	792.00 (719.50 - 861.00)	840.00 (738.00 - 921.00)	0.083	768.00 (751.00 - 844.00)	835.00 (721.50 - 918.50)	0.176	766.50 (707.50 - 905.25)	837.00 (738.00 - 909.00)	0.145	794.00 (702.00 - 889.00)	846.00 (738.00 - 938.00)	0.030*
SDNN (ms)	21.40 (11.25 - 28.20)	21.60 (17.10 - 32.10)	0.115	23.40 (17.90 - 32.30)	21.30 (13.75 - 30.50)	0.146	21.35 (11.87 - 30.67)	21.60 (16.60 - 30.92)	0.344	19.30 (12.75 - 30.35)	21.90 (17.40 - 35.10)	0.091
RMSSD (ms)	20.50 (9.85 - 33.30)	23.60 (17.20 - 36.30)	0.086	23.20 (15.70 - 31.40)	23.30 (15.25 - 35.00)	0.435	26.10 (11.62 - 36.25)	22.95 (15.82 - 34.42)	0.494	20.60 (14.20 - 32.85)	24.40 (17.50 - 36.30)	0.068
LF (u.n)	48.76 (33.88 - 58.26)	49.79 (36.25 - 63.28)	0.246	44.95 (33.51 - 66.87)	49.65 (36.18 - 61.02)	0.385	51.22 (35.69 - 51.19)	48.53 (34.17-60.62)	0.239	49.65 (49.65 - 35.78)	48.76 (33.91 - 61.37)	0.378
HF(u.n)	51.20 (41.56 - 65.61)	50.18 (36.63 - 63.63)	0.251	55.04 (33.04 - 66.49)	50.33 (38.91 - 63.75)	0.378	48.56 (28.82 - 64.44)	186.50 (1.74 - 577.00)	0.249	50.33 (36.04 - 64.17)	51.20 (38.58 - 66.58)	0.374
LF/HF (ratio)	0.952 (0.513 - 1.408)	0.992 (0.570 - 1.728)	0.269	0.817 (0.504 - 2.024)	0.987 (0.567 - 1.568)	0.372	1.055 (0.551 - 2.468)	0.944 (0.520 - 1.542)	0.222	0.987 (0.558 - 1.777)	0.952 (0.500 - 1.591)	0.357
SD1	81.70 (14.50 - 6.95)	16.70 (12.20 - 25.70)	0.861	16.40 (11.10 - 22.20)	16.50 (10.80 - 24.75)	0.003	18.55 (8.17 - 25.62)	16.25 (11.20 - 24.37)	0.491	14.60 (10.05 - 23.30)	17.30 (12.40 - 25.70)	0.069

SD2	22.20 (13.70 - 33.65)	26.40 (19.70 - 39.90)	0.060	29.70 (21.30 - 38.80)	23.90 (16.50 - 38.15)	0.118	23.100 (15.70 - 38.12)	26.30 (17.17 - 38.70)	0.343	22.90 (15.25 - 38.30)	26.40 (19.70 - 41.60)	0.151
SD1/SD2	0.590 (0.497 - 0.856)	0.629 (0.518 - 0.758)	0.385	0.567 (0.471 - 0.653)	0.627 (0.522 - 0.846)	0.035*	0.606 (0.460 - 0.460)	0.617 (0.528 - 0.721)	0.271	0.590 (0.483 - 0.806)	0.629 (0.777 - 0.224)	0.137

A análise estatística foi realizada com o teste de Mann-Whitney para a distribuição dos dados não normais. Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartilico (IQR). RR, média dos intervalos RR; SDNN, desvio padrão de todos os intervalos RR normais; RMSSD, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo, expressos em unidades normalizadas (nu); SD1, mudanças rápidas nos intervalos RR; SD2, mudanças de longo prazo; SD1/SD2, razão de curto prazo para variação de longo prazo expressos em (ms).

5.5 Comparação dos níveis séricos de citocinas segundo domínios da SF-36

Notou-se que melhores escores no domínio limitação física apresentam maiores níveis séricos de IL-6, enquanto aqueles com pior limitação física apresentaram maiores níveis de IL-17A, o que sugere um perfil inflamatório diferente em relação aos indivíduos com pior comprometimento funcional. Além disso, a comparação entre o melhor escore no domínio dor associou-se a maior concentração de IL-17A indicando que pode haver uma relação entre esse grupo no que diz respeito à percepção da dor.

Tabela 5: Níveis séricos de citocinas x Domínios Funcionais da SF-36

Variável	Capacidade funcional		p	Limitação física		p	Estado geral de saúde		p	Dor		p
	> 50 n= 58	≤ 50 n=70		> 50 n= 13	≤ 50 n= 115		> 50 n= 74	≤ 50 n= 54		> 50 n= 55	≤ 50 n= 73	
IL-6 (pg/ml)	8.03 (6.85 – 9.33)	8.32 (6.84 – 10.45)	0.155	9.88 (9.11 – 10.62)	7.91 (6.81 – 9.74)	0.004*	8.11 (6.82 - 9.90)	8.34 (6.96 - 9.86)	0.281	7.78 (7.00 – 9.65)	8.53 (6.82 – 10.28)	0.241
TNF (pg/ml)	8.28 (7.21 – 9.30)	8.59 (7.42 – 9.83)	0.147	8.59 (7.92 – 9.33)	8.28 (7.28 – 9.71)	0.270	5.52 (7.42 - 9.83)	8.20 (7.15 - 9.39)	0.093	8.64 (7.68 – 10.48)	8.21 (7.25 – 9.27)	0.059
IFN-γ (pg/ml)	9.27 (8.49 – 10.11)	9.15 (8.00 – 10.10)	0.315	9.74 (9.18 – 9.18)	9.14 (8.27 – 10.09)	0.135	9.15 (7.86 - 10.26)	9.32 (8.53 - 10.00)	0.297	9.16 (8.27 – 10.18)	9.29 (8.36 – 10.03)	0.373
IL-17A (pg/ml)	16.83 (9.93 – 25.97)	16.73 (9.08 – 28.39)	0.409	9.65 (4.35 – 18.37)	17.66 (10.00 – 27.19)	0.040*	18.01 (10.03 - 27.19)	14.60 (9.42 - 25.90)	0.284	20.41 (10.45 – 29.54)	13.74 (9.33 – 25.60)	0.048*
IL-2 (pg/ml)	8.34 (7.60 – 9.06)	8.07 (7.14 – 9.13)	0.064	7.88 (7.55 – 9.41)	8.19 (7.30 – 9.08)	0.322	8.22 (7.21 - 9.08)	8.17 (7.55 - 9.09)	0.405	8.16 (7.16 – 9.23)	8.32 (7.53 – 9.02)	0.310
IL-10 (pg/ml)	9.26 (7.37 – 10.24)	9.17 (7.80 – 10.52)	0.453	8.61 (7.68 – 10.13)	9.26 (7.52 – 10.50)	0.454	9.43 (8.01 - 10.16)	8.76 (7.08 - 10.75)	0.152	9.46 (8.11 – 10.56)	8.93 (7.26 – 10.18)	0.098
IL-4 (pg/ml)	7.06 (5.24 – 10.30)	7.20 (5.88 – 9.75)	0.353	7.35 (6.47 - 10.12)	7.08 (5.26 - 10.02)	0.125	7.11 (5.43 - 9.77)	7.07 (5.69 - 10.34)	0.294	7.44 (5.31 – 9.90)	6.77 (5.70 – 10.19)	0.475

A análise estatística foi realizada com o teste de Mann-Whitney para a distribuição dos dados não normais. Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartilico (IQR). Níveis séricos de citocinas expressos em (pg/ml).

5.6 Comparação dos níveis séricos de citocinas segundo domínios Mentais da SF-36

Na comparação entre os níveis séricos de citocinas com os domínios mentais da SF-36, indivíduos com menores scores de vitalidade apresentaram maiores níveis séricos de IL-6 e IL-4, o que sugere uma associação entre maior atividade inflamatória e menor percepção dos níveis de energia e disposição.

Tabela 6: Níveis séricos de citocinas x Domínios Mentais da SF-36

Domínios SF-36												
Variável	Vitalidade		p	Aspectos Sociais		p	Aspectos Emocionais		p	Saúde Mental		p
	> 50 n= 51	≤ 50 n= 77		> 50 n= 25	≤ 50 n= 103		> 50 n= 42	≤ 50 n=86		> 50 n= 75	≤ 50 n=53	
IL-6 (pg/ml)	7.56 (6.77 - 9.67)	8.65 (7.19 - 10.33)	0.022 *	8.35 (7.15 – 10.82)	8.09 (6.82 - 9.78)	0.161	7.69 (6.80 - 9.62)	8.27 (7.07 - 10.28)	0.081	7.91 (6.77 - 9.90)	8.53 (7.19 - 9.80)	0.114
TNF (pg/ml)	8.28 (7.63 - 8.94)	8.43 (7.27 - 10.28)	0.250	9.12 (7.75 – 9.80)	8.26 (7.26 – 9.54)	0.186	8.25 (7.30 - 9.15)	8.41 (7.35 - 9.90)	0.288	8.28 (7.31 - 9.30)	8.43 (7.35 - 10.15)	0.377
IFN-γ (pg/ml)	9.18 (8.38 - 10.05)	9.22 (8.29 - 10.15)	0.361	9.74 (8.61- 10.01)	9.16 (8.27 – 10.13)	0.350	9.17 (8.53 - 10.18)	9.26 (8.19 - 10.06)	0.227	9.29 (8.41 - 10.13)	9.04 (8.10 - 10.08)	0.147
IL-17A (pg/ml)	16.49 (9.33 - 31.81)	16.97 (10.13 - 25.21)	0.469	16.49 (10.13 – 24.53)	16.97 (9.56 – 27.56)	0.275	11.94 (9.10 - 25.57)	17.31 (10.48 - 27.64)	0.091	13.86 (9.27 - 26.32)	18.37 (9.87 - 27.40)	0.195
IL-2 (pg/ml)	8.14 (7.22 - 8.83)	8.32 (7.53 - 9.33)	0.074	8.35 (7.36 – 9.25)	27.19 (8.18 – 7.35)	0.333	8.08 (7.39 - 9.24)	8.22 (7.34 - 9.08)	0.460	8.19 (7.46 - 9.06)	8.11 (7.21 - 7.21)	0.278
IL-10 (pg/ml)	8.80 (7.27 - 10.03)	9.61 (7.99 - 10.81)	0.071	8.40 (7.26 – 11.03)	9.42 (7.88 – 10.36)	0.178	8.86 (7.27 - 9.90)	9.51 (7.84 - 10.78)	0.195	9.20 (7.38 - 10.22)	9.39 (8.09 - 10.72)	0.384

IL-4 (pg/ml)	6.39 (5.23 - 8.24)	7.91 (6.02 - 10.86)	0.004 *	6.77 (5.98 – 10.42)	7.12 (5.34 – 9.90)	0.325	6.93 (5.71 - 9.65)	7.12 (5.27 - 10.17)	0.497	6.75 (5.45 - 9.65)	7.91 (5.66 - 10.76)	0.091
-----------------	-----------------------	------------------------	-------------------	------------------------	-----------------------	-------	-----------------------	------------------------	-------	-----------------------	------------------------	-------

A análise estatística foi realizada com o teste de Mann-Whitney para a distribuição dos dados não normais. Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartilico (IQR). Níveis séricos de citocinas expressos em (pg/ml)

5.7 Correlação entre parâmetros da VFC, citocinas e domínios do SF-36

As correlações observadas concentraram-se predominantemente entre citocinas e domínios da qualidade de vida, especialmente na limitação física, dor e vitalidade, o que indica que a inflamação sistêmica pode influenciar diretamente no bem estar e na qualidade de vida dos indivíduos. Já os índices da VFC não apresentaram associações significativas com os domínios da SF-36.

Tabela 7. Correlação entre parâmetros da VFC, citocinas e domínios do SF-36

Variável	Capacidade funcional	Limitação física	Estado geral de saúde	Dor	Vitalidade	Aspectos Sociais	Aspectos Emocionais	Saúde Mental
Mean RR (ms)	- 0.163 (0.066)	- 0.024 (0.790)	0.017 (0.846)	0.088 (0.323)	- 0.115 (0.198)	0.012 (0.891)	-0.101 (0.255)	-0.097 (0.274)
SDNN (ms)	- 0.149 (0.093)	- 0.064 (0.473)	- 0.052 (0.560)	-0.102 (0.254)	- 0.128 (0.151)	0.155 (0.081)	-0.056 (0.534)	-0.077 (0.388)
RMSSD (ms)	- 0.136 (0.125)	- 0.027 (0.762)	- 0.034 (0.702)	- 0.120 (0.179)	- 0.115 (0.197)	0.096 (0.282)	- 0.019 (0.836)	-0.083 (0.351)
LF (u.n)	0.127 (0.154)	- 0.002 (0.983)	- 0.026 (0.774)	-0.035 (0.697)	- 0.099 (0.266)	-0.124 (0.163)	0.054 (0.542)	-0.020 (0.823)
HF(u.n)	- 0.125 (0.159)	0.005 (0.956)	0.019 (0.829)	0.033 (0.710)	0.097 (0.274)	0.124 (0.164)	-0.052 (0.562)	0.018 (0.837)
LF/HF (ratio)	0.117 (0.187)	- 0.007 (0.934)	- 0.019 (0.835)	- 0.027 (0.762)	- 0.093 (0.299)	- 0.122 (0.170)	0.060 (0.504)	- 0.016 (0.861)
SD1	- 0.136 (0.125)	- 0.027 (0.760)	- 0.035 (0.695)	-0.119 (0.181)	- 0.114 (0.201)	0.094 (0.290)	-0.019 (0.830)	-0.083 (0.349)

SD2	- 0.120 (0.177)	0.000 (0.996)	- 0.055 (0.535)	-0.144 (0.199)	- 0.140 (0.115)	0.137 (0.122)	-0.056 (0.531)	-0.056 (0.530)
SD1/SD2	- 0.078 (0.383)	- 0.041 (0.643)	0.081 (0.361)	- 0.057 (0.524)	- 0.008 (0.929)	-0.019 (0.834)	0.055 (0.535)	-0.103 (0.245)
IL-6 (pg/ml)	- 0.076 (0.397)	0.233 (0.008)	- 0.105 (0.237)	-0.113 (0.202)	- 0.198 (0.025)	-0.023 (0.795)	-0.140 (0.115)	-0.156 (0.079)
TNF (pg/ml)	- 0.062 (0.488)	0.038 (0.671)	0.131 (0.142)	0.127 (0.154)	- 0.011 (0.903)	0.149 (0.093)	-0.039 (0.665)	-0.065 (0.467)
IFN-γ (pg/ml)	0.011 (0.903)	0.152 (0.087)	0.007 (0.934)	-0.110 (0.216)	0.107 (0.228)	0.028 (0.755)	0.058 (0.516)	0.084 (0.344)
IL-17A (pg/ml)	0.027 (0.760)	- 0.165 (0.062)	0.067 (0.453)	0.214 (0.015)	0.057 (0.520)	0.045 (0.616)	-0.107 (0.230)	-0.014 (0.873)
IL-2 (pg/ml)	0.168 (0.059)	0.062 (0.487)	- 0.016 (0.859)	-0.023 (0.793)	- 0.016 (0.855)	0.068 (0.448)	-0.010 (0.914)	0.016 (0.859)
IL-10 (pg/ml)	0.026 (0.773)	- 0.056 (0.528)	0.005 (0.959)	0.142 (0.110)	- 0.137 (0.124)	-0.036 (0.686)	-0.149 (0.094)	-0.044 (0.625)
IL-4 (pg/ml)	- 0.045 (0.617)	0.091 (0.307)	- 0.090 (0.315)	-0.023 (0.797)	- 0.265 (0.002)	0.004 (0.964)	-0.023 (0.800)	-0.153 (0.085)

Valores expressos como coeficiente de correlação de Spearman (ρ) e p valor. Correlações estatisticamente significativas destacadas em negrito ($p < 0.05$). RR, média dos intervalos RR; SDNN, desvio padrão de todos os intervalos RR normais; RMSSD, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo, expressos em unidades normalizadas (nu); SD1, mudanças rápidas nos intervalos RR; SD2, mudanças de longo prazo; SD1/SD2, razão de curto prazo para variação de longo prazo expressos em (ms). Níveis séricos de citocinas expressos em (pg/ml).

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, a maioria da população era do sexo feminino, que apresentavam sintomas persistentes pós fase aguda da doença, entre os sintomas mais recorrentes no estudo estão a mialgia, fadiga, dispneia e dor torácica. Os principais achados sugeriram que a VFC apresentou pouca diferença nas comparações entre os grupos, em contrapartida, observou-se que as citocinas pró e anti-inflamatórias associaram-se aos domínios da qualidade de vida, principalmente relacionados à funcionalidade e à vitalidade, sugerindo que a resposta inflamatória pode exercer papel importante na limitação funcional e na percepção do estado de saúde entre os indivíduos (DAVIS et al., 2023). Esses achados corroboram com a hipótese de que a COVID Longa representa uma condição multifatorial, onde mecanismos imunológicos persistentes coexistem com alterações funcionais e repercutem negativamente sobre a qualidade de vida e bem estar social entre os indivíduos (GREENHALGH et al., 2024).

Um dos principais achados do estudo foi que indivíduos classificados com maior limitação funcional pela PCFS apresentaram maior concentração sérica de interleucina-17A, sugerindo que a persistência da ativação inflamatória pode estar associada ao déficit funcional observado em pacientes com COVID Longa. Chaves et al. (2024) relataram que indivíduos com COVID Longa apresentam a continuidade de um ambiente inflamatório caracterizado pela manutenção de IL-17A e outras citocinas, reforçando a hipótese de que a inflamação crônica contribui para a manutenção dos sintomas e do comprometimento funcional. A IL-17A é uma citocina pró-inflamatória produzida por linfócitos Th17 e desempenha função essencial na modulação da reação imunológica do organismo contra diferentes agentes infecciosos, atua na ativação de fibroblastos e na síntese de metaloproteinases de matriz (MMPs) e contribui para o aumento do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial, promovendo a degradação metabólica muscular, prejudicando a capacidade de regeneração dos tecidos (Sahu U et al., 2021).

Outro achado importante em nosso estudo, foi a variação no perfil inflamatório de acordo com o tempo de evolução da COVID Longa. Indivíduos com tempo de doença maior que seis meses apresentaram concentrações séricas de IFN- γ mais altas se comparados aqueles com até seis meses de evolução que apresentaram níveis maiores de IL-17A. Esse achado corrobora com o estudo de Peluso et al., (2021) que observou que a resposta imunológica persistente pode sofrer alterações durante o tempo de evolução clínica da doença, refletindo diferentes etapas da ativação inflamatória. Outros estudos recentes

mostram que indivíduos com a síndrome da COVID Longa apresentam mudanças no sistema imunológico por vários meses após o quadro de infecção inicial, que pode ser caracterizada pela permanência de citocinas pró-inflamatórias e ativação constante de células T, mesmo sem a presença de uma infecção ativa (SU et al., 2022).

Ainda que a disfunção autonômica seja considerada uma das principais manifestações fisiológicas relacionadas à COVID Longa, os parâmetros da VFC não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos categorizados de acordo com a PCFS, quantidade de sintomas e duração da doença. Esses achados sugerem que a modulação autonômica cardíaca não está diretamente ligada à estratificação clínica utilizada, mas sim estar relacionada a um fenômeno com múltiplas causas como idade, condição física, gravidade da doença e tempo de recuperação (Ferreira et al., 2024).

Barizien et al., (2021), corroboram que, apesar de a VFC ser frequentemente empregada como um método não invasivo para avaliar a modulação autonômica, as pesquisas que incluem indivíduos com COVID Longa mostram resultados variados, evidenciando diferenças nos protocolos de coleta de dados, no tempo de duração do monitoramento, nos índices analisados e nas características clínicas dos grupos estudados. Dessa forma, os resultados atuais indicam que, na amostra analisada, a reação inflamatória apresentou uma possível habilidade de distinção superior entre os grupos clínicos em comparação com os parâmetros da VFC. Isso ressalta que a inflamação persistente e a disfunção autonômica atuam como mecanismos complementares, porém não necessariamente concomitantes na fisiopatologia da COVID Longa (Davis et al., 2023; Fedorowski et al., 2024).

Em nosso estudo, indivíduos com até cinco sintomas apresentaram maiores concentrações de IL-6 e IL-4, isto sugere que a gravidade da reação inflamatória pode variar quanto à carga sintomática da COVID Longa. Além disso, notou-se que a IL-4 exerce um papel importante na regulação da resposta imunológica, promovendo mecanismos anti-inflamatórios e modulando a atividade de macrófagos e linfócitos (Gusev; Sarapultsev, 2024). Desse modo, a persistência dos sintomas pode resultar da interação entre processos inflamatórios, alterações autonômicas, microtrombose, entre outras, não estando ligada exclusivamente aos níveis de citocinas presentes na circulação.

Outrossim, a IL-6 também pode estar relacionada com baixo desempenho físico, e isso pode ser justificado devido ao envolvimento desta citocina com a fadiga central e

periférica, visto que em níveis elevados, ela pode induzir a sensação de indisposição e comprometimento na capacidade de geração de força, contribuindo assim para a baixa tolerância ao exercício (Jamieson et al., 2024). O estudo de Queiroz et al., (2022) demonstrou que a IL-6 atua no sistema nervoso central através das vias neuroinflamatórias, o que promove mudanças no metabolismo, disfunção mitocondrial, além também pode refletir uma sobrecarga autonômica e cardiovascular, uma vez que ela participa da interação entre o sistema imunológico e sistema nervoso autônomo, devido a inflamação microvascular (Bohmwald et al., 2024; Peluso et al., 2021). Desse modo, a inflamação crônica pode estar associada a alterações na modulação autonômica cardíaca, o que favorece a manutenção de sintomas associados ao desempenho físico entre esses indivíduos.

A ausência de diferenças estatisticamente significativas não exclui a presença de alterações autonômicas na COVID Longa. Considerando que a disfunção autonômica constitui um fenômeno multifatorial, sua manifestação pode variar entre indivíduos e sofrer influência de fatores como idade, condicionamento físico, uso de medicamentos, inflamação residual, gravidade da infecção aguda e tempo de recuperação clínica (Larsen et al., 2024). Além disso, a heterogeneidade clínica da COVID Longa e as diferenças metodológicas entre os estudos, incluindo o protocolo de avaliação da VFC, tempo de registro e índices analisados, podem contribuir para resultados divergentes na literatura (Ferreira et al., 2024). Em nossa amostra, os resultados sugerem que, a resposta inflamatória apresentou maior capacidade discriminatória entre os grupos clínicos do que os parâmetros da VFC, sugerindo que inflamação persistente e disfunção autonômica representam mecanismos complementares, porém não necessariamente concomitantes na fisiopatologia da COVID Longa (Davis et al., 2023; Fedorowski et al., 2024).

Sob essa perspectiva, observaram-se alterações em índices específicos da VFC relacionadas principalmente aos domínios da qualidade de vida, incluindo capacidade funcional, estado geral de saúde, aspectos sociais e saúde mental. Esses achados sugerem que a disfunção autonômica na COVID Longa pode manifestar-se de forma mais evidente no comprometimento funcional e psicossocial do que nas características clínicas isoladas dos indivíduos, reforçando a natureza multifatorial da síndrome. Esses resultados são compatíveis com o estudo de Ferreira et al., 2024, que observaram que pacientes com COVID Longa frequentemente apresentam redução da modulação vagal e alterações do equilíbrio simpátovagal, embora exista grande heterogeneidade entre os estudos quanto à magnitude dessas alterações.

Nesse contexto, observou-se que pacientes com pior percepção no domínio aspectos sociais apresentaram diferença estatisticamente significativa na razão SD1/SD2, esta relação representa a interação entre componentes de curto e longo prazo na VFC. Desse modo, nossos achados sugerem uma possível alteração da modulação autonômica associada à percepção das relações sociais. Por outro lado, indivíduos com pior percepção da saúde mental apresentaram maior intervalo RR, sugerindo possíveis alterações na frequência cardíaca de repouso. Esses achados podem estar ligados às alterações autonômicas observadas em indivíduos com COVID Longa, na qual estressores fisiológicos e sociais podem influenciar diversas manifestações clínicas da doença (Federowski et al., 2024).

Por outro lado, a ausência de correlações consistentes entre a maioria dos índices da VFC e os marcadores inflamatórios sugere que a disfunção autonômica e a inflamação persistente podem representar mecanismos parcialmente independentes na fisiopatologia da COVID Longa. Embora exista comunicação bidirecional entre o sistema nervoso autônomo e o sistema imunológico por meio do denominado "reflexo inflamatório", a magnitude dessa interação parece variar conforme o estágio da doença, o perfil imunológico individual e a presença de comorbidades (Federowski et al, 2024). Por sua vez, Marques et al. (2023) relataram que o sistema nervoso periférico está envolvido em processos inflamatórios através da VFC de alta frequência, apresentando uma relação inversa com os níveis de IL-6 e fibrinogênio, sugerindo que a modulação parassimpática da inflamação pelo nervo vago pode influenciar algumas moléculas inflamatórias. Dessa forma, nossos resultados reforçam a hipótese de que a modulação autonômica pode exercer maior influência sobre a capacidade funcional e a qualidade de vida do que sobre a manutenção da resposta inflamatória sistêmica, contribuindo para explicar a complexidade clínica e a heterogeneidade observadas em indivíduos com COVID Longa.

Em conjunto, os resultados do presente estudo sugerem que a inflamação persistente e a disfunção autonômica desempenham papéis complementares na fisiopatologia da COVID Longa. Enquanto os biomarcadores inflamatórios, especialmente IL-6, IL-17A e IL-4, apresentaram associações mais consistentes com os domínios físicos da qualidade de vida e com a limitação funcional, os parâmetros da VFC mostraram-se mais relacionados aos domínios mentais, como aspectos sociais e saúde mental. Sob a perspectiva clínica, esses achados reforçam que a avaliação isolada de marcadores inflamatórios ou da modulação autonômica pode não ser suficiente para caracterizar a complexidade da COVID Longa. A integração entre biomarcadores imunológicos, VFC, testes funcionais e instrumentos de

qualidade de vida pode fornecer uma compreensão mais abrangente dos diferentes fenótipos da síndrome, permitindo estratégias de acompanhamento e reabilitação mais individualizadas. Outrossim, estudos longitudinais são necessários para esclarecer como a interação entre inflamação persistente e disfunção autonômica influencia a evolução clínica e a recuperação funcional desses indivíduos.

LIMITAÇÕES

O estudo apresenta limitações inerentes ao delineamento observacional, não permitindo estabelecer relações de causalidade entre as variáveis estudadas. Além disso, a realização do estudo em um único centro de referência, com amostra por conveniência, também restringe a comparação dos achados e a generalização dos resultados para outras populações. A utilização de dados retrospectivos pode ter limitado o controle de variáveis confundidoras e a completude de algumas informações clínicas.

7 CONCLUSÃO

Os achados reforçam a natureza multifatorial da COVID Longa, evidenciando que a persistência da inflamação sistêmica e as alterações da modulação autonômica atuam de forma complementar no comprometimento da funcionalidade e da qualidade de vida. Os principais achados mostraram relação entre maiores concentrações séricas de IL-17A e pior funcionalidade, além de relações entre IL-6, IL-4 e IFN- γ com os domínios físicos da SF-36. Outrossim, os parâmetros da VFC revelaram maior relação com os domínios mentais do SF-36, indicando que a inflamação persistente e a disfunção autonômica são processos fisiopatológicos distintos, mas complementares associados a COVID Longa.

Diante desses resultados, é possível subsidiar a elaboração de protocolos direcionados, promovendo a individualização das intervenções, favorecendo a prática clínica baseada em evidências e uma compreensão mais abrangente da COVID Longa. Além disso, este estudo contribuirá para a ampliação do conhecimento na área de reabilitação e desempenho funcional ao abordar a integração entre modulação autonômica, marcadores inflamatórios e qualidade de vida na avaliação de indivíduos com COVID Longa, principalmente na região amazônica. Por fim, recomenda-se mais do tipo ensaio clínico e longitudinais que busquem compreender melhor os impactos da doença ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELGHANI, M.; HAMED, M.; G. SAID, A.; FOUAD, E. Evaluation of perceived fears of COVID-19 virus infection and its relationship to health-related quality of life among patients with diabetes mellitus in Egypt during pandemic: a developing country single-center study. *Diabetology International*, v. 13, p. 108-116, 2022. DOI: 10.1007/s13340-021-00511-8.
- ACANFORA, D.; NOLANO, M.; ACANFORA, C.; COLELLA, C.; PROVITERA, V.; CAPORASO, G.; RODOLICO, G. R.; BORTONE, A. S.; GALASSO, G.; CASUCCI, G. Impaired vagal activity in Long-COVID-19 patients. *Viruses*, v. 14, n. 5, p. 1035, 2022. DOI: 10.3390/v14051035.
- BARIZIEN, N.; LE GUEN, M.; RUSSEL, S.; TOUCHE, P.; HUANG, F.; VALLÉE, A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 14042, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-93546-5.
- BECKER, R. C. Autonomic dysfunction in SARS-CoV-2 infection: acute and long-term implications. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 52, n. 3, p. 692-707, 2021. DOI: 10.1007/s11239-021-02549-6.
- BERGER, M.; RAFFIN, J.; PICHOT, V.; HUPIN, D.; GARET, M.; LABEIX, P.; COSTES, F.; BARTHÉLÉMY, J.-C.; ROCHE, F. Effect of exercise training on heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 29, n. 8, p. 1254-1262, 2019. DOI: 10.1111/sms.13447.
- BREITBART, P.; KOCH, A.; SCHMIDT, M.; MAGEDANZ, A.; LINDHOFF-LAST, E.; VOIGTLÄNDER, T.; SCHMERMUND, A.; MEHTA, R. H.; EGGBRECHT, H. Clinical and cardiac magnetic resonance findings in post-COVID patients referred for suspected myocarditis. *Clinical Research in Cardiology*, v. 110, n. 11, p. 1832-1840, 2021. DOI: 10.1007/s00392-021-01929-5.
- BRITTO, R. R. et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 17, n. 6, p. 556-563, 2013.
- BUCCELLETTI, F.; BOCCI, M. G.; GILARDI, E.; FIORE, V.; CALCINARO, S.; FRAGNOLI, C.; MAVIGLIA, R.; FRANCESCHI, F. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, v. 2012, p. 219080, 2012. DOI: 10.1155/2012/219080.
- CAROD-ARTAL, F. J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Revista de Neurología*, v. 72, n. 11, p. 384-396, 2021.
- CASTANARES-ZAPATERO, D.; CHALON, P.; KOHN, L. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Annals of Medicine*, v. 54, n. 1, p. 1473-1487, 2022. DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901.
- CHAVES, E. C. R.; QUARESMA, J. A. S.; RODRIGUES, M. H. C. et al. Altered leukocyte pattern and inflammatory markers in unvaccinated long COVID patients: a

cross-sectional study. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 28617, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-75920-1.

CHEN, Y.; KLEIN, S. L.; GARIBALDI, B. T. et al. Aging in COVID-19: vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Research Reviews*, v. 65, p. 101205, 2021. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205.

CHUANG, H. J.; LIN, C. W.; HSIAO, M. Y.; WANG, T. G.; LIANG, H. W. Long COVID and rehabilitation. *Journal of the Formosan Medical Association*, v. 123, supl. 1, p. S61-S69, 2024. DOI: 10.1016/j.jfma.2023.03.022.

CORTINOVIS, M.; PERICO, N.; REMUZZI, G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. *The Lancet*, v. 397, n. 10270, p. 173-175, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00039-8.

DAL-PIZZOL, F.; KLUWE-SCHIAVON, B.; DAL-PIZZOL, H. R. et al. Association of systemic inflammation and long-term dysfunction in COVID-19 patients: a prospective cohort. *Psychoneuroendocrinology*, v. 172, p. 107269, 2025. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2024.107269.

DAVIS, H. E.; MCCORKELL, L.; VOGEL, J. M.; TOPOL, E. J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, n. 3, p. 133-146, 2023. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.

ERDAL, Y.; ATALAR, A. C.; GUNES, T.; OKLUOGLU, T.; YAVUZ, N.; EMRE, U. Autonomic dysfunction in patients with COVID-19. *Acta Neurologica Belgica*, v. 122, 2022.

FEDOROWSKI, A.; FANCIULLI, A.; RAJ, S. R.; SHELDON, R.; SHIBAO, C. A.; SUTTON, R. Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden. *Nature Reviews Cardiology*, v. 21, n. 6, p. 379-395, 2024. DOI: 10.1038/s41569-023-00962-3.

GUIRADO, G. M. de P.; GUIRADO, V. M. de P.; OLIVEIRA, E.; QUEIROZ, P. E.; GARCIA, R. Avaliação da qualidade de vida de trabalhadores antes e durante a pandemia de COVID-19 por meio do questionário SF-36. *Revista de Gestão em Sistemas de Saúde*, v. 10, n. 1, p. 84-105, 2021.

GUSEV, E.; SARAPULTSEV, A. Exploring the pathophysiology of Long COVID: the central role of low-grade inflammation and multisystem involvement. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 12, p. 6389, 2024. DOI: 10.3390/ijms25126389.

GOLDSTEIN, D. S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clinical Autonomic Research*, v. 30, n. 4, p. 299-315, 2020. DOI: 10.1007/s10286-020-00714-0.

GREENHALGH, T.; SIVAN, M.; PERLOWSKI, A.; NIKOLICH, J. Ž. Long COVID: a clinical update. *The Lancet*, v. 404, n. 10453, p. 707-724, 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X.

- HOLMES, C. J.; WIND, S. A.; ESCO, M. R. Heart rate variability responses to a resistance training program in free-living conditions: a case study in a collegiate athlete. *Sports*, v. 6, n. 4, 2018.
- INSPIRATION INVESTIGATORS. Durable functional limitation in patients with coronavirus disease-2019 admitted to intensive care and the effect of intermediate-dose vs standard-dose anticoagulation on functional outcomes. *European Journal of Internal Medicine*, v. 103, p. 76-83, 2022. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.06.014.
- JIANG, D. H.; MCCOY, R. G. Planning for the post-COVID syndrome: how payers can mitigate long-term complications of the pandemic. *Journal of General Internal Medicine*, v. 22, p. 1-4, 2020.
- KASEDA, E. T.; LEVINE, A. J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clinical Neuropsychologist*, p. 1-17, 2020.
- KLOK, F. A.; BOON, G. J. A. M.; BARCO, S.; ENDRES, M.; GEELHOED, J. J. M.; KNAUSS, S.; REZEK, S. A.; SPRUIT, M. A.; VEHRSCCHILD, J.; SIEGERINK, B. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *European Respiratory Journal*, v. 56, n. 1, p. 2001494, 2020. DOI: 10.1183/13993003.01494-2020.
- KINGSTONE, T.; TAYLOR, A. K.; O'DONNELL, C. A.; ATHERTON, H.; BLANE, D. N.; CHEW-GRAHAM, C. A. Finding the 'right' GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID. *BJGP Open*, v. 4, n. 5, 2020.
- LI, G. et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020.
- MAGEED, N. A.; BASER, I. I. A. E. Predictive and prognostic value of heart rate variability analysis in early bedside diagnosis and management of COVID-19 patients. *Anaesthesia & Surgery Open Access Journal*, v. 1, n. 5, p. 1-6, 2020. DOI: ASOAJ.MS.ID.000522.
- MANDAL, S.; BARNETT, J.; BRILL, S. E. et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*, v. 76, n. 4, p. 396-398, 2021. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
- MARQUES, K. C.; SILVA, C. C.; TRINDADE, S. S. et al. Reduction of cardiac autonomic modulation and increased sympathetic activity by heart rate variability in patients with Long COVID. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, p. 862001, 2022. DOI: 10.3389/fcvm.2022.862001.
- MARQUES, K. C.; QUARESMA, J. A. S.; FALCÃO, L. F. M. Cardiovascular autonomic dysfunction in 'Long COVID': pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 10, p. 1256512, 2023. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1256512.
- O'MAHONEY, L. L.; ROUTEN, A.; GILLIES, C. et al. The risk of Long Covid symptoms: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Nature Communications*, v. 16, art. 4249, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-59012-w.

PELUSO, M. J.; DONATELLI, J.; HENRICH, T. J. Long-term immunologic effects of SARS-CoV-2 infection: leveraging translational research methodology to address emerging questions. *Translational Research*, v. 241, p. 1-12, 2022. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.11.006.

PROAL, A. D.; VANELZAKKER, M. B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, 2021.

QUEIROZ, M. A. F.; NEVES, P. F. M. D.; LIMA, S. S. et al. Cytokine profiles associated with acute COVID-19 and Long COVID-19 syndrome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 922422, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.922422.

RAVEENDRAN, A. V. Long COVID-19: challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 15, n. 1, p. 145-146, 2021. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.12.025.

RAMAN, B.; BLUEMKE, D. A.; LÜSCHER, T. F.; NEUBAUER, S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European Heart Journal*, v. 43, n. 11, p. 1157-1172, 2022.

RODRIGUES, A. N.; PARANHOS, A. C. M.; DA SILVA, L. C. M. et al. Effect of long COVID-19 syndrome on health-related quality of life: a cross-sectional study. *Frontiers in Psychology*, v. 15, p. 1394068, 2024. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1394068.

Sahu U, Biswas D, Prajapati VK, Singh AK, Samant M, Khare P. Interleukin-17-A multifaceted cytokine in viral infections. *J Cell Physiol*. 2021;236(12):8000-8019. doi:10.1002/jcp.30471

SCHULTHEISS, C.; WILLSCHER, E.; PASCHOLD, L. et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Medicine*, v. 3, n. 6, p. 100663, 2022. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.

SHER, L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 114, n. 2, p. 95-98, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486531/>.

SILVA, O. R.; PEREIRA, N. J.; MILAN, P. G. E. Quality of life assessment with the SF-36 instrument during the COVID-19 pandemic: a pilot study. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 9, e17210917596, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i9.17596.

SU, Y. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*, v. 185, n. 5, p. 881-895, 2022. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014.

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*, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, 1996.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M. F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009. DOI: 10.1590/S0102-76382009000200018.

WARE, J. E.; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, v. 30, n. 6, p. 473-483, 1992.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

WU, Y.; XU, X.; CHEN, Z.; DUAN, J.; HASHIMOTO, K.; YANG, L.; LIU, C.; YANG, C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 87, p. 18-22, 2020.

YANG, Z.; LIU, H.; MENG, F.; GUAN, Y.; ZHAO, M.; QU, W.; HAO, H.; LUAN, G.; ZHANG, J.; LI, L. The analysis of circadian rhythm of heart rate variability in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*, 2018.

ZHU, Z.; WANG, M.; LIN, W.; CAI, Q.; ZHANG, L.; CHEN, D. et al. Cardiac biomarkers, cardiac injury, and comorbidities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Immunity, Inflammation and Disease*, v. 9, n. 4, p. 1071-1100, 2021.

APÊNDICE A –TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa cujo título é: **“AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA, INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E QUALIDADE DE VIDA NA COVID LONGA: ESTUDO TRANSVERSAL”**. O objetivo deste estudo é avaliar a função autonômica cardíaca, níveis de citocinas inflamatórias e qualidade de vida em indivíduos com Covid Longa.

Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso convidamos você a participar como peça fundamental para analisarmos seu grau de comprometimento pós infecção e como a reabilitação ambulatorial pode lhe beneficiar. Ex: será realizada uma entrevista com perguntas sobre seu estado de saúde, tipos de sintomas durante a COVID-19, se ficou ou não internado, se precisou de auxílio de oxigênio. Você responderá um questionário, caso precise de ajuda, os pesquisadores poderão anotar suas respostas. Caso não saiba alguma pergunta ou lhe provoque constrangimento, você tem liberdade para não responder. Nesta pesquisa será realizado um procedimento que pode lhe trazer qualquer desconforto, como coleta de sangue, o qual pode gerar risco de contaminação, porém, tal risco será minimizado pelo uso de materiais estéreis e descartáveis. Outro risco, é a perda do sigilo da sua identidade, ou seja, o seu nome vir a ser conhecido, e para evitar esse risco, deixamos claro que o seu nome será conhecido somente pelos pesquisadores e que na divulgação dos resultados do estudo, ele não irá aparecer, pois usaremos o código. Sua participação no estudo é muito importante, pois poderá gerar um protocolo de reabilitação física e respiratória contínuo para aqueles acometidos por essa infecção. A qualquer momento antes da conclusão da pesquisa, você poderá afastar-se e não permitir o uso das informações obtidas e todo material gravado e/ou anotado será apagado. As informações obtidas serão utilizadas somente nesta pesquisa, guardadas pelos pesquisadores por cinco anos e depois destruídas. Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em eventos científicos ou outro meio de comunicação e publicados em revistas.

Não há nenhuma despesa pessoal adicional ao participante neste estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados obtidos por sua participação serão apenas utilizados para este estudo e trabalhos que estejam vinculados a este. Se você tiver qualquer pergunta sobre esse estudo ou riscos, você pode entrar em contato com o Se você tiver dúvidas sobre seus direitos ou com relação aos aspectos éticos do trabalho você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) da Universidade do Estado do Pará. Se você tiver dúvidas e desejar esclarecimentos sobre a pesquisa ou mesmo sobre os seus direitos poderá fazer contato com o(s) pesquisador responsável(s), com o (s) orientandos Luiz Fábio Magno Falcão, telefone (91) 98237-9488, ou orientanda Suellen da Silva Mendonça, telefone (91) 99812-2193.

Consentimento: acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo sobre Alterações pulmonares em pacientes infectados pelo SARS-COV-2.

Eu discuti com o Dr. Luiz Fábio Magno Falcão e com a fisioterapeuta/mestranda Suellen da Silva Mendonça, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim, quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

_____ Belém ____/____/____
Participante

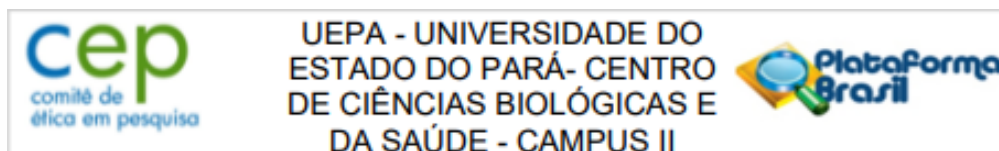
_____ Belém ____/____/____
Testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente para a participação neste estudo.

_____ Belém ____/____/____
Pesquisador

ANEXOS

ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E INTEGRAL DE PACIENTES RECUPERADOS DA Covid-

Pesquisador: Luiz Fábio Magno Falcão

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36459920.4.0000.5174

Instituição Proponente: Centro de Saúde Escola do Marco

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.252.664

Apresentação do Projeto:

Objetivo: Avaliar aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem em pacientes recuperados de Covid-19

Metodologia: Estudo longitudinal do tipo coorte

prospectivo (estudo de seguimento, de braço único) a ser realizado entre 2020 a 2024 envolvendo avaliação e investigação clínica dos diversos

órgãos e sistemas envolvendo pacientes recuperados da Covid-19. Resultados esperados: É provável que durante as avaliações e acompanhamentos dos pacientes recuperados da Covid-19, algumas alterações e sequelas estejam presentes em diversos órgãos e sistemas como, por exemplo, alterações pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinais, oftalmológicas, neurológicas, uroginecológicas, muscular, entre outras, evidenciando a necessidade de acompanhamento desses pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Investigar e acompanhar as lesões, alterações e/ou sequelas nos diferentes órgãos e sistemas, incluindo os aspectos biopsicossociais, em pacientes recuperados de Covid-19.

Objetivo Secundário:

- Descrever achados clínico-funcionais e biopsicossociais em pacientes que foram recuperados da Covid-19 durante pandemia no estado do Pará,

Endereço: Trav. Perebeui, 2623 (1º andar da biblioteca do Campus II da UEPa)

Bairro: Marco

CEP: 66.087-670

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3131-1781

E-mail: cepccbs@uepa.br



UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ- CENTRO
DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E
DA SAÚDE - CAMPUS II



Continuação do Parecer: 4.252.664

comparando tais achados entre si.

- Descrever, comparar e correlacionar os diferentes dados provenientes de achados clínicos de órgãos e sistemas como, por exemplo, aspectos cardiovasculares, gastrointestinais, hepatológicos, dermatológicos, neurológicos, uroginecológico, respiratório, hematológico, musculoesquelético, endócrino e metabólico e ocular, em pacientes recuperados da Covid-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios apresentados adequadamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a quantificação e para o diagnóstico sobre o cenário da saúde do paciente pós contaminação por COVID - 19 e indicação de tratamentos atenuantes às sequelas da doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados de forma correta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto APROVADO

Considerações Finais a critério do CEP:

Após a avaliação pelos referees que compõem o Comitê de Ética em Pesquisa do CCBS/UEPA e aprovação em reunião de colegiado realizada no dia 28/08/2020, a proposta atendeu as exigências das Resoluções em vigor.

Conforme as Resoluções 466/12 e 510/2016, é atribuição do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente a pesquisa. Ressaltamos as seguintes atribuições do pesquisador: Desenvolver o projeto conforme delineado; Elaborar e apresentar os relatórios parcial (is) e final até 60 dias após o seu término (como notificação); Apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda responsabilidade, por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto. Justificar fundamentadamente, perante o CEP, qualquer modificação (emenda) ou interrupção do projeto e identificar nas Informações Básicas tais mudanças.

A comunicação com o CEP continua via e-mail: cepccbs@uepa.br ou cep_uepa@hotmail.com devido a pandemia.

Endereço: Trav. Perebeui, 2623 (1º andar da biblioteca do Campus II da UEPA)
Bairro: Marco **CEP:** 66.087-670
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3131-1781 **E-mail:** cepccbs@uepa.br



UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ- CENTRO
DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E
DA SAÚDE - CAMPUS II



Continuação do Parecer: 4.252.664

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Atualizado.pdf	28/08/2020 22:37:43	Cláudia Viana Urbinati	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Atualizado.pdf	28/08/2020 22:36:10	Cláudia Viana Urbinati	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1601494.pdf	05/08/2020 15:03:45		Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	05/08/2020 15:02:49	Luiz Fábio Magno Falcão	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CSE_Marco.pdf	05/08/2020 14:59:22	Luiz Fábio Magno Falcão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	24/07/2020 22:38:15	Luiz Fábio Magno Falcão	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	24/07/2020 22:36:36	Luiz Fábio Magno Falcão	Aceito
Outros	Carta.pdf	24/07/2020 22:35:36	Luiz Fábio Magno Falcão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/07/2020 22:34:08	Luiz Fábio Magno Falcão	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 01 de Setembro de 2020

Assinado por:

REGINA GABRIELA CALDAS DE MORAES
(Coordenador(a))

ANEXO B: PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO



The effects of inspiratory muscle training on exercise tolerance in patients with post-covid-19 syndrome: a systematic review

Emyly Monteiro Corrêa^a, Suellen da Silva Mendonça^b, Rodrigo Santiago Barbosa Rocha^c,
Katiane da Costa Cunha^c, Luiz Fabio Magno Falcão^c,
Valéria Marques Ferreira Normando^{c,*}

^a Biological and Health Sciences Center, Para State University, Av. João Paulo II, n° 817 - Marco, Belém, 66095-049, Brazil

^b Biological and Health Sciences Center, Para State University, Belém, Brazil

^c Postgraduate Program in Rehabilitation and Functional Performance, Para State University, Av. João Paulo II, n° 817 - Marco, Belém, 66095-049, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Inspiratory muscle training
Post-COVID-19 syndrome
Respiratory rehabilitation
Exercise tolerance
Six-minute walk test

ABSTRACT

Objective: This systematic review aimed to evaluate the effects of Inspiratory Muscle Training (IMT), either performed in isolation or combined with aerobic and resistance exercises, on exercise tolerance and respiratory function in patients with post-COVID-19 syndrome.

Methods: The review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines and registered in PROSPERO. Randomized controlled trials (RCTs) published in peer-reviewed journals investigating IMT in adults with post-COVID-19 syndrome were included. A comprehensive search was carried out in international electronic databases. Data extraction and risk of bias assessment (RoB 2.0) were performed independently by two reviewers.

Results: Six randomized controlled trials encompassing a total of 451 participants were included. The overall quality of evidence was considered moderate, mainly due to small sample sizes and heterogeneous protocols. Compared with control groups, IMT demonstrated significant improvements in inspiratory muscle strength, diaphragmatic thickness, and distance covered in the 6-min walk test (6MWT). However, no consistent differences were observed in maximal oxygen uptake ($\dot{V}O_{2max}$) or autonomic modulation.

Conclusion: The findings suggest that IMT may enhance exercise tolerance and respiratory parameters in post-COVID-19 patients. Nevertheless, the available evidence remains limited and heterogeneous, underscoring the need for multicenter RCTs with standardized protocols and long-term follow-up to establish definitive clinical recommendations.

1. Introduction

Long COVID, or post-COVID-19 syndrome, refers to the persistence of symptoms for more than 2–3 months after the acute phase of infection. The most frequently reported symptoms include dyspnea, chest pain, fatigue, muscle weakness, and functional limitations, which compromise patients' quality of life and social reintegration [1,2]. The pathophysiological mechanisms of this condition remain poorly understood, but are thought to involve structural and functional pulmonary alterations, as well as potential neurological and musculoskeletal impacts [3,4].

In this context, inspiratory muscle training (IMT) has emerged as a promising therapeutic strategy. IMT aims to strengthen the respiratory

muscles and enhance exercise capacity, and it has already demonstrated significant benefits in chronic conditions such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), heart failure, and post-myocardial infarction [5,6]. In these populations, rehabilitation programs incorporating IMT have shown improvements in exercise tolerance, cardiorespiratory parameters, and quality of life, in addition to a reduction in hospitalizations.

The extrapolation of these results to post-COVID-19 syndrome is plausible, given the overlap of symptoms and pathophysiological mechanisms among these conditions. However, the body of evidence on IMT in post-COVID patients remains incipient and methodologically heterogeneous. Although systematic reviews with meta-analysis are considered the gold standard for evidence synthesis, their application in

* Corresponding author.

E-mail addresses: emyly.correa@aluno.uepa.br (E.M. Corrêa), suellen.mendonca@aluno.uepa.br (S. da Silva Mendonça), rodrigo.santiago.rocha@uepa.br (R.S.B. Rocha), katiane.cunha@uepa.br (K. da Costa Cunha), fabiofalcão@uepa.br (L.F.M. Falcão), valerianormando@uepa.br (V.M.F. Normando).

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108375>

Received 13 June 2025; Received in revised form 20 August 2025; Accepted 23 September 2025

Available online 24 September 2025

0954-6111/© 2025 Elsevier Ltd. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

ANEXO C: TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSO INTERNACIONAL

CERTIFICADO



Certificamos que

SUELLEN DA SILVA MENDONÇA

apresentou o tema livre com título: **COVID-19 LONGA E DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA: ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA REVELA AUMENTO DO CONTROLE SIMPÁTICO**, na modalidade banner, no 15º CONGRESSO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA, realizado no Centro de Convenções do Ceará em Fortaleza (CE), de 11 a 14 de setembro de 2025, promovido pela SBF - Sociedade Brasileira de Fisioterapia, com carga horária de 40 (quarenta) horas, tendo como co-autores: **EMLY MONTEIRO CORRÊA, KARINA CARVALHO MARQUES, VALERIA FERREIRA NORMANDO, LUIZ FÁBIO MAGNO FALCÃO.**

Dyely Campos
DRA. DYELY DE CARVALHO OLIVEIRA CAMPOS
Presidente do 15º Congresso Internacional de Fisioterapia

Oséas Florêncio de Moura Filho
DR. OSÉAS FLORÊNCIO DE MOURA FILHO
Presidente da Sociedade Brasileira de Fisioterapia



MjI5Mi01ODkyOA==

<https://www.compreoseu.com.br/site/consultar-certificado-temas-livres>

CERTIFICADO



Certificamos que

SUELLEN DA SILVA MENDONÇA

apresentou o tema livre com título: **IMPACTO DA SÍNDROME DA COVID-19 LONGA NA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE: UM ESTUDO TRANSVERSAL**, na modalidade banner, no 15º CONGRESSO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA, realizado no Centro de Convenções do Ceará em Fortaleza (CE), de 11 a 14 de setembro de 2025, promovido pela SBF - Sociedade Brasileira de Fisioterapia, com carga horária de 40 (quarenta) horas, tendo como co-autores: **JULLIANA VIEIRA LEÃO, ARTHUR NASCIMENTO RODRIGUES, LUIZ FÁBIO MAGNO FALCÃO.**

Dyely Campos
DRA. DYELY DE CARVALHO OLIVEIRA CAMPOS
Presidente do 15º Congresso Internacional de Fisioterapia

Oséas Florêncio de Moura Filho
DR. OSÉAS FLORÊNCIO DE MOURA FILHO
Presidente da Sociedade Brasileira de Fisioterapia



MjI5NS01ODkyOA==

<https://www.compreoseu.com.br/site/consultar-certificado-temas-livres>